

# НЕФРОЛОГИЯ



# NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ У БОЛЬНЫХ  
НА ГЕМОДИАЛИЗЕ  
*Hyperhomocysteinemia in patients on hemodialysis*

ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР НЕФРОНА  
*Histohematic barrier of the nephron*

ФУРОСЕМИД ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ  
*Furosemide in chronic renal failure*

ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА  
*Problems of pathogenesis of glomerulonephritis*

РЕНАЛЬНАЯ ГЕМОДИНАМИКА  
ПРИ НЕФРОПАТИЯХ  
*Renal hemodynamics in nephropathies*

АРИТМИИ НА ДИАЛИЗЕ  
*Arrhythmias on dialysis*

ГЕМОСТАЗ У БОЛЬНЫХ НА ДИАЛИЗЕ  
*Hemostasis in patients on dialysis*

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ДИСКУССИЯ  
*Other materials. Discussion.*

1

2003 ТОМ 7  
VOL. 7

# НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2003



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.M.Ermolenko,  
N.A.Mukhin, A.Sh.Rumyantsev, N.N.Smirnova, 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), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), 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), N.A.Yaitsky (St.Petersburg, Russia)

**Volume 7 • № 1 • 2003**

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПБГМУ  
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»  
ST.PETERSBURG • 2003

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ  
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

# НЕФРОЛОГИЯ

**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ**

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

**А.В.СМИРНОВ**

Заместители главного редактора

**А.М.Есяян, И.Г.Каюков**

Редакционная коллегия

**С.Х.Аль-Шукри, А.Л.Арьев, Р.В.Бабаханян, В.М.Ермоленко,  
Н.А.Мухин, А.Ш.Румянцев, 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), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия),  
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), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург,  
Россия)**



## ***Уважаемые коллеги!***

Приглашаем Вас принять участие в Международной научной конференции  
**«Гомеостаз: физиология, патология, фармакология, клиника»**,  
которая пройдет 18-19 сентября 2003 г. в городе Одессе в рамках года России в Украине. Организаторами-учредителями конференции выступили *Одесский государственный медицинский университет, МЗ Украины и Институт медико-биологических проблем РАН (Россия)*.

### **Научные направления работы конференции:**

- *история и современность в учении о гомеостазе*
- *физиология гомеостаза*
- *патофизиология гомеостаза*
- *фармакология гомеостаза*
- *диагностика, клиника и пути коррекции гомеостаза*

### **Правила регистрации:**

Прислать заявку и тезисы докладов для участия в конференции необходимо до 1 мая 2003 года (материалы, поступившие позже рассматриваться не будут).

Тезисы докладов – одна страница формата А4, полный доклад – до 6 страниц формата А4. Тезисы и доклады должны быть напечатаны на компьютере шрифтом Times New Roman 12pt с полуторным интервалом, передаются на дискете 3,5” или по электронной почте в формате Rich Text Format. Поля – 20 мм. Название печатается заглавными буквами, на следующей строке – фамилия, имя, отчество, далее – название организации. Через два интервала с абзаца печатается текст тезисов (докладов).

Представленные на конференцию тезисы и доклады будут напечатаны в журнале *«Достижения медицины и биологии»*.

Организационный взнос (стоимость информационных материалов, программ, тезисов конференции) – 5 у.ед.

### **Официальные языки конференции:**

украинский, русский, английский

Заявки на участие в конференции, тезисы и доклады принимаются по адресу:

**Украина, 65026, г.Одесса, Валиховский пер., 2**  
**кафедра общей и клинической патофизиологии**

**Контактные телефоны: +380482 207-649; +38048 711-72-54**

***Приглашения для участия в работе конференции будут разосланы до 1 сентября 2003 года по адресу, представленному в заявке.***

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.  
Сдан в набор 12.03.2003. Подписан в печать 22.04.2003.  
Формат бумаги 60x90<sup>1/8</sup>. Бумага офсетная.  
Печать офсетная. Печ. л. 8,75. Тираж 1000 экз.

197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6,  
тел./факс (812) 234-54-36. E-mail: levsha@omnisp.ru

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».

© НЕФРОЛОГИЯ, 2003

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.



**Дорогие читатели!**

Обращаем Ваше внимание, что информация о подписке на журнал «Нефрология» во II полугодии 2003 года включена в дополнительный каталог подписных изданий агентства «Роспечать», который поступит в пункты подписки в мае текущего года.

**Наши подписные индексы прежние:**

**Для индивидуальных подписчиков – 45860**

**Для предприятий и организаций – 45861**

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

ЯГМУРОВ О.Д.  
Гистогематический барьер нефрона  
как биологическая система при патологии почек

**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

ДОБРОНРАВОВ В.А., ЖЛОБА А.А., ГОЛУБЕВ Р.В.  
Гипергомоцистеинемия и сердечно-сосудистые  
заболевания у больных на хроническом диализе

ФЕТИСОВА Н.В., ЛУКИЧЕВ Б.Г.  
Фуросемид при хронической почечной  
недостаточности

ВАСИЛЬЕВА И.А.  
Качество жизни больных с хронической  
почечной недостаточностью

МУХИН И.В., НИКОЛЕНКО В.Ю., ИГНАТЕНКО Г.А.  
Роль оксида азота в патогенезе хронического  
гломерулонефрита (обзор литературы)

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

СИНЯЧЕНКО О.В., АНИКЕЕВА Т.В., ИГНАТЕНКО Г.А.,  
МИЛЬНЕР И.А., ЕРМОЛАЕВА М.В., ТАКТАШОВ Г.С.  
Гломерулонефрит как фактор, определяющий  
тяжесть течения инфекционного эндокардита

ПЕРЕВЕЗЕНЦЕВА Ю.Б., СМЕРНОВА Н.Н.,  
РУМЯНЦЕВА И.В., БЕЛЯЕВ А.П.  
Особенности ренальной гемодинамики  
в условиях функциональной нагрузки

ТУРСУНБАЕВ А.К., СУЛТАНОВ Ж.А.  
Состояние почечного кровотока  
при гломерулонефрите у детей

ШУТОВ А.М., КОНДРАТЬЕВА Н.И., МУХОРИН В.П.,  
ИВАШКИНА Т.Н.  
Скорость оседания эритроцитов и артериальная  
податливость у больных с додиализной хронической  
почечной недостаточностью

ТРЕТЬЯКОВ Б.В., КОЛЬЧЕНКО О.Л., ТОРШИНА И.Г.  
Антиаритмические эффекты профилирования  
концентрации калия в диализате

МИХЕЕВА Ю.С., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЕСАЯН А.М.  
Изменения гемостаза при хронической почечной  
недостаточности на стадии программного  
гемодиализа

**LEADING ARTICLE**

7 YAGMOUROV O.D.  
The histochemical barrier of the nephron as a biological  
system in renal pathology

**REVIEWS AND LECTURES**

13 DOBRONRAVOV V.A., ZHLOBA A.A., GOLUBEV R.V.  
Hyperhomocysteinemia and cardiovascular diseases in  
patients on maintaining dialysis

20 FETISOVA N.V., LUKICHEV B.G.  
Furosemide in chronic renal failure

26 VASILIEVA I.A.  
Quality of life in patients with chronic  
renal failure

41 MUKHIN I.V., NIKOLAENKO V.Yu., IGNATENKO G.A.  
Role of nitric oxide in pathogenesis of chronic  
glomerulonephritis (review of literature)

**ORIGINAL ARTICLES****Clinical investigations**

46 SINYACHENKO O.V., ANIKEEVA T.V., IGNATENKO G.A.,  
MILNER I.A., ERMOLAEVA M.V., TAKTASHOV G.S.  
Glomerulonephritis as a factor determining the course  
of infectious endocarditis

51 PEREVEZENTSEVA Yu.B., SMIRNOVA N.N.,  
RUMYANTSEVA I.V., BELYAEV A.P.  
Characteristics of renal hemodynamics under  
conditions of functional loading

58 TURSUNBAEV A.K., SULTANOV Zh.A.  
The state of renal blood circulation in children with  
glomerulonephritis

62 SHUTOV A.M., KONDRATIEVA N.I., MUKHORIN V.P.,  
IVASHKINA T.N.  
Erythrocyte sedimentation rate and arterial  
compliance in pre-dialysis patients

67 TRETIVAKOV B.V., KOLCHENKO O.L., TORSHINA I.G.  
Antiarrhythmic effects of profiling the potassium  
concentration in dialysate

72 MIKHEEVA Yu.S., RUMYANTSEVA Sh.,  
ESSAIAN A.M.  
Hemostatic disturbances in chronic renal failure at the  
program hemodialysis stage



КОРОЛЕВ В.А., ГЛУШКОВА О.В., ГОРДЕЕВА Г.И.  
Гликированный гемоглобин у больных  
с диабетической нефропатией

КАБАНОВА Н.В.  
Изменение показателей гомеостаза у беременных с  
артериальной гипертензией под влиянием метода  
энтеросорбции

### Экспериментальные исследования

ЛАМПАТОВ В.В., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.  
Влияние индуктора микросомальных ферментов  
смешанного типа на секрецию омипака в почках крыс

БАРАБАНОВА Т.А., ПЕТРИЩЕВ Н.Н., СМИРНОВ А.В.  
Влияние излучения He-Ne лазера на механическую  
активность миокарда крыс с экспериментальной  
почечной недостаточностью

ГОЖЕНКО А.И., ФЕДОРУКА С.,  
ДОЛОМАТОВ С.И., ПОГОРЕЛАЯ И.В.  
Влияние аргинина, предуктала и сорбилакта на  
функцию почек крыс при сулемовой нефропатии

### КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

КОСТЕРЕВА Е.М., ВАСИЛЬЕВ А.Н.,  
МИХАЙЛОВ А.А., АНТОНОВА Т.В.  
Проблемы вакцинации больных с хронической  
почечной недостаточностью, получающих  
лечение гемодиализом

### НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

БРЕГЕЛЬ Л.В., КОНДРАТЬЕВА Т.Г.,  
СУББОТИН В.М., ГОЛУБЕВ С.С.  
Случай интерстициального нефрита у ребенка  
в отдаленной стадии болезни Kawasaki

### ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

ЛАПИН С.В., ТОТОЛЯН А.А.  
Иммунологическая диагностика поражений  
почек при васкулитах

ВАНЧАКОВА Н.П.  
Опыт балинтовских групп в практике лечения больных  
с хронической почечной недостаточностью и  
хроническим гемодиализом

### ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

ЕСАЯН А.М.  
Ренальная дисфункция у пациентов  
с хронической почечной недостаточностью  
при назначении ингибиторов ангиотензин  
I-конвертирующего фермента

### ДИСКУССИЯ

ШУЛУТКО Б.И.  
Размышления клинициста о сущности болезни  
и ее составляющих: проблема вторичных нефропатий

76 KOROLEV V.A., GLUSHKOVA O.V., GORDEEVA G.I.  
Glycated haemoglobin in diabetic nephropathy  
patients

80 KABANOVA N.V.  
Change of homeostasis indices in pregnant women with  
arterial hypertension under the influence  
of enterosorption

### Experimental investigations

88 LAMPATOV V.V., BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.  
Effects of the mixed type inductor of microsomal enzyme  
on the omnipaque secretion in rat kidneys

91 BARABANOVA T.A., PETRISHCHEV N.N., SMIRNOV A.V.  
Effects of He-Ne laser on mechanical activity of the  
myocardium in rats with experimental  
renal failure

98 GOZHENKO A.I., FEDORUK A.S., DOLOMATOV S.I.,  
POGORELAYA I.V.  
Effects of arginin, preductal and sorbilact on the renal  
function of rats with sublimate nephropathy

### BRIEF COMMUNICATIONS

102 KOSTEREVA E.M., VASILIEV A.N., MIKHAILOV A.A.,  
ANTONOVA T.V.  
Problems of vaccination of chronic renal  
failure patients on hemodialysis

### PRACTICAL NOTES

106 BREGEL L.V., KONDRATIEVA T.G., SUBBOTIN V.M.,  
GOLUBEV S.S.  
A case of interstitial nephritis in a child in a late stage of  
Kawasaki disease

### PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

109 LAPIN S.V., TOTOLYAN A.A.  
Immunological diagnosis of lesions of the kidneys  
with vasculites

120 VANCHAKOVA N.P.  
Experience of Balint groups with practical treatment  
of patients with chronic renal failure and chronic  
hemodialysis

### QUESTIONS AND ANSWERS

126 ESSAIAN A.M.  
Renal dysfunction in chronic renal failure patients at  
administration of inhibitors of angiotensine  
I-converting enzyme

### DISCUSSION

129 SHULUTKO B.I.  
Contemplation of a clinician on the essence of the disease  
and its components: problem of secondary nephropathies



© О.Д. Ягмуров, 2003  
УДК 616.613:612.423

*О.Д. Ягмуров*

## ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР НЕФРОНА КАК БИОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА ПРИ ПАТОЛОГИИ ПОЧЕК

*O.D. Yagmourov*

## THE HISTOCHEMICAL BARRIER OF THE NEPHRON AS A BIOLOGICAL SYSTEM IN RENAL PATHOLOGY

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

**Ключевые слова:** почки, гистогематический барьер нефрона, патология почек, компенсаторная перестройка биологической системы.

**Key words:** kidneys, histochemical barrier of the nephron, renal pathology, compensatory reorganization of the biological system.

Патология почки, особенно причины развития недостаточности функций системы жизнеобеспечения, требует изучения структурной организации ее гистогематического барьера (ГГБ), изменение которого отражает повреждение и дисфункцию нефрона, компенсацию нарушенных функций и появление декомпенсации.

В естественных условиях почка человека постоянно подвергается различным экзо- и эндогенным воздействиям, точкой приложения повреждающего действия которых становится ее ГГБ [1–6].

ГГБ представляет собой структурную основу реализации функций органа, специализированной ткани или биологической системы и состоит из: специализированных паренхиматозных клеток, стромы, включающей волокнистые структуры с клеточным микроокружением (фиксированными и подвижными клетками регулирующих систем: нервной, эндокринной, иммунной), а также кровеносных и лимфатических сосудов [5–12].

Наиболее важным в современных представлениях о ГГБ является признание многокомпонентности его структурной организации и пространственной неоднородности. Каждый из образующих эту биологическую систему компонентов имеет свои структурные особенности и обладает своим диапазоном преобразований в условиях динамического равновесия, именуемого нормой или гомеостазом [5–8, 10–12].

В связи с этим ГГБ является единым структурно-функциональным комплексом, обеспечивающим пространственный градиент в количестве и качестве информации. При этом специфическая функция биологической системы обеспечивается содружественной деятельностью всех без исклю-

чения компонентов, входящих в ГГБ [7, 10–12]. Именно такая кооперация, являясь обязательным элементом (подсистемой) ГГБ, активно принимает участие в ликвидации постоянного потока экзо- и эндогенного воздействия, поддерживая сохранность биологической системы в определенных пределах. Следовательно, недостаточность специфической функции любого органа или биологической системы является результатом десинхронизации структурной организации их ГГБ.

В зависимости от роли в общем гомеостазе и ответной реакции органы ГГБ бывают «полными» или «неполными» (см. схему). Полные ГГБ состоят из пяти компонентов и встречаются в коже, а также в слизистых оболочках большинства органов, формируя между кровью и органами сложную систему защитных сооружений из комплекса клеток и тканевых структур, ответственных не только за специфические функции биологической системы, но и за сохранность структурной организации органа [7, 8, 12].

В то же время известно, что некоторые биологические системы по мере своей эволюции постепенно усложняются и переходят на более высокий уровень развития, обеспечивающий им большую способность к адаптации при часто меняющихся условиях внутренней среды организма [7, 8, 12–15, 32–34].

Этот процесс сопровождается максимальным упрощением строения их ГГБ путем сложной перестройки и редукции его отдельных компонентов с формированием так называемых неполных ГГБ (см. схему). Наиболее типичные неполные (3 или 2 компонентные) ГГБ наблюдаются в почках, легких и печени.



## ГИСТОГЕМАТИЧЕСКИЙ БАРЬЕР



Схема типов гистогематических барьеров.

ГГБ с такой упрощенной структурной организацией обеспечивает биологической системе быстроту обменных процессов, маневренность и, при необходимости, высочайший уровень функционального напряжения [7,8,12].

В то же время такая «капитальная» реорганизация органа приводит не только к резкому снижению его компенсаторных возможностей и тем самым структурной надежности биологической системы, но и уязвимости ее ГГБ в условиях развития патологии [7].

При воздействии повреждающих факторов такие биологические системы подвергаются альтерации быстрее и в большем объеме, что приводит к неуклонному и прогрессирующему выходу из строя различных компонентов ГГБ органа. В результате этого оставшиеся элементы органа переходят в режим автономного функционирования, который не удовлетворяет компенсаторные потребности организма в условиях текущей острой или хронической патологии, вследствие чего развивается каскадный процесс распада биологической системы с развитием синдрома органной или полиорганной недостаточности [7,15–22].

Понимание общих закономерностей структурно-функциональной организации почек важно с точки зрения выяснения механизмов компенсаторной перестройки нефрона в условиях патологии и его

роли в общем гомеостазе как биологической системы, обладающей неполным ГГБ.

Согласно строению почек как биологической системы каждый отдел нефрона имеет свой подуровень межтканевой организации, обеспечивающий выполнение специфических функций, возложенных на ГГБ в целом [7,8,12,17,18].

В клубочковом аппарате, выполняющем процесс фильтрации, такой подуровень состоит из артериального капилляра, мезангиальных клеток и подоцитов;

в корковом слое, который ответственен за трофику, а также процессы секреции и реабсорбции, – это перитубулярный капилляр, межканальцевая соединительная ткань и эпителий соответствующих отделов проксимальных и дистальных канальцев;

в мозговом слое, обеспечивающем осмотическое концентрирование мочи, – это ложные прямые сосуды, межканальцевая строма и эпителий канальцев этого отдела нефрона.

Таким образом, ГГБ почек состоит из ряда подсистем, имеющих трехслойное строение, и гармонично вписывающихся в общую структуру органа, от содружественной деятельности которых зависит нормальное функционирование всего нефрона как целостной биологической системы.

В функциональном отношении такая конструкция ГГБ почек делает нефрон самой универсальной и наиболее экономной биологической системой.



Биологический смысл такой организации заключается в эффективности механизмов запуска экстренной адаптации к резкому изменению свойств внутренней среды, в результате которого происходит активация всех мобильных компонентов ГГБ нефрона.

С другой стороны, как известно, многие эндогенные и экзогенные токсические субстанции, обладая эффектом тропности или мимикрии к структурным компонентам почек, делают «неполный» ГГБ нефрона уязвимым в отношении них.

Как показали многочисленные исследования последних десятилетий, нефрон является критической мишенью для большинства ксенобиотиков и ареной развертывания реакции антиген – антитело главным образом благодаря «простоте» (упрощенности) конструкции его ГГБ [1–4, 9–11, 17, 19, 20, 23–30].

В условиях патологии общего неспецифического и иммунологического генеза при действии факторов внешней и внутренней среды уникальность сооружения ГГБ почек теряет свою универсальность и биологическую целесообразность.

Патологические воздействия, вызывая нарушения на уровне отдельных подсистем или сосудисто-тканевых компонентов ГГБ, приводят к десинхронизации работы и регулирующей роли биологической системы в пораженных отделах нефрона. Возникает несоответствие между компенсаторными способностями почек и быстро меняющимися разрушительными воздействиями внутренней среды, ведущее к напряжению и полному всех компонентов ГГБ и закономерному переходу патологического процесса на остальные отделы нефрона и интерстиций с развитием тубулоинтерстициальной дезинтеграции [16–18].

Следует отметить, что, начиная с полной дезинтеграции гломерулярного и тубулоинтерстициального компонентов, появляется особая восприимчивость гломерулярного фильтра к циркулирующим в крови цитотоксическим иммунным комплексам (ЦИК) и токсическим воздействиям фармакологических препаратов и их комбинациям, а микроскопическая картина и клиническое течение патологических процессов с этого периода приобретает схожие черты, независимо от этиопатогенеза заболевания [11, 16, 25, 26].

Компенсаторная уязвимость ГГБ нефрона отчетливо проявляется и в отношении химических веществ, способных манифестировать и модулировать те или иные патологические процессы почек. Слабо метаболизирующиеся химические вещества абсорбируются и распределяются в отдельных компонентах ГГБ нефрона в соответствии с их физико-

химическими свойствами, а затем или подвергаются постепенной утилизации, оказывая токсическое повреждение структурным элементам почек, или «складируются», обильно засоряя гломерулярный фильтр [23–25].

Некоторые химические и биологически активные вещества быстро метаболизируются и приводят к образованию нефротоксичных промежуточных продуктов – метаболитов, в большом количестве накапливающихся в ГГБ почечной ткани, разрушая его структурные компоненты [25, 31].

Кумулятивные эффекты продолжительной или повторной экспозиции ЦИК в компонентах ГГБ нефрона извращают процессы утилизации и компенсаторные возможности нефрона и тем самым приводят к грубым структурным деформациям компонентов биологической системы. При этом нарушается основной принцип конструкции ГГБ почек – кооперативное взаимодействие всех компонентов в условиях действия патологического фактора. Нарушение корпоративных связей между компонентами приводит к самостоятельному автономному функционированию различных структур ГГБ нефрона и, как правило, к снижению надежности биологической системы в условиях патологии [7, 22].

Гистологическая картина такой автономной ответной перестройки компонентов ГГБ нефрона на патологическое воздействие может проявляться широким диапазоном минимальных, пролиферативных, очаговых, диффузных или выраженных склеротических изменений, лежащих в основе соответствующих нозологических форм заболеваний почек.

Именно как распад коррелятивных связей и автономную компенсаторно-защитную реакцию отдельных компонентов ГГБ нефрона следует рассматривать пролиферацию эндотелия при интракапиллярном гломерулонефрите, мембранозную трансформацию при мембранозном гломерулонефрите и пролиферацию подоцитов и клеток нефротелия с образованием полулуний при экстракапиллярных формах гломерулопатий.

При этом выраженность морфологических изменений того или иного компонента ГГБ почек при конкретной нозологической форме отражает как несостоятельность его остальных компонентов, так и процессы извращения компенсаторно-приспособительных процессов со стороны нефрона как биологической системы в целом, приводящие к патологии, клинические проявления которой обнаруживаются на более поздних стадиях деградации структурной организации почек и развития органической недостаточности.



Значимость ГГБ нефрона как биологической системы особенно ярко заметна в так называемой системе органов детоксикации «почки – печень – легкие».

Структурная организация почек, печени и легких демонстрирует не только однотипность строения их ГГБ, но и наличие интимных механизмов связи между ними, нарушение которых ведет в условиях патологии к неуклонному развитию несостоятельности почек, печени и легких с последующим формированием устойчивого симптомокомплекса, именуемого синдромом полиорганной недостаточности.

Клинические проявления этого синдрома обусловлены постепенным выходом из строя различных структур ГГБ почек, печени, легких, ответственных за механизмы детоксикации, а также всасывание, распределение, метаболизм и выделение лекарственных веществ.

Это свидетельствует о значимости целостности ГГБ почек, печени и легких в развитии синдрома полиорганной недостаточности.

Исследование печени и легких при манифестации и терминальных проявлениях синдрома полиорганной недостаточности выявило практически отсутствие нарушений метаболизма клеток этих органов, тогда как в почках в то же самое время наблюдались глубокие изменения структурных компонентов ГГБ нефрона [4, 5, 9, 36].

Это дает основание предполагать наличие единых патогенетических механизмов поражения ГГБ почек, печени и легких, осуществляемых в равной мере при поражении ГГБ каждого из них в отдельности, а также допускать, что, вероятно, в системе «почки – печень – легкие» существует иерархическая соподчиненность органов, где центральное место занимают почки.

В связи с этим сохранность структурных компонентов ГГБ почек и нефрона как биологической системы главным образом обеспечивает надежное функционирование всей системы «почки – печень – легкие» в условиях патологии.

Несостоятельность, извращение, а затем полный полом конструкции ГГБ нефрона потенциально влечет за собой разрушение всей системы органов детоксикации с вовлечением в процесс печени, легких, а затем и других жизненно важных органов, что особенно ярко проявляется при острых шоковых состояниях различного генеза, ДВС-синдроме, эклампсиях и т.д.

Можно предполагать, что при таких острых ситуациях, сопровождающихся жестким прессингом экзо- и эндогенных воздействий, включая опосредованное и прямое разрушающее действие ЦИК и токсинов, вероятно, происходит постепенная дег-

радация компонентов ГГБ почек, развитие несостоятельности нефрона как пускового звена в системе «почки – печень – легкие» и лавинообразное перемещение разрушений на печень и легкие, как на менее устойчивые в структурном отношении биологические системы. В итоге обилие структурных поражений в системе «почки – печень – легкие» приводит к резкому снижению функции этих биологических систем, распаду системы детоксикации в целом с развитием синдрома полиорганной недостаточности.

Согласно адаптационно-регуляторной теории информация, которую органы получают друг от друга в пределах незамкнутых термодинамических систем, к которым относится и система «почки – печень – легкие», обеспечивается согласованной деятельностью всех органов благодаря интеграции сигналов обратной связи в структурных компонентах их ГГБ. Следовательно, уровень восстановительной активности биологической системы в условиях патологии определяется способностью ее ГГБ нормально функционировать и обеспечивать друг друга обратной связью в двух режимах: компенсационном и слежения.

При этом компенсационный режим должен обеспечивать быструю корректировку рассогласования реального и оптимального состояния ГГБ биологических систем при внезапных ситуациях (стресс, шок и т.д.), тогда как режим слежения осуществляется по заранее заданным программам, контролируя соответствие параметров деятельности различных компонентов ГГБ органа.

Из этого следует, что при патологии происходит «дезинформация» или «дезинтеграция» режимов обратной связи в компонентах ГГБ биологической системы. Это приводит к снижению приспособительных и восстановительных возможностей ГГБ и структурно-функциональной дезорганизации биологической системы, так как она включает компенсационный режим уже после того, как произошло рассогласование или «дезинтеграция» режимов слежения и компенсации.

В этой связи в процессе эволюции и формирования своих ГГБ такие биологические системы, как нефрон, должны были бы выработать некий особый режим восстановления утраченных структур, который срабатывал бы немедленно при нарушении гомеостаза.

При этом для нефрона важным является возможность запуска этого режима еще до развития нарушения гомеостаза, на этапе его угрозы возникновения.

Необходимость включения такого режима восстановления была показана еще Г.Селье (1956) при



стрессе, характеризующемся комплексом нейрогуморальных сдвигов.

В конечном итоге стрессовые изменения нейрогуморальной регуляции, сокращая надежность и устойчивость биологической системы, в условиях истинных стрессовых ситуаций приводят к дегенерации органов и развитию хронической патологии.

Таким образом, изложенные сведения свидетельствуют о том, что нефрон является сложной биологической системой, состоящей из многочисленных структурных подуровней (подсистем), являющихся основными компонентами его ГГБ. Все компоненты ГГБ, являясь специфическими по своим структурно-функциональным характеристикам, находятся в определенных взаимоотношениях друг с другом.

В связи с этим при описании морфологических изменений почек представляется правильным учет состояния всех компонентов имеющих подуровней ГГБ нефрона, образующих биологическую систему в целом, имея в виду, что нарушение гомеостаза при любом типе патологии – это прежде всего изменение пространственной организации.

Следовательно, особенностью течения любого заболевания почек являются конкретные клинкоморфологические формы изменения ГГБ нефрона. При этом следует иметь в виду, что с этапа распада коррелятивных связей и начала автономного функционирования компонентов ГГБ развитие структурных повреждений и прогрессирование патологического процесса проходит по универсальному механизму независимо от этиопатогенеза заболевания почек.

Клиническими признаками этого механизма и начала дегенерации нефрона как единой биологической системы являются извращенные компенсаторные реакции в виде гиперфилтрации, гиперперфузии, внутриклубочковой гипертензии и т.д., в свою очередь отражающие крайнюю степень гипертрофии отдельных функционирующих компонентов ГГБ, за которой начинается прогрессирующий неконтролируемый распад структур и развитие недостаточности почек.

Важным также является следующее. Во-первых, основные свойства нефрона как биологической системы отражают диапазон возможных колебаний его структуры и функции. В этой связи все то, что называется патологией, может являться вариантом приспособительного процесса, возможного благодаря устойчивости и целостному функционированию ГГБ нефрона как биологической системы.

Во-вторых, развитие болезни почек со всеми ее клиническими проявлениями следует считать ре-

зультатом морфологического извращения компенсаторных процессов, происходящих в структурных компонентах ГГБ. Развитие этого наиболее часто наблюдается при сверхсильных «запороговых» воздействиях или наоборот скрытых «нижепороговых» инфекциях, сопровождающихся быстрым молниеносным или медленным персистирующим разрушением структурной организации ГГБ, истощением адаптационных и репаративных резервов нефрона и развитием недостаточности почек.

Такой подход к проблеме патологии почек позволит правильно оценивать причинно-следственные связи и возникающие морфологические изменения, более адекватно влиять на компенсаторно-приспособительные процессы, происходящие в ГГБ нефрона в условиях патологии, своевременно прогнозировать течение болезни и определять лечебную тактику.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Плоткин В.Я., Ребров Б.А., Никитина И.В., Нишкумай О.Н. Производственная среда и почки. Нефрология 2001; 3 : 145
2. Нежданова М.В., Раздолькина Т.Н. Влияние экологических факторов на состояние почек у детей. Нефрология 2001; 3 : 141
3. Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Комаровский С.А. и др. Функциональное состояние почек белых крыс в условиях поступления в организм экзогенных тироксина и трийодтиронина. Нефрология 2001; 3 : 51-54
4. Рязанцев Е.В. Кислотно-основной и кислородный гомеостаз при экспериментальной почечной недостаточности. Нефрология 2001; 3 : 111
5. Штерн Л.С. Физиология и патология гисто-гематических барьеров. М.: Наука; 1968
6. Росин Я.А. Структура и функция гисто-гематических барьеров. М.: Медицина; 1971
7. Журавлева Т.Б. Значение гистогематического барьера в развитии компенсаторных процессов при нарушении гомеостаза В: Журавлева Т.Б. (ред.). Нарушение эндокринного и иммунного гомеостаза при важнейших заболеваниях. Л.: Наука; 1985 : 128-136
8. Анохин П.К. Принципы системной организации функций. М. : Наука; 1973
9. Жирков А.М., Тумаров Ф.Ю. Некоторые показатели барьерной функции почек при инфаркте миокарда. Нефрология 2001; 3 : 127
10. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М. : Медицина; 1975
11. Серов В.В. Морфологические основы иммунопатологии почек. М. : Медицина; 1968
12. Анохин П.К. Проблема компенсации нарушенных функций и ее значение для клинической медицины. Хирургия 1954; 10 : 3-14
13. Игнатова М.С. Нефрология в аспекте современной генетики. Нефрология 2001; 3 : 19-24
14. Заварзин А.А. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Л.-М.: Академия наук СССР; 1953
15. Вихерт М.И. Изменения функции почек при патологических состояниях. М.: Медицина; 1992
16. Роговой Ю.Е. Механизм развития тубулоинтерстициальных повреждений. Автореф.дис... д-ра мед.наук : Черновцы; 2000
17. Брюханов В.М., Талалаев С.В. Морфология межклубочковых реакций и микроциркуляторного русла в почках беременных крыс после введения диуретиков. Нефрология 1998; 2 : 95-98



18. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Талалаев С.В. Сосудисто-тканевые реакции почки в условиях экспериментальной патологии. Нефрология 2000; 3 : 82-85
19. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме. Тер. Арх. 1990; 6 : 55-58
20. Тареева И.Е. Фундаментальные механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Российские медицинские вести 1999; 3 : 63-64
21. Титова В.А., Томилин И.В., Тимошенко Т.Е., Барабанова В.В. Оценка трансэндотелиальной проницаемости сосудов при экспериментальной хронической почечной недостаточности. Нефрология 2000; 3 : 85-90
22. Рыбакова М.Г. Морфологические основы кооперации клеток-эффекторов иммунной системы при хроническом воспалении. Труды ЛОП 1990; 31 : 25-28
23. Клар С., Массари С.Г. Современная нефрология. М.: Медицина; 1984
24. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. СПб. : Лань; 1997
25. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. М: Медицина; 1981
26. Сергеева К.М., Смирнова Н.Н. Вторичные нефропатии у детей. Нефрология 2002; 3 : 87-92
27. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Особенности антенатального нефрогенеза у потомства самок крыс с компенсированным нарушением функции почек. Нефрология 2002; 3: 64-68
28. Махтин Б.И., Цибель Б.Н. Пренатальное развитие почки в норме и при гестозах. Морфология 1994; 7-12 : 22-29
29. Длоуга Г., Кршечек И., Наточин Ю. Онтогенез почки. Л.: Наука; 1981
30. Наточин Ю.В. Физиология почки. Л. : Наука; 1974
31. Лампатов В.В., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Влияние левомицетина на секреторный транспорт рентгеноконтрастных веществ в почках крыс. Нефрология 2002; 3 : 69-71
32. Brenner В.М. Kidney development. The Kidney. Ed. В.М. Brenner. New York 1996; 1 : 632-695
33. Horster M., Huber S., Tschop I. et al. Epithelial nephrogenesis. Pflugers Arch, 1997; 6 : 647-660
34. Saxen P. Organogenesis of the Kidney. Cambridge 1987; 1 : 534
35. Selye H. The Stresse of Life. New York – Toronto : L; 1956
36. Береснева О.Н. Морфофункциональное состояние печени крыс при экспериментальном нарушении водно-солевого гомеостаза. Нефрология 2001; 3 : 92

Поступила в редакцию 20.12.2002 г.

© В.А.Добронравов, А.А.Жлоба, Р.В.Голубев, 2003  
 УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.1

*В.А.Добронравов, А.А.Жлоба, Р.В.Голубев*

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ДИАЛИЗЕ

*V.A.Dobronravov, A.A.Zhloba, R.V.Golubev*

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN PATIENTS ON MAINTAINING DIALYSIS

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

**Ключевые слова:** гомоцистеин, гипергомоцистеинемия, диализ, сердечно-сосудистые заболевания, фолиевая кислота.

**Key words:** homocystein, hyperhomocysteinemia, dialysis, cardiovascular diseases, folic acid.

Гомоцистеин (Hcy), серосодержащая, не участвующая в рибосомальном синтезе аминокислота, представляет собой метионин, деметилированное производное незаменимой аминокислоты, являющейся у людей и животных единственным метаболическим предшественником Hcy (см. рисунок). Пищевые продукты в условиях обычной диеты содержат пренебрежимо малое количество Hcy. Необходимо низкое содержание этой потенциально цитотоксичной аминокислоты в клетках обеспечивается за счет реметилирования до метионина, путем транссульфирования до цистеина или образования окисленных форм, преимущественно дисульфидов [1,2,3,4,5]. Реметилирование Hcy до метионина осуществляется двумя путями. В первом из них в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения Hcy в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат (5-МТГФ) – активная форма фолиевой кислоты. Катализирует данную реакцию фермент 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеин-метилтрансфераза (метионин-синтетаза). В качестве кофермента при этом выступает витамин B<sub>12</sub>. Во втором случае в качестве донора метильной группы используется бетаин, и реакцию превращения Hcy в метионин катализирует фермент бетаин-гомоцистеин-метилтрансфераза. Ключевыми регуляторами метаболизма Hcy являются S-аденозилметионин (AdoMet), который активирует реакцию транссульфирования Hcy и замедляет его реметилирование и S-аденозилгомоцистеин (AdoHcy), замедляющий трансметилирование метионина [1,3,6-10]. Реметилирование по первому, фолат-зависимому, пути происходит во всех тканях организма человека, в то время как ферменты бетаин-зависимой реакции сосредоточены почти ис-

ключительно в печени и почках. В процессе транссульфирования фермент цистатионин-бета-синтетаза катализирует необратимую конденсацию Hcy и серина в цистатионин, который затем подвергается гидролизу с образованием цистеина и альфа-кетобутирата под влиянием фермента цистатионаза. При этом в качестве кофермента в обеих реакциях используется витамин B<sub>6</sub>. Излишек цистеина окисляется до таурина и неорганических сульфатов или выделяется с мочой. Метаболизм Hcy с определенными упрощениями представлен на схеме 1.

Впервые на роль гипергомоцистеинемии в патогенезе артериосклероза было обращено внимание при изучении патологии сердечно-сосудистой системы у детей, имеющих врожденные дефекты ферментов, участвующих в метаболизме гомоцистеина. При гомоцистинурии, вызванной недостаточностью фермента цистатионин-бета-синтетаза, что приводило к весьма выраженному повышению общего Hcy плазмы (150-300 мкмоль/л), отмечались, в дополнение к развитию марфаноидного синдрома, отчетливые сосудистые дисфункции и частые тромбозы артерий и вен. Такие больные, как правило, погибали в возрасте до 20 лет от тромбоза

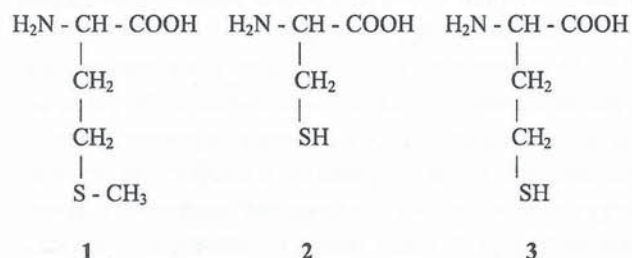


Рисунок. Структурные формулы метионина, цистеина, гомоцистеина. 1- метионин; 2- цистеин; 3- гомоцистеин.





Схема 1. Метаболизм гомоцистеина. 1,2- реметилирование (перенос активной метильной группы). 3- транссульфирование (уменьшение пула гомоцистеина и метионина). 4- образование активной метильной группы. 5- потребление активных метильных групп в метаболических путях.

мозговых или коронарных артерий [9,11]. В 1968 г. был описан случай, когда у 2-месячного ребенка с редкой формой гомоцистинурии, вызванной дефицитом метионинсинтетазы, происходило крайне быстрое прогрессирование атеросклероза. На основании этих и подобных наблюдений было высказано предположение, что Нсу способствует образованию атеросклеротических бляшек посредством прямого воздействия на сосудистую стенку. Открытие того факта, что и третий вариант врожденной ферментной патологии, приводящей к повышению уровня Нсу плазмы – дефицит метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), также приводит к ускоренному развитию атеросклероза, подтверждало атерогенную роль Нсу. Атерогенное действие Нсу было показано и в экспериментах с парентеральной или алиментарной нагрузкой гомоцистеином кроликов и обезьян, а также объясняло ускоренное развитие атеросклероза у обезьян с искусственно вызванным дефицитом витамина В<sub>6</sub> [9,11,12].

Изучение культуры фибробластов кожи, взятых у детей с дефектом цистатионин-синтетазы, открыло избыточное сульфатирование протеогликанов внеклеточного пространства. Сульфатные группы берут начало из биохимической цепочки, в которой ангидрид гомоцистеина, гомоцистеин-тиолактон, превращается в сульфатирующий кофермент, фосфоаденозин фосфосульфат. Окисленная форма

Нсу, гомоцистеиновая кислота, биохимический предшественник фосфоаденозин фосфосульфата, является мощным фактором роста у крыс с удаленным гипофизом [9]. Нарушение структуры протеогликанов и избыточный рост гладкомышечных клеток могут обуславливать развитие атеросклеротических бляшек. Также было показано, что гомоцистеин является повреждающим фактором культуры эндотелиальных клеток. Повреждающее действие гомоцистеина на клетки интимы сосудов связано с оксидативным стрессом, продукцией перекиси водорода и супероксида, инаktivацией оксида азота и ингибированием активности и синтеза глутатион пероксидазы [9,13]. Имеются данные о том, что в клетках эндотелия сосудов метаболизм гомоцистеина ограничен только путем реметилиро-

вания с помощью метионин-синтетазы. Это может свидетельствовать о повышенной чувствительности этих клеток к высоким концентрациям Нсу. Повышенная склонность к тромбозам при гипергомоцистеинемии связана с влиянием Нсу и его метаболитов на целый ряд факторов свертывания, включая тромбоциты, тканевой фактор, протеин С, тромбомодулин, тромбоксан, а также факторы V, VII и XII. Карбонильная группа гомоцистеин-тиолактона способна реагировать со свободными концевыми аминокетильными группами белков, нарушая при этом их пространственную структуру. Липопротеины низкой плотности под влиянием гомоцистеин-тиолактона образуют мелкие плотные частицы, склонные к агрегации, которые поглощаются макрофагами с образованием пенистых клеток, что приводит к повреждению интимы, отложению в ней холестерина и липидов, тромбогенезу и повреждению соединительной ткани с последующим формированием атеросклеротической бляшки [9,13].

Многочисленные клинические и популяционные исследования показали, что гипергомоцистеинемия является мощным независимым фактором риска развития атеросклероза, сравнимым с гиперхолестеринемией, курением и артериальной гипертензией. Это привело к возникновению гомоцистеиновой теории атеросклероза, согласно которой атерогенез обусловлен гипергомоцистеинемией, вызванной, как



правило, сочетанием ряда факторов: недостатком в пище витаминов группы В и фолатов, генетическими дефектами метаболизма Нсу, токсическими воздействиями, связанными с курением, старением, половыми и гормональными особенностями, диабетом, почечной недостаточностью. Холестерин и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) участвуют в атерогенезе, согласно этой теории, как переносчики Нсу в форме ЛПНП-Нсу-агрегатов [9].

Суммируя вышесказанное, можно выделить следующие вероятные механизмы атерогенного действия гомоцистеина:

- прямое повреждение клеток эндотелия;
- повышение содержания продуктов перекисного окисления липопротеинов;
- повышение тромбоксан-зависимой агрегации тромбоцитов;
- ингибирование экспрессии тромбомодулина и активации С-протеина;
- повышение связывания липопротеинов с фибрином;
- ускорение пролиферации гладкомышечных клеток;
- инактивация оксида азота.

Концентрация Нсу в плазме здорового человека обычно не превышает 10 мкмоль/л. При нарушении по той или иной причине внутриклеточного метаболизма гомоцистеина «лишний» Нсу выводится из клетки во внеклеточное пространство и далее в кровь, предотвращая тем самым токсическое влияние Нсу на клетку, но способствуя возникновению гипергомоцистеинемии и воздействию Нсу на клетки эндотелия. Значительное повышение уровня Нсу плазмы, не связанное с почечной недостаточностью, встречается редко и обусловлено почти исключительно генной патологией (гомоцистинурия; у ТТ гомозигот при С677Т мутации гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу; при наследственных нарушениях метаболизма кобаламина). Более легкие случаи гипергомоцистеинемии связаны, как правило, с фактором питания (дефицит витаминов группы В, нагрузка метионином). При этом диетические нарушения могут способствовать проявлению скрытых до того генетических дефектов, например, у гетерозигот. Согласно данным, полученным С. J. Boushey и соавт. [14], не менее половины взрослого населения США испытывают недостаток фолиевой кислоты, в связи с чем ставится вопрос об обогащении фолатами (и кобаламином, поскольку повышенное потребление фолатов может маскировать дефицит витамина В<sub>12</sub>) муки и зерновых продуктов. Увеличение содержания Нсу сыворотки на каждые 5 мкмоль/л свыше 10 мкмоль/л приводит

к возрастанию риска коронарной патологии на 60% у мужчин и на 80% у женщин, а также к возрастанию риска цереброваскулярной патологии на 50% у мужчин и женщин [14,15]. Интересным и до сих пор не вполне объяснимым фактом является резкое снижение уровня Нсу у больных с ишемическим инсультом.

Проведенное в начале 90-х гг. в Норвегии обширное исследование (The Nordland Homocysteine Study) выявило положительное взаимодействие между гипергомоцистеинемией, даже легкой степени, и традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, отмечено взаимнопотенцирующее влияние гипергомоцистеинемии и курения. Отмечено, что курение приводит к повышению уровня Нсу. При этом у курильщиков с уровнем Нсу плазмы более 12 мкмоль/л риск сердечно-сосудистой патологии в 12 раз выше, чем у некурящих с тем же уровнем гомоцистеинемии [16,17,18]. Механизмы такой синергии не вполне понятны, однако известно, что у курящих людей имеется тенденция к снижению уровней витаминов группы В, в т.ч. фолатов, а также, что курение приводит к повышению содержания маркеров оксидативного стресса.

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний резко возрастает у больных с почечной патологией, получающих лечение диализом и после пересадки почки. Риск смерти от ИБС для диализных больных в 22 раза выше, чем в общей популяции и сравним с таковым у больных, перенесших первый инфаркт миокарда [19]. Доля сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре летальности на диализе составляет, по данным разных авторов, от 36 до 60% [20,21]. В подавляющем большинстве случаев в основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит атеросклероз. Этот факт привел к появлению гипотезы т.н. «ускоренного атеросклероза», согласно которой развитие атеросклероза и тромботических осложнений у диализных больных не может быть объяснено с помощью только традиционных факторов риска (гипертензия, диабет, курение, дислипидемия). Отмечено, что 75-85 % (по некоторым данным, до 100 %) диализных больных имеют повышенный уровень Нсу [7, 13, 22-27]. Существенное повышение Нсу отмечается уже на начальных стадиях хронической почечной недостаточности (ХПН), и гипергомоцистеинемия нарастает в строгом соответствии со снижением функции почек, параллельно нарастанию креатинина сыворотки. У большинства больных с ХПН уровень общего Нсу плазмы повышен минимум в 3 раза по сравнению со среднепопуляционным уровнем, который составляет,



по данным различных авторов, от 10 до 15 мкмоль/л [22, 29–30]. В настоящее время принято деление гипергомоцистеинемии на умеренно выраженную (содержание Hcy в сыворотке крови от 16 до 30 мкмоль/л), средней выраженности (31 – 100 мкмоль/л) и тяжелую (Hcy более 100 мкмоль/л) [31].

Возможны два подхода к объяснению причин гипергомоцистеинемии при ХПН. Согласно первому, первичным является снижение почечного клиренса и метаболизма Hcy. Согласно второму, имеют место нарушения метаболизма Hcy не только непосредственно в почках, но и во всем организме в целом. Эти два подхода, в принципе, не противоречат друг другу и возможно их сочетание.

Почки играют существенную роль в метаболизме Hcy. Около 30% Hcy плазмы находится в свободном, не связанном с белками, состоянии. Данная свободная фракция состоит из Hcy, гомоцистина (окисленного димера Hcy) и цистеин-Hcy и легко фильтруется через базальную мембрану клубочков со скоростью около 550 мкмоль/сут [4, 31, 32]. Более чем 99,5% Hcy реабсорбируется и подвергается превращению в клетках канальцев в основном по пути транссульфирования с образованием цистатионина. Вероятно, имеет место и процесс реметилирования, что доказывается обнаружением в почках человека ферментов этого пути: бетаин-Hcy-метилтрансферазы и 5-метилтетрагидрофолат-Hcy-метилтрансферазы. С мочой выводится лишь 3-10 мкмоль Hcy в сутки, что составляет около 0,3% отфильтрованного Hcy [3, 33]. Снижение экскреции Hcy при ХПН, таким образом, не может объяснить повышения Hcy. Можно предположить, что при уменьшении клубочковой фильтрации Hcy не попадает в почечные канальцы, т.е. в место активного катаболизма Hcy, а также не подвергается превращению из-за дисфункции клеток канальцев на поздних стадиях ХПН. По этому вопросу в литературе имеются противоречивые данные.

Возникает ли гипергомоцистеинемия вследствие нарушений экстраренального метаболизма Hcy? Такой вариант может быть обусловлен дефицитом витаминов, ферментов и других субстанций, принимающих участие в метаболизме Hcy. Содержание в плазме больных с ХПН фолатов, кобаламина и пиридоксина существенно не отличается от такового у лиц без ХПН, однако доказано, что терапия фолатами и витамином B<sub>12</sub> способна значительно снизить уровень Hcy у больных ХПН [2, 28, 34–37]. Витамин B<sub>6</sub> эффективен только в тех случаях, когда имеется исходно низкий его уровень. Имеются данные о том, что назначение серина

(уровень которого при ХПН закономерно понижен) и бетаина также неэффективно [7]. В настоящее время наиболее распространенным является представление о том, что при ХПН нарушаются, в первую очередь, процессы фолат-зависимого реметилирования Hcy, в то время как транссульфирование практически не изменено (содержание продуктов транссульфирования – цистатионина и цистеина – при ХПН закономерно повышено) [3, 7, 13]. В качестве причины этого в первую очередь рассматриваются нарушения метаболизма фолатов: у больных с ХПН рядом авторов показано снижение трансмембранного транспорта фолатов, а также снижение активности конъюгаз, отвечающих за превращение фолатов в форме полиглутамата в биологически активные олиго- и моноглутаматы [9, 35–37]. Связь гипергомоцистеинемии при ХПН с нарушениями метаболизма фолиевой кислоты доказывается и эффективностью терапии фолатами, хотя до настоящего времени не доказано, что снижение уровня Hcy при таком лечении связано именно с улучшением процессов реметилирования Hcy. Не исключено, что при ХПН происходит также изменение концентрации или активности ферментов пути реметилирования. Нарушения бетаин-зависимого реметилирования в настоящее время не рассматриваются среди наиболее вероятных причин гипергомоцистеинемии при ХПН, поскольку содержание бетаина в сыворотке больных ХПН обычно не изменено и назначение бетаина не приводит к снижению уровня Hcy. Наконец, могут иметь место регуляторные нарушения метионин-гомоцистеинового метаболизма. При ХПН наблюдается повышение содержания как аденозилметионина, так и аденозилгомоцистеина, однако концентрация AdoHcy увеличивается больше, т.е. снижается значение соотношения AdoMet/AdoHcy [8, 10, 13], что может способствовать ингибированию реакций трансметилирования.

Важной генетической определяющей уровня Hcy плазмы в общей популяции является C677T мутация гена, находящегося в 21-й хромосоме и кодирующего образование 5,10-метилтетрагидрофолатредуктазы. Замена в молекуле ДНК цитидина на тимидин приводит к замещению аланина на валин в кодируемой белковой молекуле и, соответственно, к продукции т.н. термолабильной, менее активной формы данного фермента. У гомозигот (ТТ) при этом наблюдается снижение активности данного фермента до 30%, а у гетерозигот (СТ) – до 65% от обычного уровня. Наличие ТТ-генотипа ведет к закономерному повышению уровня Hcy примерно в 2 раза по сравнению с СС-субъектами [22, 30, 31, 38, 39]. Уровень Hcy у ге-



терозигот не повышен. У больных с ХПН частота встречаемости данного генного полиморфизма такая же, как в общей популяции (около 10% гомозигот и около 30% гетерозигот) [22,31], поэтому объяснить почти 100% преобладание гипергомоцистеинемии при ХПН только генетическими факторами нельзя. Имеются сведения, что по меньшей мере еще один полиморфизм того же гена (A1298C) может влиять на метаболизм Hcy, поскольку при наличии такой замены, особенно в сочетании с C677T, значительно понижен уровень фолатов плазмы [38, 40].

В терапии гипергомоцистеинемии центральное место занимает фолиевая кислота и ее производные. При назначении фолиевой кислоты происходит снижение изначально повышенного уровня Hcy во всех случаях, вне зависимости от причины данного повышения [14]. Необходимость дополнительного назначения препаратов фолиевой кислоты (а также других витаминов группы В) больным, получающим лечение диализом, в настоящее время очевидна хотя бы потому, что во время сеанса диализа происходит потеря водорастворимых витаминов. Многочисленными исследованиями доказано, что при назначении диализным больным фолиевой кислоты в дозе от 1 до 60 мг/сут (обычно 5 – 15 мг/сут) происходит заметное (на 40 – 50% от исходного) снижение уровня Hcy плазмы, рефрактерное к дальнейшему наращиванию дозы фолиевой кислоты [28, 34, 35]. В большинстве исследований не отмечено существенных различий в эффективности фолиевой кислоты по сравнению с ее производными (фолинат кальция, 5-метилтетрагидрофолат – 5-МТГФ), в том числе вводимыми внутривенно, однако, по данным ряда авторов [2, 35, 41], лечение с помощью 5-МТГФ более оправдано и позволяет добиться дальнейшего снижения уровня Hcy на фоне лечения фолатами. При этом принимается во внимание тот факт, что фолиевая кислота является провитамином и проходит достаточно длинную метаболическую цепочку до превращения в активную форму, 5-МТГФ. Принятая с пищей фолиевая кислота в форме полиглутамата в клетках стенки кишечника превращается в моноглутамат с помощью фермента глутамилкарбоксипептидазы. Затем моноглутамат по портальному тракту попадает в печень, где подвергается дальнейшей трансформации сна-

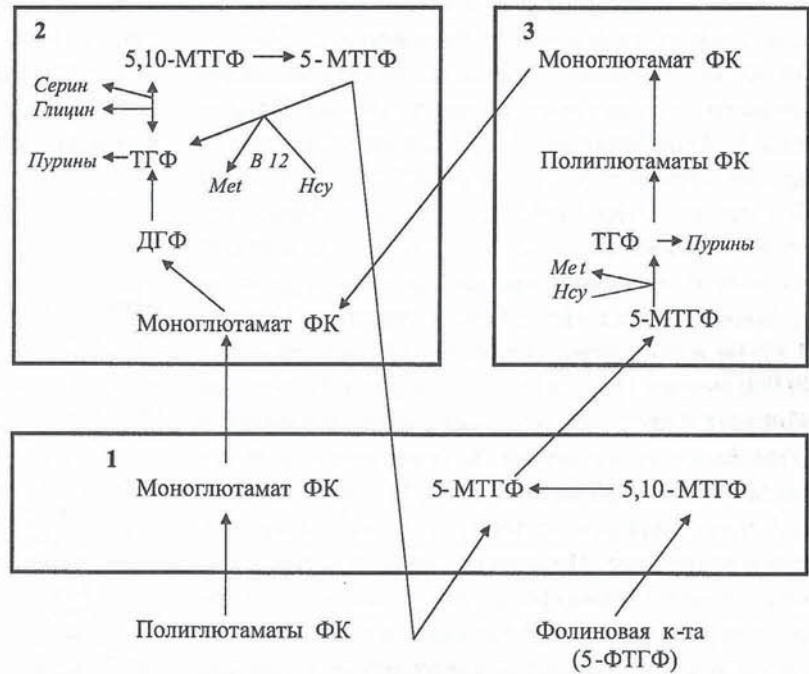


Схема 2. Метаболизм фолиевой и фолиновой кислот. 1-стенка кишечника; 2- печень; 3- прочие ткани. ФК- фолиевая кислота; ДГФ- дигидрофолат; ТГФ- тетрагидрофолат; МТГФ- метилтетрагидрофолат.

чала в дигидрофолат, затем в тетрагидрофолат и в 5 – 10-метилтетрагидрофолат, который под воздействием фермента метилтетрагидрофолатредуктаза превращается, наконец, в 5-МТГФ. 5-МТГФ возвращается в просвет тонкого кишечника при энтеропеченочной циркуляции крови и после обратной абсорбции попадает в ткани (схема 2). При уремии происходит ингибирование активности конъюгаз, отвечающих за трансформацию полиглутамата в моноглутамат, а также трансмембранного транспорта фолиевой кислоты и МТГФ [6, 35, 41].

Необходимым компонентом терапии, направленной на снижение уровня Hcy, являются витамины В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>, что вполне понятно, учитывая роль этих витаминов в метаболизме Hcy. Несмотря на то, что у большинства диализных больных содержание этих витаминов в крови не снижено, дополнительное назначение витамина В<sub>12</sub> на фоне терапии фолиевой кислотой обеспечивает, по данным ряда авторов, дальнейшее снижение уровня Hcy на 13 – 17% [2, 35]. Дозировки витамина В<sub>12</sub> обычно составляют от 0,4 мг в день до 2 мг в день при пероральном применении. Эффект от витамина В<sub>6</sub> не столь значительный и проявляется только при исходном дефиците пиридоксина. Витамин В<sub>6</sub> дается обычно в дозировках от 50 мг 3 раза в неделю до 50 мг ежедневно [28, 29, 34, 35]. Имеются также противоречивые сведения о попытках лечения гипергомоцистеинемии антиоксидантами (обычно – витамин Е в сочетании с фолиевой кислотой и витаминами группы В) [42–44].



Хотя содержание Нсу в крови после сеанса стандартного гемодиализа снижается на 30-50% [19, 32, 36, 45], общепризнанна неэффективность диализного лечения гипергомоцистеинемии. По данным H.Arnadottir et al. [45], имеется прямая зависимость между показателем КТ/V и уровнем Нсу плазмы. Вероятно, такая связь объясняется более высоким содержанием альбумина в крови больных, получающих адекватный диализ, поскольку большая часть Нсу плазмы связана с белком. В сутки в организме человека образуется около 20 000 мкмоль Нсу, из которых около 1200 мкмоль попадает в кровоток и только около 10 мкмоль в сутки выводится с мочой. За сеанс диализа выводится от 10 до 160 мкмоль Нсу [45], чего явно недостаточно для существенного уменьшения пула Нсу в организме. Интересно отметить, что в отличие от креатинина сыворотки, уровень Нсу плазмы не нарастает непосредственно после окончания сеанса диализа, а остается пониженным в течение примерно 8 часов. Причина этого неясна, можно предположить, что за счет удаления уремических токсинов во время диализа ослабевает их ингибирующий эффект в отношении ферментов, регулирующих метаболизм Нсу. Распространенность и выраженность гипергомоцистеинемии у больных, получающих лечение перитонеальным диализом (ПД), в целом не отличаются от таковых на гемодиализе, хотя имеются данные о том, что при ПД уровень Нсу в среднем несколько ниже [46, 47, 48]. Это представляется логичным, поскольку при лечении ПД происходит значительная потеря белка (в т.ч. и комплексов Нсу-протеин), что может приводить к развитию гипоальбуминемии. Следует отметить, что при использовании достаточно широко распространенных в последнее время растворов для ПД, содержащих аминокислоты, происходит закономерное и быстрое дальнейшее повышение уровня Нсу [49]. В настоящее время ставится вопрос о снижении содержания или исключении метионина из прописи таких растворов.

Подводя итоги, следует сказать, что на сегодняшний день неясного в проблеме гипергомоцистеинемии на диализе гораздо больше, чем ясного. Имеется, по сути, всего два неоспоримых факта: 1) при ХПН, в т.ч. и корригируемой с помощью диализа, происходит закономерное, по мере прогрессирования ХПН, нарастание уровня Нсу в крови, и 2) лечение высокими дозами фолиевой кислоты и/или ее производными приводит к существенному снижению уровня Нсу. До сих пор не имеется определенного ответа на главный вопрос: насколько наличие и степень гипергомоцистеинемии влияют на прогноз диализного больного и, со-

ответственно, насколько оправданными являются попытки коррекции высокого уровня Нсу. Достаточно определенный ответ может быть получен только при проведении тщательных дополнительных исследований.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bostom AG, Lathrop L Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52 (1): 10-20
2. Bucciante G, Raselli S, Baragetti I et al. 5-methyltetrahydrofolate restores endothelial function in uraemic patients on convective haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 857-864
3. van Guldener C, Stam F, Stehouwer CDA Homocysteine metabolism in renal failure. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl. 78]: 234-237
4. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52 (2): 495-502
5. Khan IN, Protesi A, Yiannakis E et al. Homocysteinaemia in patients receiving renal replacement therapy (RRT): relationship with dietary nutrient intake and mode of RRT. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (11): 2470-2471
6. Fowler B The folate cycle and disease in humans. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl. 78]: 221-229
7. van Guldener C, Kulik W, Berger R et al. Homocysteine and methionine metabolism in ESRD: a stable isotope study. *Kidney Int* 1999; 56 (3): 1064-1071
8. Loehrer FMT, Angst CP, Brunner FP et al. Evidence for disturbed S-adenosylmethionine:S-adenosylhomocysteine ratio in patients with ESRF: a cause for disturbed methylation reactions? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (3): 656-661
9. McCully K S Homocysteine, folate, vitamin B<sub>6</sub>, and cardiovascular disease. *JAMA* 1998; 279 (5): 392-393
10. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG et al. Mechanism of erythrocyte accumulation of methylation inhibitor S-adenosylhomocysteine in uremia. *Kidney Int* 1995; 47 (1): 247-253
11. Ross R The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E (ed.) Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1992: 1106-1125
12. Goldsmith DJA, Covic A Coronary artery disease in uremia: etiology, diagnosis and therapy. *Kidney Int* 2001; 60 (6): 2059-2075
13. Perna AF, Ingrosso D, Castaldo P et al. Homocysteine and transmethylation in uremia. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl. 78]: 230-233
14. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS, Motulsky AG A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274 (13): 1049-1057
15. Stangl V, Baumann G, Stangl K Coronary atherogenic risk factors in women. *Eur Heart J* 2002; 23 (22): 1738-1752
16. Nygard O, Vollset SE, Refsum H et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordaland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274 (16): 1526-1533
17. O'Callaghan P, Meleady R, Fitzgerald T, Graham I Smoking and plasma homocysteine. *Eur Heart J* 2002; 23 (20): 1580-1586
18. Wilcken DEL Homocysteine, smoking and vascular disease. *Eur Heart J* 2002; 23 (20): 1559-1560
19. Kunz K, Petitjean P, Lisri M et al. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic HD patients: is homocysteine the missing link? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (8): 1934-1942
20. Коношкова РЛ Ишемические изменения миокарда у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом. *Нефрология* 2000; 3: 18-26
21. Rosenthal AF, Ginsberg MJ, Crawford JF Homocysteine and heart disease in dialysis patients. *Dial Transpl* 1998; 27 (10): 627-630



22. Hagen W, Fodinger M, Heinz G et al. Effect of MTHFR genotypes and hyperhomocysteinemia on patient and graft survival in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 253-257
23. Ducloux D, Ruedin C, Gibey R et al. Prevalence, determinants, and clinical significance of hyperhomocyst(e)inaemia in renal-transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (11): 2890-2893
24. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: 72-77
25. Bergstrom J, Furst P. Uraemic toxins. In: Drukker W, Parsons FM, Maher JF (eds.) Replacement of renal function by dialysis. 2<sup>nd</sup> ed. Boston: Martinus Nijhoff publishers; 1984: 354-391
26. Libetta C, Villa G, Pirrelli S et al. Homocysteine plasma levels correlate with intimal carotid artery thickness in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (12): 2444-2445
27. Sirrs S, Duncan L, Djurdjev O et al. Homocysteine and vascular access complications in hemodialysis patients: insights into a complex metabolic relationships. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (3): 738-743
28. Bostom AG, Shemin D, Gohn RY et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 246-252
29. Stein G, Muller A, Busch M et al. Homocysteine, its metabolites, and B-group vitamins in renal transplant patients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 262-265
30. Wrone EM, Zehnder JL, Hornberger JM et al. An MTHFR variant, homocysteine and cardiovascular comorbidity in renal disease. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 1106-1114
31. Fodinger M, Mannhalter C, Wolff G et al. Mutation (677 C to T) in the methyltetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52 (2): 517-523
32. van Guldener C, Donker AJM, Jakobs C et al. No net renal extraction of homocysteine in fasting humans. *Kidney Int* 1998; 54 (1): 166-169
33. Ignatescu MC, Fodinger M, Kletzmayer J et al. Is there a role of cyclosporine A on total homocysteine export from human renal proximal tubular epithelial cells? *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 258-261
34. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL et al. High dose B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49 (1): 147-1521
35. Ducloux D, Aboubakr A, Motte G et al. Hyperhomocysteinemia therapy in hemodialysis patients: folic vs folic acid in combination with vitamins B<sub>6</sub> and B<sub>12</sub>. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (5): 865-870
36. van Guldener C, Janssen MJFM, Lambert J et al. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (1): 106-112
37. Rimm EB, Willett WC, Hu FB et al. Folate and vitamin B<sub>6</sub> from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1998; 279 (5): 359-365
38. Fodinger M, Wagner OF, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Recent insights into the molecular genetics of the homocysteine metabolism. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 238-242
39. Liangos O, Kreutz R, Beige J et al. Methylenetetrahydrofolate-reductase gene C677T variant and kidney-transplant survival. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2351-2354
40. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996; 93 (1): 7-9
41. Massy ZA. Reversal of hyperhomocyst(e)inaemia in chronic renal failure – is folic or folinic acid the answer? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (12): 2810-2812
42. Bayes B, Pastor MC, Bonal J et al. Homocysteine and lipid peroxidation in hemodialysis: role of folinic acid and vitamin E. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (11): 2172-2175
43. Mezzano D, Pais E, Aranda E et al. Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2001; 60 (5): 1844-1851
44. Massy ZA, Ceballos I, Chadeaux-Vekemens B et al. Homocyst(e)ine, oxidative stress, and endothelium function in uremic patients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 243-245
45. Arnadottir H, Berg A-L, Hegbrat J et al. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 142-146
46. Churchill DN. Comparative morbidity among hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: 16-22
47. Lameire N, Vanholder RC, van Loo A et al. Cardiovascular diseases in peritoneal dialysis patients: The size of the problem. *Kidney Int* 1996; 50 [Suppl 56]: 28-36
48. Vyhytil A, Fodinger M, Wolf G et al. Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 53 (6): 1775-1782
49. Brulez HFH, van Guldener C, Donker AJM, ter Wee PM. The impact of an amino acid-based peritoneal dialysis fluid on plasma total homocysteine levels, lipid profile and body fat mass. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (1): 154-159

Поступила в редакцию 17.11.2002 г.



© Н.В.Фетисова, Б.Г.Лукичев, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.92-08.761

*Н.В.Фетисова, Б.Г.Лукичев*

## ФУРОСЕМИД ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*N.V.Fetisova, B.G.Lukichev*

## FUROSEMIDE 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

**Ключевые слова:** фуросемид, диуретики, хроническая почечная недостаточность.

**Key words:** furosemide, diuretics, chronic renal failure.

### ВВЕДЕНИЕ

Практическим врачам, безусловно, хорошо известны такой диуретик, как фуросемид. В настоящее время достаточно изучены и понятны свойства, механизм действия препарата, определены общие показания для назначения фуросемида. Однако, несмотря на более чем 40-летний опыт применения фуросемида, остается спорным вопрос о дозировке препарата, отсутствуют четкие критерии подбора дозы и эффективности препарата, особенно в условиях нарушенной функции почек. Часто на практике врачи упускают из виду то, что фармакокинетические и фармакодинамические свойства фуросемида в условиях нормальной функции почек и при ХПН значительно отличаются.

Целью данного обзора мы ставим ознакомление читателей с теми сведениями, которые накопились в мировой литературе и касаются вопросов применения и особенностей действия фуросемида в условиях нарушенной функции почек.

### Свойства фуросемида в условиях нормальной функции почек

В начале 60-х в лабораториях фирмы «Farbwerke Hoechst» было синтезировано новое производное антралиновой кислоты, обладающее свойствами диуретика – 4-хлор-N-(2-фурилметил)-5-сульфоилантралиновая кислота [1, 2]. Первые указания о клиническом применении фуросемида относятся к 1964 году [3, 4, 5].

Фармакокинетические параметры фуросемида достаточно известны. Фуросемид хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, его биодоступность при пероральном приеме по разным данным составляет 50% [6-8], 60% [9], 70% [1, 10]. Авторы обращают внимание на высокое сродство фуросе-

мида к протеинам, благодаря чему до 80-95% фуросемида связывается в крови с альбуминами [6, 10, 11-14]. Е. Б. Берхин [15] на основании предшествующих исследований указывает, что диуретическое действие развивается при пероральном приеме через 20-30 мин и длится около 6 часов, а при парентеральном введении действие развивается уже через 2-5 мин и длится около 2-3 часов. Аналогичные данные приводят и другие авторы [8, 11, 16]. Период полувыведения составляет от 30 мин при внутривенном введении [12, 17] до 1 часа при пероральном приеме [6, 18, 19]. Одни авторы указывают плазматический клиренс фуросемида в пределах 125 – 139 мл/мин [6, 7, 9, 20], другие приводят большие значения – 150-160 мл/мин [13, 19]. Фуросемид практически полностью выводится с мочой, почечный клиренс ~ 80 мл/мин [7, 9, 13, 19, 21], R. J. Anderson и соавт. [6] отмечают, что 50% препарата выводится в неизменном виде, такие же данные приводят и другие авторы [13, 14, 19]. Часть препарата подвергается глюкоронизации в почках и в печени, согласно R. A. Branch [13] и T. Risler и соавт. [19], около 20% фуросемида выводится в виде глюкоронида. R. A. Branch [13], ссылаясь на литературные данные, указывает, что около четверти препарата выводится невыясненным путем. Так, часть препарата выводится с желчью, однако истинная роль печени в превращении фуросемида до конца не установлена.

В мочу фуросемид попадает путем фильтрации в клубочке и секреции в проксимальном канальце. В настоящее время считается, что из-за высокого сродства к белкам плазмы препарат фильтруется незначительно [9, 14, 19, 22]. Наибольшее значение имеет секреция вещества в проксимальном канальце, осуществляемая переносчиками органических кислот [19, 22, 23], участие последних было доказано в опытах с флюоресцеином и пробеницидом [24, 25, 26]. Считается, что в норме



препарат не кумулируется и риск токсического воздействия незначительный, R. J. Anderson и соавт. [6] отмечают, что через сутки в крови обнаруживают препарат в следовых количествах, что, согласно Б. А. Сидоренко и Е. Б. Берхину [11], позволяет вводить повторные дозы уже через 6 часов.

Механизм диуретического действия долго оставался неясным. Согласно многим авторам, уже в самых первых исследованиях было показано, что мочегонный эффект фуросемида обусловлен возрастанием экскреции хлора, натрия и калия [6, 25, 27–31]. Долгое время действие фуросемида связывали с угнетением Na-K-АТФазы и карбоангидразы с последующим снижением реабсорбции натрия [11, 27, 31–33], что доказывалось в экспериментах, в частности у U. Schmidt и V. C. Dubach [34] и у P. Scherzer и соавт. [35]. Однако А. А. Лебедев [36] и R. Greger [33], ссылаясь на изученную литературу, доказывают, что действие на эти ферменты проявляется только в больших дозах, не применяемых в клинической практике.

Уже в 60-х годах клиренсовые методики, а именно – снижение клиренса осмотически свободной воды [2, 31, 32, 37, 38] и рост экскретируемой фракции натрия без изменения показателей реабсорбции в проксимальном канальце [39], позволили локализовать место действия фуросемида в толстом восходящем отделе петли Генле. Место действия диуретика впоследствии было подтверждено микропункционными методами [2, 40]. В опытах M. Burg и соавт. [40] показано, что фуросемид действует со стороны апикальной мембраны, угнетая транспорт хлора, натрия и калия, что подтверждалось высокой корреляцией между диуретической реакцией и концентрацией фуросемида в моче, но не в плазме, те же результаты получены и в других опытах [23]. На основании многих исследований и обзоров литературы можно сказать, что на том этапе первичным представлялось угнетение транспорта хлора, а снижение реабсорбции натрия, калия и воды – вторичным [11, 16, 22, 30, 31, 36, 37, 40–42].

В 1981 году было обнаружено, что транспорт электролитов в толстом восходящем отделе петли Генле во многом зависит от работы Na-K-2Cl-котранспортера, расположенного на люминальной мембране эпителиальных клеток канальца [33, 43]. Работа транспортера зависит от наличия в просвете ионов хлора, натрия и калия [43, 44]. Связывание именно с этим переносчиком со стороны просвета канальца и обеспечивает диуретический эффект петлевых диуретиков. Было доказано, что одна молекула диуретика обратимо связывается с двумя хлорсвязывающими участками переносчика, тем самым блокируя реабсорбцию хлора и, соответственно, натрия и калия [45, 46]. Фуросемид спосо-

бен угнетать работу транспортера в очень малых концентрациях –  $3 \times 10^{-6}$  mol/l [47].

Широко обсуждается в литературе влияние фуросемида на почечный кровоток. Уже в ранних исследованиях было отмечено, что при введении препарата увеличивается кровоток в корковом слое [48–50]. Это свойство фуросемида многие авторы связывают с активацией калликреин-кининовой системы и, возможно, с увеличением выработки простагландинов [1, 36, 50–53].

При ХПН сохраняется сосудорасширяющее действие фуросемида, с чем и связывают увеличение клубочковой фильтрации [1, 37, 54, 55]. С другой стороны авторы обращают внимание на то, что при значительном снижении артериального давления и сокращении объема циркулирующей крови под действием больших доз диуретика ухудшается почечный кровоток и падает клубочковая фильтрация [1, 11, 56], что, как показал ряд исследований, приобретает особое значение при почечной недостаточности [57–59].

До настоящего времени фуросемид считается самым сильным диуретиком, так как он в отличие от других классов таких препаратов способен увеличивать экскретируемые фракции хлора, натрия до 20 – 30% [2, 6, 14, 60] и, как отмечают В. Г. Кукес и Е. В. Ших [1], способен увеличивать диурез до 10 мл/мин. По данным многочисленных обзоров литературы, в больших дозах фуросемид вызывает фосфатурию, кальцийурию, магнийурию и увеличение выведения бикарбонатов и ионов водорода [2, 12, 16, 32, 36, 61].

#### Особенности фармакокинетики и фармакодинамики фуросемида при ХПН

А. Rane и соавт. [9], основываясь на собственных наблюдениях, утверждали, что при почечной недостаточности биодоступность фуросемида снижается до 46%, но причина этого осталась неясной. Однако, по данным D. C. Brater (1991), биодоступность петлевых диуретиков не зависит от функции почек и остается для фуросемида – 60% [19], те же данные приводят U. Martin и соавт. [7].

При ХПН изменяются фармакокинетические параметры фуросемида. Так, при клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин период полувыведения увеличивается по данным некоторых авторов – до 2,5 ч [9, 21, 62, 63]; U. Martin и соавт. [7] отметили увеличение периода полувыведения до 3–4 ч, T. Risler и соавт. [19] указывают 4,7 ч, D. C. Brater и соавт. [18], ссылаясь на работы других авторов, указывают период полувыведения даже 15 ч. Как показали А. Трегер с соавт. [20] и J. R. Voelker и соавт. [63],



при клубочковой фильтрации меньше 30 мл/мин почечный клиренс фуросемида снижается до ~ 5 мл/мин, такие же данные приводят T. Risler и соавт. [19]. A. Rane и соавт. [9] обнаружили при клубочковой фильтрации меньше 10 мл/мин снижение почечного клиренса фуросемида ниже 1 мл/мин, схожие результаты получили Б. Д. Верховский и соавт. [64] и U. Martin и соавт. [7] у пациентов с клубочковой фильтрацией меньше 5 мл/мин. A. Rane и соавт. [9] и Б. Д. Верховский с соавт. [64] к тому же отметили уменьшение клиренса фуросемида по отношению к клиренсу креатинина, и связали это с уменьшением количества функционирующих нефронов и нарушением секреции. По мнению А. М. Шустера [62], величина внепочечного клиренса препарата не изменяется, если не нарушена функция печени. T. Mima и соавт. (1978) [65] и Б. Д. Верховский и соавт. [64] отметили усиление выведения фуросемида печенью при тяжелой почечной недостаточности. U. Martin и соавт. [7] утверждают, что происходит увеличение внепочечной элиминации невыясненным путем, хотя и не за счет печени. С другой стороны A. Rane и соавт. [9] обнаружили снижение внепочечного клиренса фуросемида, но причины этого снижения остались для авторов неясны. R. A. Branch [13] и D.C. Brater [21] на основании литературных данных также отмечают, что внепочечный клиренс фуросемида при ХПН снижается, но указывают на противоречивые данные литературы о роли печени во внепочечной элиминации фуросемида в условиях нарушенной функции почек – одни обнаруживают нарушение процессов глюкоронизации в печени, другие не получают таких данных. На основании рассмотренных опытов R. A. Branch [13] приходит к выводу о возможном нарушении транспорта препарата через стенку кишечника из-за накопления эндогенных органических кислот.

В любом случае все исследователи согласны с тем, что элиминация фуросемида при ХПН замедлена. Таким образом, в условиях почечной недостаточности диуретик способен накапливаться в крови. Так, D. C. Brater и соавт. [18] показали, что у пациентов с клубочковой фильтрацией 5-18 мл/мин за сутки с мочой выделяется около 10% дозы, введенной внутривенно, а Б. Д. Верховский с соавт. [64] при введении фуросемида пациентам с клубочковой фильтрацией меньше 5 мл/мин обнаружил в суточной моче только 1% введенной дозы. По мнению T. Risler и соавт. [19], кумуляция, с одной стороны, увеличивает концентрацию препарата в крови, и компенсирует процессы, снижающие эффективность препарата, позволяет увеличить интервал между введениями препарата, а с другой стороны – увеличивает риск токсического действия.

Диуретическое свойство петлевых диуретиков, как при неизменной функции почек, так и при почечной недостаточности, осуществляется в толстом восходящем отделе петли Генле со стороны апикальной мембраны, где они блокируют Na/K/2Cl – котранспортер. Для того, чтобы попасть к месту своей активности, диуретики фильтруются в клубочке и секретируются в проксимальном канальце с помощью переносчика органических кислот, далее с током мочи достигают восходящего отдела петли Генле.

Условиями эффективной работы диуретика [19] являются:

1 – эффективная концентрация диуретика в восходящем отделе петли Генле;

2 – достаточное количество натрия в канальце.

При ХПН снижается секреция фуросемида в просвет канальца из-за уменьшения почечного кровотока и, соответственно, уменьшения доставки препарата в почку, а также из-за накопления эндогенных органических анионов, конкурирующих с фуросемидом за переносчик, что было показано в работах H. J. Rose и соавт. [66].

A. Rane и соавт. [9] показали некоторое увеличение свободной фракции фуросемида у уремических больных, что объяснили снижением количества альбумина плазмы. Б. Д. Верховский с соавт. [64] в своих исследованиях показали, что связывание фуросемида с белками при ХПН не изменяется и остается около 90% при нормальном содержании белков в крови. Однако в работе N. Takamiga и соавт. [67] показано, что так называемые уремические токсины угнетают связывание фуросемида с белками, увеличивая фракцию свободного препарата, а также конкурируют за переносчики. Исследования, проведенные K.A. Kirchner и соавт. [68], доказали, что уменьшение фракции диуретика, связанного с белками плазмы, нарушает взаимодействие препарата с анионными переносчиками, а большое количество альбумина в просвете канальца нарушает взаимодействие препарата с Na/K/2Cl – котранспортером. Таким образом, на что обращают внимание многие авторы, при нефротическом синдроме доставка диуретика к месту активности дополнительно страдает из-за гипопротемии и протеинурии [14, 36, 69, 70, 71].

При ХПН изменяется и фильтрация фуросемида в клубочке. H. Knauf и E. Mutschler [72] отмечают, что диуретическая активность петлевых диуретиков прямопропорциональна уровню скорости клубочковой фильтрации. Ю. В. Наточин и соавт. [65] и T. Risler и соавт. [19] считают, что при гипопротемии уменьшение фракции фуросемида, связанной с альбуминами плазмы, и, соответственно, увеличение доли фильтруемого препарата частично компенсируют уменьшение секреции.



Диуретический эффект к тому же напрямую зависит от числа оставшихся функционирующих нефронов. Так, в конце 70-х годов в работах Ю. В. Наточина было показано, что экскретируемая фракция у пациентов с терминальной почечной недостаточностью сравнима с таковой у пациентов без почечной недостаточности. На основании этого был сделан вывод о сохранении чувствительности оставшихся нефронов к фуросемиду [65], к таким же выводам пришли и Б. Д. Верховский и соавт. [64]. М. Я. Ратнер и соавт. [37] и D. C. Brater и соавт. [18] показали, что в каждом отдельном сохранившемся нефроне в условиях ХПН натрийуретическое и диуретическое действие фуросемида усилено. Таким образом, по мнению большинства авторов, снижение абсолютной величины реакции на фуросемид связано не со снижением способности клеток реагировать на препарат, а с нарушением доставки препарата в каналец, поэтому для достижения желаемого эффекта требуются большие дозы фуросемида [19, 56, 63, 65, 73, 74].

Авторы указывают дополнительные факторы, снижающие эффективность диуретиков – уменьшение фильтрации натрия в клубочке и, соответственно, уменьшение количества натрия в канальце [14, 75], увеличение реабсорбции натрия при гипопроteinемии [19, 69]. Отдельно следует отметить развитие адаптации к терапии диуретиками – так называемый «braking phenomenon», описанный J. J. Grantham и A.M.Chonco в 1978 году [76] и изучаемый многими исследователями [76–79]. «Braking phenomenon» направлен на поддержание баланса натрия и не связан со снижением чувствительности почки к фуросемиду, а заключается в снижении доставки диуретика к месту действия, снижении клубочковой фильтрации и увеличении реабсорбции натрия в интервалах между введениями препарата. Увеличение реабсорбции натрия на фоне длительной терапии диуретиками связывают с компенсаторной гипертрофией дистальных отделов нефрона [77, 80].

#### Пути преодоления резистентности к действию фуросемида

С учетом вышеперечисленных механизмов, препятствующих действию диуретиков при ХПН, исследователями и клиницистами предлагаются различные пути преодоления резистентности к диуретикам.

Для того чтобы получить эффективную концентрацию фуросемида в просвете канальца, необходимо применять большие дозы препарата [24, 75, 81, 82, 83, 84, 85, 86]. Многие клиницисты и исследователи рекомендуют постепенно наращивать дозу до достижения желаемого эффекта, но отмечают, что уве-

личение дозы фуросемида более 500 мг в день не дает прироста диуреза, но повышает риск токсического эффекта [8, 14, 59, 81, 87].

В последнее время следующим шагом в увеличении эффективности терапии диуретиками многие авторы считают постоянное инфузионное введение той же дозы препарата с целью поддержания в моче постоянной концентрации препарата [14, 21, 69, 75, 78, 84, 85, 88]. D. C. Brater [21] предлагает скорость введения – 20 мг/ч, D. H. Ellison [69] – 1 мг/кг/ч.

Также повышают эффективность диуретического действия фуросемида мероприятия, направленные на улучшение системной гемодинамики: применение сердечных гликозидов и/или ИАПФ [85], допамина [83, 85].

Как отмечают J. Mattana и соавт. [70], R.J. Glasscock [84] и M. Andreucci и соавт. [85], при гипоальбуминемии, на фоне тяжелой почечной недостаточности, и отсутствии эффекта от максимальных доз петлевых диуретиков, значительной прибавки диуреза можно достичь введением смеси альбумина и фуросемида, в соотношении: 25 г альбумина на 120-150 мг фуросемида. J. Mattana и соавт. [70] подчеркивают, что такой способ введения позволяет не только увеличить эффективность диуретика, но и снизить дозу препарата и избежать токсического действия. С. S. Wilcox [86] считает, что повысить эффективность диуретиков при нефротическом синдроме можно с помощью мероприятий, направленных на снижение протеинурии, а именно: применение ИАПФ и ограничение потребления белка, что, по мнению автора, более эффективно, чем дорогостоящее введение альбумина.

В настоящее время общепризнанна целесообразность комбинации петлевых и тиазидных диуретиков, действующих в разных отделах нефрона [56, 75, 84, 86, 87, 89, 90]. Как доказано опытным путем, в сочетании с фуросемидом тиазиды способны увеличивать диурез даже при отсутствии ответа на максимальные дозы фуросемида [8, 69, 77, 79, 91, 92]. Добавление тиазидных диуретиков к петлевым позволяет преодолеть резистентность к петлевым диуретикам, увеличить длительность терапевтического эффекта и устранить компенсаторную задержку натрия в интервалах между введениями фуросемида благодаря большому периоду полувыведения тиазидных диуретиков, а также позволяет снизить дозы препаратов и, соответственно, риск осложнений. R. A. Preston [87] отмечает, что такое сочетание эффективно даже при клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин.

Настоятельно рекомендуется ограничение соли для устранения компенсаторной задержки натрия между введениями диуретика [8, 73, 87, 88].



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из приведенных литературных данных видно, что во всем мире применение петлевых диуретиков при ХПН признано безусловно необходимым для улучшения качества жизни и продления жизни этим больным. Из данного обзора понятно, что недостаточная эффективность диуретической терапии у пациентов с ХПН связана с особенностями механизма действия, фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами диуретика, в данном случае фуросемида. И для получения желаемого ответа на терапию мочегонными необходимо учитывать эти свойства. Вероятно, дальнейшее изучение особенностей терапии фуросемидом у пациентов с ХПН должно проводиться в направлении поиска путей повышения эффективности терапии фуросемидом, путей преодоления резистентности к фуросемиду, поиска критериев эффективности этой терапии.

Авторы надеются, что данная статья будет полезна практическим врачам и поможет в поиске наиболее рациональных путей терапии пациентов, страдающих почечной недостаточностью.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кукес ВГ, Ших ЕВ Применение лазикса в современной врачебной практике. *Тер Арх* 1995; 67 (6): 71-72
2. Goldberg M The renal physiology of diuretics. In: Orloff J, Berliner B (eds.) Handbook of physiology. Sec. 8, «Renal physiology», Washington; 1973: 1003-1031
3. Muth RG Diuretic response to furosemid in the presence of renal insufficiency. *JAMA* 1966; 195 (12): 1066-1069
4. Robson AO, Kerr DNS, Ashcroft R, Teasdale G The diuretic response to frusemide. *Lancet* 1964; 21: 1085-1088
5. Verel D, Stentiford NH, Rahman F, Saynor R A clinical trial of frusemide. *Lancet* 1964; 21: 1088-1089
6. Anderson R J, Gambertoglio G J, Schrier R W Clinical use of drugs in renal failure. USA; 1976
7. Martin U, Winney R J, Prescott L F Furosemide disposition in patients on CAPD. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 385-390
8. Cakalaroski K, Ivanovski N, Grozdanovski R et al. Long-term diuretic therapy in patients with chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1997; 48 (1): 56-58
9. Rane A, Villeneuve JP, Stone WS et al. Plasma binding and disposition of furosemide in the nephrotic syndrome and in uremia. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 24: 199-207
10. Орлов ВА, Барканов АГ Клиническая фармакология диуретических лекарственных средств. *Клин мед* 1991; 2; 17-23
11. Сидоренко БА, Берхин ЕБ Диуретические средства. Гл. 11. В: Закусов ВВ (ред.) Клиническая фармакология. М.: Медицина; 1978.
12. Лебедев АА, Дубищев АВ Клиническая фармакология диуретиков. Куйбышев; 1985.
13. Branch RA Role of binding in distribution of furosemide: where is non-renal clearance. *Fed Proc* 1983; 42: 1699-1702
14. Swan SK Diuretic strategies in patients with renal failure. *Drugs* 1994; 48 (3): 380-385
15. Берхин ЕБ Мочегонные средства. М.: Медицина; 1967
16. Наточин ЮВ, Рябов СИ Диуретики. Гл. 21. В: Рябов СИ (ред.) Гломерулонефрит. Л.: Медицина; 1980
17. Lesne M Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in healthy volunteers. *Drugs Res* 1988; 31 (1): 160-163
18. Brater DC, Anderson SA, Brown-Cartwright D Response to furosemide in chronic renal insufficiency. Rationale for limited doses. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40 (2): 134-139
19. Risler T, Schwab A, Kramer B et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of loop diuretics in renal failure. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 155-161
20. Тререг А, Штейн Г, Шперштейндер А, Кейл Е Фармакокинетика и эффект фуросемида у больных с нарушением функции почек. *Фармакология и токсикология* 1982; 3: 112-114
21. Brater DC Diuretic resistance: mechanisms and therapeutic strategies. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 57-67
22. Наточин ЮВ Физиологические подходы к применению диуретиков для лечения и диагностики. *Тер Арх* 1977; 49 (7): 5-11
23. Oldind B Relation between renal tubular secretion and effects of five loop diuretics. *J pharmacol exp Ther* 1979; 211: 238-244
24. Бреслер ВМ, Наточин ЮВ Угнетение диуретиками секреции флюоресцеина в проксимальном канальце почки лягушки (прижизненное исследование методом контактной микроскопии). *Бюлл экспериментальной биологии и медицины* 1973; 6: 67-69
25. Hook JB, Williamson HE Influence of probenidic and alterations in acid-base balance of the saluretic activity of furosemide. *J pharmacol exp Ther* 1965; 149(3): 404-408
26. Grantham JJ Fluid secretion in the nephron: relation to renal failure. *Physiol Rev* 1976; 56: 249-258
27. Тареев ЕМ, Моисеев ВС Новый диуретический препарат урегит (этакриновая кислота). В: Гати Ф (ред.) Современные диуретики. Будапешт; 1970: 95-103
28. Наточин ЮВ Клеточные механизмы действия диуретиков. *Кардиология* 1973; 13 (8): 5-16
29. Наточин ЮВ, Лаврова ЕН Действие диуретиков на транспорт натрия в почке и коже лягушки. *Бюлл экспериментальной биологии и медицины* 1974; 4: 63-66
30. Burg M, Stoner L Renal tubular chloride transport and the mode of action of some diuretics. *Ann of Rev Physiol* 1976; 38: 37-44
31. Jacobson HR, Kokko JP Diuretics: sites and mechanisms of action. *Ann rev of pharmacology and toxicology* 1976; 16: 201-214
32. Peters G, Roch-Ramel F Furosemide. In: Handbuch der exp. Pharmacol 1969; 24: 386-405
33. Greger R Ion transport mechanisms in thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. *Physiol Rev* 1985; 65(3): 760-797
34. Schmidt U, Dubach VC The behavior of Na-K-activated adenosine triphosphatase in various structures of rat nephron after furosemid application. *Nephron* 1970; 7: 447-458
35. Scherzer P, Wald H, Popovtzer MM Enhanced glomerular filtration and Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> - ATPase with furosemide administration. *Am J Physiol* 1987; 252 (5 Pt 2): F911 -F915
36. Лебедев АА Диуретики и кровообращение. М.: Медицина; 1984
37. Ратнер МЯ, Томилина НА, Бирюкова ЛС Клиническая оценка некоторых механизмов действия лазикса при диффузных поражениях почек. *Клин мед* 1979; 8 24-30
38. Lant AF, Baba WI, Wilson GM Localization of the site of action of oral diuretics in the human kidney. *Clin Sci* 1967; 33: 11-27
39. Seely JF, Dirks JH Site of action diuretic drugs. *Kidney International* 1977; 11: 1-8
40. Burg M, Stoner J, Green N Furosemide effect on isolated perfused tubules. *Am J Physiol* 1973; 225: 119-124
41. Наточин ЮВ Физиология почки: формулы и расчеты. Л.: Наука; 1974
42. Наточин ЮВ Гиперполяризация кожи лягушки при действии фуросемида. *Бюлл экспериментальной биологии и медицины*. 1975; 6: 69-71
43. Eveloff J, Kinne R Sodium-chloride transport in the medullary thick ascending limb of Henle's loop: evidence for a sodium-chloride cotransport system in plasma membrane vesicles. *J Membrane Biol* 1983; 72: 173-181



44. Koenig B, Ricapito S, Kinne R Chloride transport in the thick ascending limb of Henle's loop: potassium dependence and stoichiometry of the NaCl cotransport system in plasma membrane vesicles. *Pflugers Arch* 1983; 399: 173-179
45. Haas M, McManus TJ Bumetanide inhibits (Na+K+2Cl) co-transport at a chloride site. *Am J Physiol* 1983; 245: C235-C240
46. Kinne R, Koenig B, Hannafin J et al. The use of membrane vesicles to study the NaCl/KCl co-transporter involved in active transepithelial chloride transport. *Pflugers Arch* 1985; 405 [Suppl 1]: S101-S105
47. Schlatter E, Greger R, Weidtko C Effect of «high ceiling» diuretics on active salt transport in the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. *Pflugers Arch* 1983; 396: 210-217
48. Heidland A, Klutsch K, Susuki F The effects of 4-chloro-N-(2-furylmethyl)-5-sulphonylanthranilic acid on renal haemodynamics and water and electrolyte excretion. *Drug Res* 1964; 14: 713-716
49. Burke TJ, Duchin KL Glomerular filtration during furosemide diuresis in the dog. *Kidney International* 1979; 16: 672-680.
50. Dupont AG, Gerlo E, Van der Niepen P, Laekeman G, Piepsz A Renal pharmacodynamic effects of torasemide and furosemide in normal men. *Drugs Res* 1988; 31 (1): 172-175
51. Кузьмин СБ, Михайленко ПВ, Крюкова РА Взаимодействие фуросемида с простагландинами и калликреин-кининовой системами почек. *Фармакология и токсикология* 1986; 2: 21-24
52. Салихов БН, Хамраев А Характеристика интерстициальных клеток мозгового вещества почек при стимуляции продукции простагландинов лазиксом. *Бюлл экспериментальной биологии и медицины* 1991; 111 (1): 46-48
53. Gerber JG Role of prostaglandins in the hemodynamic and tubular effects of furosemide. *Fed Proc* 1983; 42 (6): 1707-1710
54. Суванов Р Фуросемид и этакриновая кислота в комплексном лечении больных острой и хронической почечной недостаточностью. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Ташкент; 1975
55. Allison EM, Kennedy AC Diuretic in chronic renal disease: a study of high dosage furosemid. *Clin Sci* 1971; 41: 171-187
56. Ritz E Diuretics in renal failure. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146 (16): 443-446
57. Фигаров ИГ, Джавад-Заде СМ Влияние гипотензивных препаратов на функции почек при нефрогенной гипертензии. *Урология и нефрология* 1998; 3: 27-29
58. Klutsch K, Grobwendt J, Haecker W Single dose comparison of torasemide and furosemide in patients with advanced renal failure. *Drugs Res* 1988; 31 (1): 200-204
59. Kult L, Haecker W, Glocke M Comparison of efficacy and tolerance of different oral doses of torasemide and furosemide in patients with advanced renal failure. *Drugs Res* 1988; 31(1): 212-214
60. Мухин НА, Тареева ИЕ Диагностика и лечение болезней почек. М.: Медицина; 1985
61. Massry SG Pharmacology of magnesium. *Ann rev of pharmacology and toxicology* 1977; 17: 67-82
62. Шустер АМ Фармакокинетика фуросемида у больных почечной недостаточностью в стадии олигоурии. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. М.; 1980
63. Voelker JR, Brown-Cartwright D, Anderson SA et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney International* 1987; 32: 572-578
64. Верховский БД, Шустер АМ, Иванова ЗЯ Фуросемид при терминальной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер Арх* 1980; 52 (4): 64-68
65. Наточин ЮВ, Рябов СИ, Филев ЛВ, Эмануэль ВИ Механизм и особенности действия фуросемида в динамике хронической почечной недостаточности. *Тер Арх* 1979; 51 (6): 3-7
66. Rose HJ, O'Malley K, Pruitt AW Depression of renal clearance of furosemide in man by azotemia. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 21: 141-146
67. Takamura N, Maruyama T, Otagiri M. Effects of uremic toxins and fatty acids on serum protein binding of furosemide: possible mechanism of the binding defect in uremia. *Clin Chem* 1997; 43 (12): 2274-2280
68. Kirchner KA, Voelker JR, Brater DC Intratubular albumin blunts the response to furosemide – a mechanism for diuretic resistance in the nephrotic syndrome. *J pharmacol exp Ther* 1990; 252: 1097-1101
69. Ellison DH The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann of Internal Med* 1991; 114 (10): 886-894
70. Mattana J, Patel A, Ilunga Ch, Singhal PC Furosemid-albumin complex in refractory nephrotic syndrome and chronic renal failure. *Nephron* 1996; 73 122-123
71. Fliser D, Zurbruggen I, Mutschler E et al. Coadministration of albumin and furosemide in patients with nephrotic syndrome. *Kidney International* 1999; 55: 629-634
72. Knauf H, Mutschler E Functional state of the nephron and diuretic dose-response- rationale for low-dose combination therapy. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 18-26
73. Ritz E, Fliser D, Wiecek A et al. Pathophysiology and treatment of hypertension and oedema due to renal failure. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 143-154
74. Russo D, Munitolo R, Andreucci VE Role of loop diuretics in chronic renal failure. *Cardiology* 1994; 84 [Suppl 2]: 162-170
75. Suki WN Use of diuretics in chronic renal failure. *Kidney International* 1997; 51 [Suppl. 59]: S-33-S-35
76. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA. et al. Response of the kidney to furosemide. *J lab clin med* 1983; 102 (3): 450-458
77. Loon NR, Wilcox CS, Unwin RJ Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney International* 1989; 36: 682-689
78. Rudy DW, Voelker JR, Green P et al. Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann of Internal Med* 1991; 115: 360-366
79. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney International* 1994; 46: 482-488
80. Stenton BA, Kaissling B Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased Na delivery. II. Na<sup>+</sup> and K<sup>+</sup> transport. *Am J Physiol* 1988; 255: F1269-F1275
81. Evers J, Marczewski K Renal failure – concepts for drug therapy in intensive care. *Klin Wochenschr* 1991; 69 [Suppl 26]: 36-42
82. Rose BD Diuretics *Kidney International* 1991; 39: 336-352
83. Andreucci VE Use of diuretic in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (6): xliii-xlv
84. Glasscock RJ Management of intractable edema in nephrotic syndrome. *Kidney International* 1997; 51 [Suppl 58]: S75-S79
85. Andreucci M, Russo D, Fuiano G et al. Diuretics in renal failure. *Mineral Electrolyte Metabolism* 1999; 25 (1-2): 32-38
86. Wilcox CS New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (3): 798-805
87. Preston RA Renoprotective effects of antihypertensive drugs. *Am J of Hypertension* 1999; 12 (1): 19S-32S
88. Fliser D Loop diuretics and thiazides – the case for their combination in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 408-423
89. Ратнер МЯ Консервативная терапия при хронической почечной недостаточности. *Клин мед* 1992; 5-6: 75-77
90. Sorkin M Use of diuretic in patients with chronic renal failure. In: Puschett J. B., Greenberg A (eds.) The diuretic manual. USA: Elsevier; 1985: 81-88
91. Wollam GL, Tarasi RC, Bravo EL, Dustan HP Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with asotemia. *Am J Med* 1982; 72: 929-938
92. Knauf H, Mutschler E Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26 (3): 394-400

Поступила в редакцию 04.12.2002 г.



© И.А.Васильева, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.92-073.27-058

*И.А.Васильева*

## КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*I.A. Vasilieva*

## QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

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

**Ключевые слова:** качество жизни, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки.

**Key words:** quality of life, hemodialysis, chronic renal failure, peritoneal dialysis, renal transplantation.

Термин «качество жизни» (КЖ) был впервые использован Д.Р.Элкинтоном в 1966 году в журнале «Annals of the Internal Medicine» при обсуждении проблемы трансплантации органов [59]. Основным критерием эффективности терапии в те годы служило время выживаемости больных. С появлением новых лекарственных препаратов, новых видов терапии возникает необходимость дополнить традиционный подход к оценке результатов лечения, сфокусированный на продлении жизни и объективных показателях лечения, или, другими словами, на «количестве жизни», точкой зрения самого больного, его оценкой субъективной удовлетворенности самочувствием и «качеством жизни» [70, 127, 145]. Эта проблема выходит на первый план в онкологии, где обсуждается вопрос о праве больного на выбор терапии и о предпочтительности медикаментозных вмешательств, ведущих в первую очередь к улучшению его КЖ [19, 68, 123, 151, 162]. Н. Katschnig приводит пример больной, которая объясняет свой отказ от химиотерапии следующим образом: «Я лучше умру со своими собственными волосами» [84, р. 342]. В последующие десятилетия понятие КЖ получило широкое распространение по всему миру и внедрилось в разнообразные клинические исследования.

В индустриальных странах рост интереса к КЖ является показателем стремления к развитию целостного взгляда на человека в медицине и социальных науках, становления биопсихосоциального подхода. Из этого исходит и наиболее часто встречающееся в медицинской литературе определение КЖ. Под связанным со здоровьем КЖ подразумевается субъективная удовлетворенность больного своим физическим, психическим состоянием и социальным функционированием. Это определе-

ние качества жизни в значительной степени перекликается с понятием здоровья по определению Всемирной организации здравоохранения: «здоровье – это не только отсутствие физических дефектов и болезней, но также и состояние физического, психического и социального благополучия» [168]. Таким образом, КЖ является одной из ключевых категорий современной медицины, позволяющей дать многоплановый анализ физических, психологических и социальных проблем больного человека. Акцент на субъективной стороне болезни, субъективном ощущении благополучия или неблагополучия способствует реализации гуманистического подхода в медицине.

Исследования КЖ ведутся в ряде направлений. Это, во-первых, мониторинг состояния здоровья населения в разных странах (в том числе, кросс-культуральные исследования), сравнение КЖ при различной патологии, как соматической, так и психической [5–7, 10, 42, 49, 56, 84, 100, 154, 158]. При этом большое внимание уделяется КЖ больных с онкологическими, кардиологическими заболеваниями, ВИЧ-инфекцией. КЖ является одним из наиболее важных критериев оценки эффективности программ и реформ в здравоохранении.

Ряд авторов указывает, что исследование КЖ может успешно применяться для сравнения эффективности различных методов лечения, для подбора оптимальных вариантов терапии того или иного заболевания [17, 18, 131, 135, 159]. Нередки случаи, когда различные терапевтические цели расходятся, «взаимно исключают друг друга», решают проблему либо «качества», либо «количества жизни» – например, лечение является исключительно эффективным в плане продления жизни, но токсичным, с большим числом побочных эф-



фактов. Это обстоятельство следует учитывать при сравнении различных видов заместительной терапии, режимов химиотерапии, радиотерапии, комбинированных методов воздействия, оперативном вмешательстве [9, 70, 90, 149, 152].

При клинических испытаниях и внедрении новых лекарственных препаратов, новых методов лечения оценка КЖ является зачастую одним из ведущих критериев, на основании которого принимается решение об эффективности препарата (метода лечения) и возможности его регистрации [9, 140]. В связи с тем, что большинство выпускаемых лекарственных препаратов в конечном итоге направлено на улучшение КЖ больного, в развитых странах оценка КЖ рассматривается как один из основных методов исследования новых лекарственных средств.

Анализ КЖ отдельного больного имеет важное значение для планирования индивидуальной стратегии лечения и позволяет реализовать на практике актуальный принцип современной медицины «лечить больного, а не болезнь» [22]. Мониторинг КЖ после завершения лечения позволяет осуществлять контроль за состоянием больного в период реабилитации, отслеживать осложнения и побочные эффекты лечения. Целесообразно использовать показатели КЖ при экспертизе нетрудоспособности, а также для своевременной диагностики и коррекции нарушений в личностно-поведенческой сфере, возникших в связи с заболеванием и лечением.

Представляется целесообразным выделять субъективную и объективную оценку КЖ, взаимодополняющие друг друга. При этом необходимо дифференцировать эти оценочные подходы и то, что раньше называли объективными и субъективными показателями КЖ. Под объективным способом определения КЖ подразумевается экспертная оценка состояния пациента (врачом, психологом, социальным работником, микросоциальным окружением). Субъективный способ оценки предполагает самооценку КЖ (больным). Возможно несоответствие между этими методами оценки (например, КЖ по самооценке больного выше, чем по экспертной оценке), что делает целесообразным сочетание этих подходов к изучению КЖ [31, 115, 119].

Объективные показатели КЖ больного человека включают уровни его материального благосостояния и физической активности, трудоспособность, клинико-лабораторные показатели. Так называемые субъективные показатели КЖ отражают эмоциональный статус больного: удовлетворенность жизнью, самочувствие, индекс психологического аффекта [60, 93]. Имеется взаи-

мосвязь между объективными и субъективными критериями КЖ. Например, у больных, способных работать с высокой физической активностью, субъективные показатели, как правило, высокие. Однако может иметь место и несоответствие субъективных и объективных показателей КЖ. Нередко по субъективным показателям КЖ достаточно тяжелые больные приближаются к здоровым людям. Так, например, по психическому здоровью пациенты старших возрастных групп, находившиеся на лечении гемодиализом (ГД) и перитонеальным диализом (ПД) в Голландии, не отличались от пожилых людей в общей популяции [95]. По данным E. Brodin и соавт., 52% больных на ПД были удовлетворены своим состоянием здоровья [41].

С нашей точки зрения, правильнее выделять три компонента КЖ, а именно – физическую, психологическую и социальную составляющие КЖ. Под социальной составляющей имеются в виду материальные возможности (доход), условия жизни, социальные связи, наличие социальной поддержки. Физическая составляющая отражает физическую активность. Основным содержанием психологического компонента являются характеристики настроения, эмоционального состояния.

Следует отметить, что, несмотря на значительные успехи в области исследования, связанного со здоровьем КЖ в последние десятилетия, имеется и ряд существенных недостатков. Так, до настоящего времени отсутствует общепринятое определение КЖ. Сопоставимость приводимых в литературе результатов исследований затруднена вследствие несогласованности методологических подходов к изучению КЖ в различных областях. Актуален вопрос повышения валидности и надежности опросников, предназначенных для измерения КЖ больных. Кроме того, если за рубежом в последние годы отмечается бум исследований, посвященных изучению КЖ больных, создаются общества, объединяющие ученых, занимающихся анализом этой проблемы с целью обмена опытом и стандартизации исследований, то отечественные исследования только набирают темп [5–7, 9, 18].

В последние годы все большую актуальность приобретает проблема КЖ больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Это обусловлено увеличением продолжительности их жизни в связи с успехами современной нефрологии, в том числе техническим совершенствованием гемодиализа (ГД). Наряду с задачей продления жизни (количественный показатель эффективности лечения) встает вопрос и о качественном содержании этой жизни искусственно созданной в условиях лечения.



По данным большинства авторов, КЖ ГД больных значительно снижено по сравнению со здоровыми лицами, особенно по показателям физической активности, влияния физического состояния на выполнение повседневной деятельности и общего состояния здоровья [3, 11, 94, 103, 112, 125, 167]. По другим данным, удовлетворенность жизнью при активных методах лечения ХПН снижается по сравнению с нормативными данными, главным образом за счет апатии и неопределенности будущего [72, 109]. А по мнению M. Majkowicz и соавт., R. John и соавт., P. Carmichael и соавт., ГД-пациенты демонстрируют пониженные показатели по всем основным составляющим КЖ: физическому, социальному, когнитивному и эмоциональному функционированию [46, 83, 105]. Анализ КЖ 1013 больных в различных гемодиализных центрах Испании с помощью методики Sickness Impact Profile (SIP) показал, что болезнь и лечение ГД в наибольшей степени сказываются на таких жизненных сферах, как работа, досуг и развлечения, быт и сон [121]. Таким образом, исследователи единодушны во мнении, что КЖ ГД больных в целом значительно ниже, чем в здоровой популяции. Однако относительно того, какие компоненты качества жизни подвержены снижению в наибольшей степени при лечении ГД, мнения авторов расходятся.

Обширный раздел литературы посвящен факторам, влияющим на КЖ больных с терминальной ХПН в целом и различные его составляющие. Как возможные факторы, определяющие КЖ, рассматриваются тяжесть соматического состояния, наличие осложнений [4]. Например, после удачной сочетанной трансплантации поджелудочной железы и почки у больных отмечены меньшая тревожность и более высокий интегральный показатель КЖ, чем у пациентов после неудачной трансплантации [21]. Большинство авторов отмечают отрицательное влияние на уровень КЖ выраженности анемии, низкой остаточной функции почек, наличия сопутствующей патологии (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, полиневропатия и др.), длительности лечения диализом [1, 25, 87, 121, 124, 130, 132, 157, 167]. Наибольшее влияние эти факторы оказывают на физическую активность больных [3, 112]. В работе M. Niechzial и соавт. на примере 1027 больных показано, что продолжительность диализной терапии негативно влияет на все показатели КЖ, а пол, возраст, образование, вид заболевания и наличие трансплантации почки в анамнезе влияют в незначительной степени на отдельные показатели КЖ [125]. M. Fujisawa и соавт. установили, что у больных после трансплантации почки показатели

физического функционирования и общего состояния здоровья (по методике SF-36 Health Status Survey) зависели от уровня креатинина сыворотки крови: при уровне креатинина > 2 mg/dL они существенно снижались [65]. В ряде работ зарегистрирована высоко значимая связь удовлетворенности жизнью диализных пациентов (и особенно своей физической активностью) с уровнем альбумина сыворотки крови [4, 116, 117, 146]. M.V. Rocco и соавт. выявили наличие положительной корреляции между скоростью клубочковой фильтрации и интегральным показателем КЖ [136]. Между тем исследователи указывают, что связь между КЖ и психологическими переменными, с одной стороны, и биохимическими и клиническими показателями, с другой, сложна и неоднозначна [54]. Так, в ряде работ показано, что адекватность ГД не влияла на уровень КЖ: не выявлено статистически значимых зависимостей показателя КТ/V и индикаторов КЖ [4, 113, 116, 146, 148]. В статье G. Hamilton и H.V. Locking-Cusolito ставится вопрос: «Пациенты с более высоким КТ/V живут дольше, но живут ли они лучше?» [74, p. 26]. Авторы приходят к выводу, что для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие исследования. В исследовании G. Mingardi и соавт. показатели КЖ у диализных больных не коррелировали с уровнем паратиреоидного гормона, индексом массы тела, видом диализа и даже уровнем гемоглобина [116]. A K. McCann и J.R. Voore не обнаружили зависимостей между симптомами утомляемости и биохимическими переменными [109].

Проводится сравнительный анализ КЖ больных в зависимости от вида заместительной терапии. В большинстве работ отмечается положительное влияние на КЖ успешной трансплантации почки [82, 130, 155]. Даже третья успешная трансплантация после первых двух неудачных попыток может заметно улучшить КЖ больных: 57% работают или учатся, 81% считают себя здоровыми и 100% сообщают, что трансплантация не ухудшила их здоровье [107]. Широко распространено мнение, что удачная трансплантация почки улучшает КЖ по сравнению с таковым на диализе, а именно — уменьшаются проблемы с физической мобильностью, самообслуживанием, повседневной активностью, социальными и личными отношениями, менее выражен дистресс, в то время, как диализные больные в большей степени подвержены депрессии, тревоге, беспокойству в связи с неопределенностью будущего [28, 40, 72, 157]. По сравнению с ГД-пациентами, у больных после аллотрансплантации выше оценки общего состояния здоровья, социального функционирования, свободы от боли, жизненная актив-



ность, энергичность, толерантность к физическим нагрузкам, физическая активность [65, 167]. Есть данные, что по уровню физического функционирования они приближаются к здоровым лицам, а по самооценке жизненной активности даже превосходят их [12, 133]. Снижают эффект пересадки почки на КЖ пожилой возраст и сопутствующая патология [82]. Практически не обсуждается вопрос о влиянии неудачной трансплантации почки на КЖ [125].

Со времени появления ПД в литературе ведутся дебаты, какой вид терапии эффективнее с точки зрения выживаемости пациентов и их КЖ: ГД или ПД? Если по вопросу о выживаемости больных мнения исследователей расходятся, то относительно субъективной удовлетворенности жизнью при этих двух видах терапии большинство авторов отдают предпочтение ПД [23, 38, 69, 103, 105, 112, 156]. Однако при детальном анализе отдельных компонентов КЖ обнаруживаются существенные расхождения. Так, J. Trbojevic и соавт. указывают, что у больных на ГД выше утомляемость, хуже трудоспособность, чем при лечении ПД [156]. М.Р. Merkus и соавт. продемонстрировали, что у ГД-больных хуже, чем на перитонеальном диализе, показатели физической активности, эмоционального функционирования, выраженности болевого синдрома [112]. Наиболее значительные различия установлены в этом исследовании по психическому здоровью, которое в большей степени страдает на ГД. S.K. Mittal и соавт., напротив, указывают, что оценка физического функционирования на ГД выше, чем на ПД, и отмечают, что показатель психического функционирования (по тому же опроснику КЖ SF-36, что и в предыдущем исследовании) не различается в зависимости от вида диализа [117]. А после того, как была проведена коррекция по уровню альбумина, различия по физическому функционированию нивелировались, из чего авторы делают вывод, что уровень альбумина сыворотки крови – наиболее значимый фактор для предсказания уровня физической активности пациентов. В ряде исследований по показателям КЖ у больных, находящихся на лечении ГД и ПД, различий не обнаружено [130, 157, 161, 170]. А в работе D. Damigos с соавт. отмечается, что, хотя психотравмирующее влияние болезни более выражено при лечении ГД, тем не менее ГД-больные лучше адаптируются к ограничениям в потреблении жидкости, у них выше удовлетворенность взаимоотношениями с окружающими и двигательной активностью, чем на ПД [52]. Имеются данные, что у больных на ПД и домашнем ГД субъективная удовлетворенность жизнью выше, чем при лечении в ГД-центре

[14, 27, 69]. В ряде работ описываются преимущества коротких сеансов ежедневного ГД (2–2,5 часа 6 раз в неделю) перед стандартным ГД: пациенты отмечают либерализацию стиля жизни: короткие сеансы ГД более удобны, снижается утомляемость, самочувствие позволяет заниматься повседневными делами сразу после сеанса ГД [67, 118]. Ни один больной не захотел вернуться на стандартный ГД. Стоимость лечения ежедневным ГД ниже, чем трехразовым. Y. Hashimoto и T. Matsubara проводили один сеанс ГД в неделю больным, находящимся на лечении ПД, в связи со сниженным клиренсом креатинина, и отметили, что при такой комбинированной терапии улучшаются показатели КЖ и соблюдения режима [75]. Очевидно, при сравнительном анализе КЖ пациентов следует учитывать различия в стресс-факторах, связанных с лечением ГД и ПД: если на ГД это ограничение свободы, зависимость от аппарата «Искусственная почка», то на ПД – ответственность больного за лечение, меньшая поддержка со стороны медперсонала, чем на ГД, зачастую психологическая и социальная изоляция больного [71, 73, 124].

E. Szabo и соавт. установили, что важным фактором, оказывающим влияние на КЖ больного, является свобода выбора (в том числе, выбора вида активного лечения ХПН), предоставление пациенту возможности принимать участие в процессе лечения [150]. По данным этих авторов, при наличии у больного возможности выбора модальности лечения (ГД или ПД) показатели психологической составляющей КЖ существенно выше, чем при отсутствии выбора. Мониторинг КЖ пациента и учет этих данных в процессе терапии может увеличить степень участия больного в планировании медицинской помощи и тем самым повысить его удовлетворенность лечением [44, 45]. С точки зрения В.А. Bremer и соавт., контроль со стороны больного за всеми сферами жизни, включая контроль за заболеванием, – значимый фактор психической адаптации к лечению [40]. В исследовании M. Montemuro M. и соавт. пациенты также отмечали, что хотели бы в большей степени осуществлять контроль за нетехническими аспектами диализа [120]. Таким образом, рост ответственности больного за результаты лечения приводит к более высокой субъективной удовлетворенностью жизнью. Очевидна необходимость более широкого привлечения пациентов к процессу лечения с целью улучшения их КЖ [29, 40].

Как отмечалось выше, субъективная удовлетворенность жизнью диализных больных, и особенно своей физической активностью, зависит не только от психологических факторов, но и от кли-



нико-биохимических показателей, главным образом, от выраженности анемии [4, 83, 112, 121, 157]. Коррекция анемии с помощью эритропоэтина оказывает выраженное положительное влияние практически на все показатели КЖ ГД пациентов: снижается утомляемость, растут двигательная и социальная активность, толерантность к физической нагрузке, работоспособность, улучшаются самочувствие, настроение, аппетит, либидо [13, 20, 35, 62, 80, 104, 106, 108, 110, 122, 130, 156].

Успехи современной нефрологии привели к изменению возрастного состава пациентов ГД. D.L.Latos и R.M. Huisman указывают, что люди старше 65 лет скоро составят основной контингент пациентов поддерживающего ГД в США и других развитых странах [78, 97]. В литературе обсуждается вопрос о возрастных изменениях КЖ больных, есть ли различия между пожилыми и молодыми пациентами по субъективной удовлетворенности жизнью. Ряд исследователей отмечают, что с возрастом показатели КЖ ГД больных ухудшаются [121, 124, 136]. В большей степени подвержены возрастному снижению параметры физического функционирования [37, 116, 125]. J. Fort и соавт. установили, что у пациентов старше 80 лет понижены физическая активность и способность к самообслуживанию [63]. У женщин этой возрастной категории хуже показатели физического состояния, когнитивных функций и самодостаточности. Низкий образовательный и социально-экономический уровни ведут к ухудшению состояния когнитивных функций. P. Rebollo и соавт. также показали, что уровень образования позитивно влияет на субъективную удовлетворенность жизнью ГД-больных старше 65 лет [132]. Среди других факторов, сказывающихся на КЖ пожилых больных, эти авторы отмечают роль сопутствующей патологии и материального положения (доход). В другой работе P. Rebollo и соавт. проведен сравнительный анализ КЖ пожилых и молодых больных, получающих ГД-терапию, пациентов после успешной трансплантации почки и здоровой популяции [133]. Установлено, что по первичным оценкам КЖ ГД-больных старшего возраста ниже, чем в популяции, а показатели больных после трансплантации не отличаются от нормативных. Если первичные оценки КЖ были выше у больных моложе 65 лет, то после введения поправки на возраст (стандартизованные оценки) различия между старшей и младшей возрастными группами не только нивелировались, но параметры КЖ пациентов старше 65 лет оказались даже выше, что указывает на необходимость четкого соблюдения процедуры обработки результатов тестирования. Эти же исследователи

отмечают, что возрастное снижение касается, в основном, физической составляющей связанного со здоровьем КЖ; при этом психическое здоровье остается стабильным, даже несмотря на наличие серьезных хронических заболеваний, что объясняется действием адаптационных механизмов [134]. D.S. Parsons и D.C. Haggis также указывают, что, несмотря на плохое объективное КЖ многих пожилых ГД-пациентов, их субъективная удовлетворенность жизнью остается зачастую удивительно высокой [130]. Эту точку зрения разделяют еще ряд исследователей, свидетельствующих об успешной психической адаптации к лечению и высокой удовлетворенности жизнью ГД-больных старшего возраста [78, 97, 125]. D.L.Lamping и соавт. установили, что оценка психологической составляющей КЖ (психическое здоровье) ГД-больных старше 70 лет сопоставима с таковой в популяции [95]. F. Moreno и соавт. показали, что нормализация уровня гемоглобина в процессе лечения эритропоэтином улучшает КЖ пожилых ГД больных в той же степени, что и молодых, что полностью оправдывает применение эритропоэтина для лечения пациентов старшего возраста [122].

В нескольких работах встречаются упоминания о гендерных различиях по КЖ ГД-пациентов [136, 167]. Ряд авторов свидетельствует о том, что у женщин хуже показатели физического функционирования [37, 63]. R. Lindqvist и соавт. показали, что у женщин, в целом, ниже оценки общего состояния здоровья, а у женщин, находящихся на лечении ПД, этот показатель ниже, чем на ГД [101]. A.G. Mingardi и соавт., M.V. Rosso и соавт. указывают на более низкие показатели по всем шкалам КЖ в группе больных женщин по сравнению с мужчинами [116, 136]. M. Niechzial и соавт, напротив, отмечают, что фактор пола незначительно влияет лишь на некоторые показатели субъективной удовлетворенности жизнью [125]. Установлено также, что улучшение КЖ после успешной трансплантации почки было более выраженным у мужчин [82]. Таким образом, большинство исследователей склоняются в пользу того, что мужчин отличает более высокая субъективная удовлетворенность жизнью в условиях тяжелого заболевания почек и заместительной терапии.

Проведение лонгитюдных исследований КЖ позволяет оценить эффективность различных лечебных и реабилитационных мероприятий, образовательных программ [63, 69]. Выше уже была описана динамика психического состояния больных в ходе лечения низкими дозами эритропоэтина. В ряде работ сравниваются показатели КЖ



больных непосредственно перед лечением ГД и через несколько месяцев после начала лечения. По данным В. Klang и N. Clyne, через 3 – 9 месяцев после начала диализной терапии наблюдался рост утомляемости и апатии; при этом показатели тревоги и функциональной активности остались без изменений [88]. Эти авторы зарегистрировали большой разброс по самооценке КЖ в группе больных – от не изменившихся в процессе лечения показателей до их серьезного снижения. Ряд работ свидетельствует об ухудшении качества жизни больных по мере увеличения длительности лечения ГД [125, 167]. В исследовании E. De Icaza и соавт., напротив, установлено существенное улучшение КЖ пациентов через 6 месяцев после начала ГД-терапии [54]. S.K.Mittal и соавт. мониторировали КЖ больных на ПД в течение двух лет, проводя измерения каждые три месяца, и показали, что оценки субъективной удовлетворенности жизнью остались без изменений за период наблюдения [117]. В проспективном когортном исследовании, проведенном в 13 диализных центрах в Голландии, показано, что психическая составляющая КЖ больных осталась без изменений в течение первых полутора лет лечения ГД и ПД [113]. Физическая активность больных за указанный период времени возросла, причем ее улучшение было более выраженным в ходе лечения ГД по сравнению с ПД. В работе R. Galland и соавт. отмечено повышение субъективной удовлетворенности жизнью в течение одного года терапии короткими сеансами ежедневного ГД [67]. Обучение ГД-больных по специальным образовательным программам, проводимое психологами и социальными работниками, приводит к росту физической активности, улучшению психического состояния и соблюдению диеты [33, 47]. K.W. Tawney и соавт. показали, что у участвовавших в шестимесячной программе физической реабилитации ГД-больных вырос показатель физического функционирования, стало меньше эмоциональных проблем и трудностей, связанных с работой и повседневной активностью, в то время, как у пациентов контрольной группы, не принимавших участия в программе, эти показатели остались без изменения [153]. Таким образом, мониторинг КЖ больных в сопоставлении с клинико-биохимическими данными крайне важно для прогнозирования состояния больного, построения индивидуализированных лечебно-реабилитационных программ, сравнения эффективности различных видов заместительной терапии ХПН. Однако многие авторы отмечают, что количество лонгитюдных исследований КЖ ГД больных невелико [54, 69, 113]. Мнения исследова-

телей относительно динамики КЖ в процессе диализной терапии расходятся. В большинстве работ описывается динамика КЖ больных в течение первого года диализной терапии. Практически отсутствуют лонгитюдные исследования КЖ больных при больших сроках ГД-лечения (свыше двух лет).

Значительное число публикаций посвящено взаимосвязи регулярных занятий лечебной физкультурой и показателей субъективной удовлетворенности жизнью. При этом подчеркивается роль ежедневной физической активности больных, находящихся на лечении ГД, для обеспечения их высокого КЖ [79, 139]. Death C. отмечает улучшение толерантности к физической нагрузке и самочувствия больных через год после начала занятий по специальной программе физических упражнений для ГД-пациентов (стретчинг, аэробика, силовые упражнения) [53]. В исследовании S.S. Fitts и соавт. сравнивалась динамика КЖ в процессе занятий лечебной физкультурой в преддиализной группе пациентов и у больных на ГД [61]. Улучшение КЖ в процессе физических тренировок было более выраженным в преддиализной группе, что свидетельствует о необходимости подключать физическую реабилитацию еще до стабилизации соматического состояния больного на ГД и сочетать ее с мониторингом КЖ. В группе занимавшихся в течение года физическими упражнениями во время сеансов ГД зарегистрировано снижение показателей депрессии и тревоги, в то время как в группе незанимавшихся пациентов эти показатели остались без изменений [92]. Таким образом, регулярная физическая активность больных рассматривается как важное условие и наиболее значимый предиктор высокого КЖ больных на ГД [94]. А мониторинг КЖ, в свою очередь, позволяет оценить эффективность программ физических упражнений для ГД-больных. Нам встретилась всего одна работа, в которой предпринята попытка ответить на вопрос, почему далеко не все ГД-больные занимаются лечебной физкультурой [81]. Среди причин недостаточной физической активности пожилых ГД-больных S. Jassal и соавт. называют отнюдь не их низкие физические возможности, а отсутствие мотивации, нежелание заниматься физкультурой и опасения, что физические упражнения могут повредить здоровью [81], что повышает актуальность психокоррекционной работы с этим контингентом больных.

Соблюдение пациентами режима ГД – важное условие для поддержания хорошего состояния здоровья, самочувствия и высокого КЖ. А невыполнение врачебных рекомендаций является одной из причин смерти больных, сопоставимых по силе влияния с медицинскими факторами риска [86].



Между тем, по данным различных авторов, от 50 до 64% больных не соблюдают водный режим или диету [26, 51, 138, 141, 160]. В качестве основных индикаторов несоблюдения режима предлагаются чрезмерная междиализная прибавка веса (абсолютная – свыше 1,5 кг или относительная – свыше 5,7% от сухого веса больного), один или более пропусков сеансов ГД в месяц, уровень фосфора в сыворотке крови свыше 7,5 mg/l, уровень калия более 5,5 m Eq/L [96, 99]. Мнения исследователей относительно влияния пола, возраста, сопутствующей патологии на выполнение врачебных рекомендаций расходятся [34, 66, 99, 138]. В исследовании E. Necking и соавт. проанализировано соблюдение ГД режима в европейских странах (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания) и показано, что этот показатель зависит от страны, в которой пациент получает ГД [77]. Роль социальных и психологических факторов признается большинством авторов. Предикторами плохого соблюдения режима ГД (нонкомплаенса) являются низкое образование, низкий социально-экономический статус, отсутствие семьи и социальной поддержки, наличие депрессии, особенности личности [30, 86, 99, 138, 142, 166]. R.V. Curtin и соавт. показали, что невыполнение врачебных рекомендаций по приему гипотензивных препаратов и альмагеля и его аналогов зависит от возраста больных: пациенты старше 65 лет четче выполняли инструкции, чем более молодые (не пропускали прием препаратов, не ошибались в дозировке) [51]. Таким образом, в исследовании не было обнаружено предполагавшихся первоначально когнитивных нарушений, связанных с возрастом (ухудшения памяти, затруднений в понимании инструкций). В ряде работ установлена связь между соблюдением режима и локусом контроля как характеристикой личности [40, 160]. При преобладании интернального локуса контроля человек считает себя хозяином жизни, берет на себя ответственность за события собственной жизни, и в том числе за состояние своего здоровья; экстернальный локус контроля характеризуется неверием человека в возможность контролировать события собственной жизни, фатализмом. Показано, что наличие интернального локуса контроля, уверенность пациента в том, что результат лечения зависит от его собственных усилий, повышает четкость выполнения рекомендаций по пищевому и водному режиму. L.A. Furr подчеркивает необходимость более широкого привлечения психологов и социальных работников к работе с больными для улучшения соблюдения режима ГД [66]. Что касается взаи-

мосвязи показателей КЖ и соблюдения медицинского режима, то P.V. DeOreo описывает парадоксальный, на первый взгляд, факт: пациенты, пропускавшие по два и более сеансов ГД в месяц, имели более высокие оценки физического функционирования (по методике SF-36), чем не пропускавшие лечение [55]. Можно предположить, что при хорошем самочувствии больные склонны недооценивать тяжесть своего состояния и важность проводимого лечения. Это повышает актуальность психологической коррекции отношения к заболеванию и лечению. В целом же, вопрос о взаимовлиянии субъективной удовлетворенности жизнью и выполнением врачебных рекомендаций при лечении ГД остается практически неизученным.

Наличие хронической почечной недостаточности накладывает ограничения на все сферы жизни человека, включая трудовую деятельность. В работе I. Eidemak и соавт. выявлен низкий уровень трудоустройства среди ГД-больных трудоспособного возраста: только 22% пациентов ГД отделений в Дании работают [58]. В исследовании C. Blake и соавт. изучались взаимосвязи между КЖ, трудоустройством и физическими возможностями больных, получающих заместительную терапию [37]. Показано, что 22% больных в возрасте от 18 до 65 лет не работали и не хотели работать. Остальные пациенты высказывали желание работать, однако реально трудоустроен был лишь 51% из них. В целом 66% больных в этой выборке нигде не работали и не учились. Среди причин низкого уровня трудовой занятости пациентов авторы называют плохие физические возможности, наличие сопутствующей патологии (главным образом костно-мышечной) и отсутствие работы до начала заместительной терапии. Таким образом, трудовая занятость больных является результатом сочетанного воздействия факторов, связанных с соматическим состоянием пациентов, и социальных переменных. Об этом косвенно свидетельствует и установленный в данной работе факт, что у работавших больных были существенно выше показатели по большинству шкал опросника, измеряющего КЖ. Это касалось всех сфер жизни: физического и социального функционирования, психического состояния. Можно предположить, что высокая субъективная удовлетворенность жизнью, наличие интереса к жизни создают предпосылки для успешной трудовой деятельности. С другой стороны, возможно и обратное влияние, когда трудовая деятельность способствует улучшению КЖ больных и их психической адаптации к болезни. Так, A.M. Keogh и J. Feehally показали, что у работающих и учащих больных выше принятие бо-



лезни и соответственно удовлетворенность жизнью [85]. А. Т. Somer и соавт. установили, что у неработающих и находившихся на пенсии по возрасту были выше показатели тревоги, депрессии и дистресса [147]. Мнения исследователей относительно влияния успешной трансплантации почки на трудовую занятость больных противоречивы. D.S. Parsons и D.C. Harris приводят данные о более высоком уровне трудоустройства больных после пересадки почки по сравнению с ГД [130]. А. J. Waiser и соавт. пришли к выводу, что, несмотря на улучшение КЖ после трансплантации, эти больные не становятся экономически более продуктивными: процент работающих пациентов составил 57,8 против 57,5 на ГД [161]. Таким образом, обнаруживаются весьма значительные расхождения данных различных исследователей относительно процента трудоустройства больных на ГД и других видах заместительной терапии ХПН; вопрос о причинах этих расхождений остается открытым. Возврат к работе является одной из основных задач программы психологической реабилитации больных с терминальной ХПН, конечной целью которой является улучшение результатов лечения (и в том числе улучшение КЖ больных) [128, 137]. Однако отмечается, что в связи с «постарением» популяции ГД-пациентов и увеличением количества больных с тяжелой сопутствующей патологией в последние годы цели реабилитации формулируются несколько иначе: это оптимальное функционирование пациентов и сохранение их продуктивной активности (не обязательно — работа).

В отдельных исследованиях изучается взаимосвязь между выраженностью белково-энергетической недостаточности и КЖ больных на хроническом ГД. R.A. Laws и соавт. показали, что белково-энергетическая недостаточность отмечалась у 36% ГД-пациентов и при высоких ее степенях КЖ пациентов было низким главным образом за счет плохих показателей физического функционирования [98]. Кроме того, при нарастании белково-энергетической недостаточности увеличивалась частота и продолжительность госпитализаций. Авторы приходят к выводу, что для ответа на вопрос, повлечет ли за собой коррекция нутриционного статуса больных соответствующее улучшение их КЖ, необходимы дополнительные исследования. Имеются данные, что белковая диета с использованием Supro-760 благоприятно сказывается на КЖ больных на ГД, отчетливо улучшает их эмоциональное состояние, способствуя нивелированию депрессивных расстройств [16]. L.S. Baines и соавт. подчеркивают преимущества мультидисциплинарного подхода к лечению ГД больных с участием нефрологов, диетологов, физиотерапевтов,

специалистов в области лечебной физкультуры и психологического консультирования, социальных работников [29]. Спустя год после начала применения программы физических упражнений и в сочетании с углубленным диетологическим консультированием были отмечены существенные улучшения как физического функционирования, так и нутриционного статуса больных, т.е. в сущности улучшилось и соблюдение режима [55].

Аффективные расстройства (депрессия, тревога) встречаются у значительного числа больных, получающих заместительную терапию; их наличие существенно снижает субъективную удовлетворенность жизнью [2, 3, 8, 15, 117, 157, 165]. По данным J. Waiser и соавт., успешная трансплантация почки благотворно отражается на психическом состоянии пациентов: показатели тревоги и депрессии у больных после трансплантации существенно ниже, чем на ГД [161]. F. Alvarez-Ude и соавт. показали, что интегральный индекс удовлетворенности состоянием здоровья ГД-больных сильно зависел от степени выраженности депрессии и тревоги [24]. Исследователи предлагают использовать этот показатель КЖ при установлении диагноза аффективных нарушений. Депрессия у больных на поддерживающем ГД отрицательно коррелирует с физическим функционированием и положительно — с нарушениями сна и тревогой [109]. T.E. Steele и соавт. установили, что депрессивные симптомы оказывают гораздо более выраженное влияние на показатели КЖ, чем адекватность диализа и тревога [148]. Наличие высокой тревоги у больных на преддиализном этапе лечения негативно влияет на ощущение благополучия [87]. Экстернальный локус контроля, неверие в свои силы в ситуации болезни связаны с более высокими показателями эмоционального дистресса, тревоги и депрессии [147]. В работе N.R. Shidler и соавт. установлена взаимосвязь между восприятием болезни, депрессией и КЖ уже на начальных стадиях ХПН: негативное восприятие болезни влечет за собой более высокий уровень депрессии и более низкое качество жизни [144]. Таким образом, своевременная диагностика и лечение расстройств эмоциональной сферы является одним из условий улучшения КЖ больных при различных видах активной терапии ХПН [170]. Проведение психологического консультирования способствует снижению показателей депрессии и тревоги [29]. Одной из мишеней для психотерапевтического воздействия должен стать экстернальный локус контроля личности.

В исследовании A.J. Christensen и соавт. была выдвинута гипотеза, что изменение уровня депрессии после трансплантации почки связано с копинг-предпочтениями пациента [48]. Термин «coping»



охватывает широкий диапазон поведенческих реакций, направленных на преодоление стрессовой ситуации. С этой точки зрения ХПН и различные виды заместительной терапии представляют собой хроническую стрессовую ситуацию, для адаптации к которой пациент использует те или иные копинг-стратегии. Таким образом, копинг-механизмы опосредуют связь между стрессогенным событием и стрессорной реакцией и, в конечном счете, определяют степень адаптации индивидуума к ситуации. В вышеуказанной работе были измерены уровень депрессии и копинг-предпочтения у 60 больных, ожидающих трансплантации почки. Спустя год эти параметры оценивались повторно. Оказалось, что среди 33 больных, перенесших трансплантацию почки за период наблюдения, депрессия значительно снизилась у пациентов с высокой потребностью в информации, связанной со здоровьем, и, напротив, слегка возросла при низкой потребности в такой информации. У 27 больных, у которых не было пересадки почки, потребность в информации не оказывала влияния на депрессию. Предположение о взаимосвязи депрессии и копинг-механизмов не нашло подтверждения. Лишь в незначительном количестве публикаций предпринимаются попытки рассмотреть КЖ больных в связи с их копинг-предпочтениями [2, 3]. R. Lindqvist и соавт. отмечают, что у больных на ГД и на ПД преобладает оптимистичный стиль копинга, и этот стиль считается исследователями наиболее эффективной поведенческой реакцией в ситуации этого травматичного с психологической точки зрения лечения [101]. На ГД чаще, чем на ПД, встречаются реакции по типу «бегства» от проблемы. В связи с этим представляется важным своевременное выявление пациентов, использующих неэффективные способы совладания с болезнью: «избегание», паллиативный и эмотивный копинг. F. Cristovao указывает, что ГД-пациенты чаще используют проблемно-ориентированные копинг-механизмы (попытка изменить ситуацию, аналитический подход к решению проблемы), чем эмоционально-ориентированные (попытка управлять эмоциональными реакциями в стрессовой ситуации) [50]. С. W. Blake и N. F. Courts, напротив, показали, что у ГД-больных преобладают эмоционально-ориентированные копинг-стратегии и частота их использования выше при длительности ГД менее 8 лет, возрасте больного от 50 до 60 лет и низком уровне образования [36]. P. Lok считает, что копинг-механизмы, направленные на разрешение проблемы, более эффективны по сравнению с аффективными способами взаимодействия в стрессовой ситуации; длительность

лечения ГД не влияет на копинг-поведение [103]. Хотя в этих работах изучение КЖ и копинг-поведения больных включены в число основных задач исследования, взаимосвязь между ними так и остается нераскрытой. R. Lindqvist и соавт. анализировали копинг-стратегии и КЖ супругов больных, получающих заместительную терапию (ГД, ПД, трансплантация почки) [102]. Установлено, что в объединенной выборке супругов чаще, чем в популяции, использовались оптимистические и паллиативные способы совладания со стрессом и реже – конфронтационный, избегающий и эмоциональный копинг. Фаталистический, избегающий или эмоциональный копинг супруга был связан с его неэффективным поведением в ситуации лечения. Для мужчин, супругов больных, характерен менее оптимистичный, поддерживающий и паллиативный копинг, чем для женщин. КЖ супругов больных после трансплантации выше, чем у диализных пациентов, что, по мнению авторов, возможно, связано с более молодым возрастом супругов в этой группе.

Микросоциальное окружение оказывает влияние на КЖ ГД больных. Исследователи единодушно во мнении, что отсутствие социальной поддержки является важным предиктором неблагоприятного клинического исхода (более частые госпитализации, низкое КЖ, смертность) [86, 114, 167]. По данным G. R. Parkerson и R. A. Gutman, у живущих в семье ГД-пациентов лучше выживаемость и показатели КЖ: оценки общего состояния здоровья, эмоционального состояния, социального здоровья и качества социальных контактов [129]. Больные с терминальной ХПН выше оценивают уровень социальной поддержки, им оказываемой, чем пациенты, находящиеся на более ранних стадиях ХПН [144]. А пациенты после трансплантации ощущают большую социальную поддержку, чем больные на ГД [161]. Взаимоотношения с медперсоналом влияют на КЖ больных [31]; поддержка со стороны медперсонала особенно важна на стадии адаптации к ГД [164].

Для улучшения КЖ пациентов рекомендуют проводить регулярную преддиализную подготовку и специальные образовательные циклы для больных на ГД. Эти занятия преследуют двоякую цель: информирование пациентов о специфике заболевания и лечения, оказание психологической помощи. Отмечено значительное повышение субъективной удовлетворенности жизнью непосредственно после такого рода занятий и установлено, что в группе занимавшихся больных показатели КЖ существенно выше, чем у незанимавшихся [32, 33, 47, 57, 139, 143]. В. Klang и соавт. зарегистрировали положительный эффект от участия в преддиа-



лизной образовательной программе в первые 6 месяцев лечения ГД, после чего различия между экспериментальной и контрольной группами нивелировались [89]. Исследователи приходят к выводу, что для сохранения позитивного эффекта следует продолжать консультирование и на этапе стабильного ГД. D.S. Parsons и D.C. Harris показали, что преддиализное консультирование является важным фактором сохранения трудовой занятости ГД-больных [130].

Среди инструментов для измерения связанного со здоровьем КЖ выделяют общие опросники, предназначенные для оценки КЖ при различных заболеваниях, и специальные опросники – для определенной группы болезней или одного заболевания. Опросники заполняются больными, что позволяет оценить субъективную удовлетворенность пациента отдельными сферами жизни и КЖ в ситуации болезни в целом. В настоящее время используется несколько сот общих и специальных опросников. Наиболее распространенными общими опросниками являются Sickness Impact Profile (SIP), Nottingham Health Profile (NHP), EuroQoL Index, Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) [163]. Сопоставимость данных, полученных при исследовании КЖ больных в разных странах, обеспечивается за счет культуральной и языковой адаптации опросников [10].

Для оценки КЖ нефрологических больных за рубежом применяются все перечисленные выше общие опросники [24, 37, 58, 65, 94, 111, 116, 117, 121, 126, 133, 167]. Кроме того, разработан ряд специальных тестов для оценки субъективной удовлетворенности жизнью больных с хроническими заболеваниями почек. Опросник Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) создан на основе методики SF-36, которая дополнена 43 вопросами, связанными с нефрологической патологией [46, 76]. Английский исследователь С. Bradley предпринял попытку разработки индивидуализированного опросника для оценки влияния заболевания почек и его лечения на КЖ больного (Renal-Dependent Quality of Life Questionnaire – RDQoL) и продемонстрировал его содержательную валидность [39]. Методика включает дополнительные разделы, отражающие специфику нефрологического заболевания: они касаются ограничений жидкости, возникновения зависимости, социальных предрасположений, изменения внешности в связи с болезнью. A.W. Wu и соавт. создали «пациент-центрированный» опросник для больных с терминальной ХПН, получающих диализную терапию, – CHOICE Health Experience Questionnaire [169]. Тест состоит из 83 вопросов, отражающих 21 сферу жизни. Исследо-

ватели заимствовали вопросы из методики SF-36, характеризующие общие для больных с различной патологией аспекты КЖ (удовлетворенность здоровьем, физическое, социальное и эмоциональное функционирование, боль, психическое здоровье и энергия). Дополнительно в опросник была включена информация еще о 8 областях (когнитивное функционирование, сексуальное функционирование, сон, работа, развлечения, путешествия, материальное положение и интегральный показатель КЖ). Кроме того, были разработаны вопросы для оценки ХПН-специфичных сфер (диета, свобода, образа тела, диализный доступ и симптомы). The End-Stage Renal Disease Symptom Checklist – Transplantation Module (ESRD-SCL((R))), разработанный G.H. Franke и соавт., предназначен для оценки КЖ пациентов после успешной трансплантации почки [64]. Особое внимание в нем уделяется побочным эффектам иммуносупрессорной терапии. Опросник состоит из 43 вопросов, сгруппированных в 6 разделов: ограничение физических возможностей, ухудшение когнитивных функций, сердечно-сосудистая и ренальная дисфункции, побочные эффекты кортикостероидов, усиление роста волос, кровоточивость десен, связанный с трансплантацией психологический дистресс. Оценки разделов коррелируют с соответствующими шкалами опросника SF-36. Приводятся данные в пользу содержательной и конструктивной валидности опросника и его тест-ретестовой надежности. M. Majkovicz и соавт. показали надежность и валидность опросника EORTC QLQ-C30 для оценки КЖ диализных больных [105].

К.А. Sagneu и соавт. провели анализ литературы, посвященной инструментарию для оценки КЖ больных с терминальной ХПН [43]. 82% опросников, упоминавшихся в публикациях, относились к числу общих и только 18% были специальными. По данным этих авторов, только 32% исследователей, претендовавших на измерение КЖ, имели четкое представление об этой категории. Большинство работ посвящено измерению уровня депрессии (41%), социального функционирования (32%), позитивного аффекта (30%) и ролевого функционирования (27%). Лишь в отдельных публикациях, в которых приводятся результаты оценки КЖ у больных с терминальной ХПН, охарактеризованы сферы жизни, в которых КЖ определялось. Далеко не во всех статьях содержатся данные о процедуре разработки опросника, его валидности и надежности, описан дизайн эксперимента и процесс тестирования. D.S. Parsons и D.C. Harris полагают, что основным недостатком дизайна сравнительных исследований КЖ больных при различных видах



заместительной терапии является отсутствие рандомизации [130]. J.C. Korevaar и соавт. также отмечают, что следует с осторожностью относиться к результатам сравнительных исследований КЖ больных на ГД и на ПД, т.к. они получены в процессе проведения нерандомизированных когортных исследований [91].

Таким образом, сфера исследований КЖ – новая, интенсивно развивающаяся отрасль медицинской науки, в которой устоявшиеся стандарты еще отсутствуют. Нет общепринятого определения, связанного со здоровьем КЖ, недостаточно четко разработана методология его исследования. Хотя имеется значительное число зарубежных публикаций, посвященных КЖ больных, получающих заместительную терапию ХПН, ряд вопросов тем не менее остается нерешенными. Так, практически отсутствуют лонгитюдные исследования КЖ больных при длительных сроках лечения ГД (свыше двух лет). Нередко сопоставление результатов, полученных различными авторами, затруднено вследствие использования нестандартизированного инструментария, не вполне корректного дизайна эксперимента. Противоречивы данные о факторах, влияющих на субъективную удовлетворенность жизнью этой категории больных. Отечественные разработки проблемы КЖ больных с ХПН малочисленны.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Васильева И.А., Петрова Н.Н., Васильев В.В. Факторы, определяющие качество жизни больных при лечении хронической почечной недостаточности методом гемодиализа // Материалы рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. - СПб., 1996. - С.80-82.
2. Васильева И.А., Петрова Н.Н. Нарушения когнитивных функций и психосоциальные характеристики больных, находящихся на лечении гемодиализом // Нефрология. - 2001. - Т. 5, N 1. - С. 44-47.
3. Васильева И.А., Михеева Ю.С. Качество жизни больных, получающих лечение хроническим ацетатным гемодиализом // Нефрология. - 2001. - Т. 5, N 2. - С. 58-63.
4. Васильева И.А., Петрова Н.Н., Тимоховская Г.Ю. Качество жизни в оценке эффективности лечения гемодиализом // Нефрология. - 2001. - Т. 5, N 3 - С. 42-45.
5. Ионова Т. И., Новик А.А., Сухонос Ю.А. Качество жизни онкологических больных // Вопросы онкологии. - 1998. - Т. 44, №6. - С.749-752.
6. Кошель А.П., Ребров К.П., Медведев С.В., Жестков И.В. Оценка качества жизни пациентов после хирургического лечения рака желудка // Исследование качества жизни в медицине: Материалы научной конференции. - СПб., 2000. - С.72-74.
7. Либис Р.А., Прокофьев А.Б., Коц Я.И. Оценка качества жизни у больных с аритмиями // Кардиология. - 1998. - Т. 38, №3. - С.49-51.
8. Михеева Ю.С., Васильева И.А., Румянцев А.Ш. Копинг-стратегии и качество жизни больных с нарушениями ритма сердца, находящихся на лечении гемодиализом // Нефрология. - 2002. - Т. 6, N 1. - С. 40-45.
9. Новик А.А., Ионова Т.И., Кайнд П. Концепция исследования качества жизни в медицине. - СПб: ЭЛБИ, 1999. - 140 с.
10. Новик А.А., Абдулкадыров К.М., Янов Ю.К. Современные подходы к исследованию качества жизни в онкологии и гематологии // Проблемы гематологии и переливания крови. - 1999. - №2. - С.45-51.
11. Петрова Н.Н., Васильева И.А. Качество жизни больных, находящихся на лечении гемодиализом // Клини. мед. - 1996. - Т.74, №8 - С.29-32.
12. Петрова Н.Н., Яковенко И.А. Качество жизни больных при лечении хронической почечной недостаточности методами гемодиализа и аллотрансплантации почки // Материалы рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. - СПб., 1996. - С.83-85.
13. Петрова Н.Н., Румянцев А.Ш., Васильева И.А. Связь качества жизни и выживаемости больных, находящихся на гемодиализе, в процессе лечения рекомомом. // Диагностика и лечение нефропатий в стадии хронической почечной недостаточности: Материалы V конференции нефрологов Северо-Запада России. - СПб., 1997 - С.71.
14. Петрова Н.Н., Васильева И.А., Гаврик С.Л. Качество жизни больных при лечении перманентным гемодиализом // Нефрология. - 1999. - Т. 3, N 1 - С. 88-92.
15. Петрова Н.Н., Васильева И.А., Саввина Н.Н. Качество жизни больных с хроническими заболеваниями почек на додиализном этапе лечения. // Нефрология. - 1999. - Т. 3, N 3 - С. 76-80.
16. Петрова Н.Н., Григорьева Н.Д., Васильева И.А. Качество жизни и белковое питание пациентов гемодиализа // Сб. материалов II съезда нефрологов России. - М., 1999 - С.214.
17. Симаненков В.И., Кашаева Э.А. Влияние терапии антидепрессантами на качество жизни больных с ишемической болезнью сердца и гипертонической болезнью // Исследование качества жизни в медицине: Материалы научной конференции. - СПб., 2000. - С.124-125.
18. Смоленов И.В., Смирнов Н.А., Медведева С.С., Гайтукаев В.Р. Медицинские интервенции и качество жизни при бронхиальной астме у детей // Исследование качества жизни в медицине: Материалы научной конференции. - СПб., 2000. - С.126-127.
19. Aaronson N.K., Cull A., Kaasa S. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) modular approach to quality of life assessment in oncology // Int. J. Ment. Health. - 1994. - Vol. 23, №2. - P.75-96.
20. Acharya V.N., Sinha D.K., Almeida A.F., Pathare A.V. Effect of low dose recombinant human omega erythropoietin (rHuEPO) on anaemia in patients on hemodialysis // J. Assoc. Physicians India. - 1995. - Vol. 43, №8. - P. 539-542.
21. Adang E.M., Engel G.L., van Hooff J.P., Kootstra G. Comparison before and after transplantation of pancreas-kidney and pancreas-kidney with loss of pancreas - a prospective controlled quality of life study // Transplantation. - 1996. - Vol. 62, №6. - P. 754-758.
22. Albrecht G.L., Fitzpatrick R. A sociological perspective on health-related quality of life research // Advances in medical sociology, volume 5: quality of life in health care / Albrecht G.L., Fitzpatrick R., Greenwich. - Connecticut: Jai Press Inc., 1994. - P. 1-21.
23. Alloati S., Manes M., Paternoster G. et al. Peritoneal dialysis compared with hemodialysis in the treatment of end-stage renal disease // J. Nephrol. - 2000. - Vol. 13, №5. - P. 331-342.
24. Alvarez-Ude F., Fernandez-Reyes M.J., Vazquez A. et al. Sintomas físicos y trastornos emocionales en pacientes en programa de hemodialisis periodicas // Nefrologia. - 2001. - Vol. 21, №2. - P.191-199.
25. Apostolou T., Vrissis P., Pouloupoulos A. et al. Quality of life in HD patients. Use of a gene and a renal disease specific instrument // Nephrol. Dial. Transplant. - 2002. - Vol. 17, Abstracts, Suppl.1. - P.296-297.
26. Arici M., Altun B., Usalan C. Compliance in hemodialysis patients. Unanticipated monitoring of biochemical indices // Blood Purif. - 1998. - Vol. 16. - P. 274-276.
27. Arkouche W., Traeger J., Delawari E. et al. Twenty-five



- years of experience with out-center hemodialysis // *Kidney Int.*- 1999.- Vol. 56, №6.- P. 2269-2275.
28. Arredondo A., Rangel R., de Icaza E. Costo-efectividad de intervenciones para insuficiencia renal cronica terminal // *Revista de Saude Publica.*- 1998.- Vol.32,№6.- P. 556-565.
29. Baines L.S., Jindal R.M. Non-compliance in patients receiving haemodialysis: an in-depth review // *Nephron.*- 2000.- Vol.25, №1.- P. 1-7.
30. Bame S.I., Petersen N., Wray N.P. Variation in hemodialysis patient compliance according to demographic characteristics // *Soc. Sci. Med.*- 1993.- Vol. 37.- P. 1033-1036.
31. Bass E.B., Jenckes M.W., Fink N.E. et al. Use of focus groups to identify concerns about dialysis. Choice Study // *Med. Decision Making.*- 1999.- Vol. 19, №3.- P. 287-295.
32. Beder J. Evaluation research on the effectiveness of social work intervention on dialysis patients: the first three months // *Soc. Work Health Care.*- 1999.- Vol. 30, №1.- P. 15-30.
33. Bergstrom K., Barany P., Holm I. An educational programme for persistent life-style changes in patients with chronic renal disease // *Edtna-Erca J.*- 1999.- Vol. 25, №4.- P. 42-44.
34. Bernardini J., Piraino B. Compliance in CAPD and CCPD patients measured by supply inventories during home visits // *Am. J. Kidney Dis.*- 1998.- Vol. 31.- P. 100-103.
35. Beusterien K.M., Nissenson A.R., Port F.K. et al. The effects of recombinant human erythropoietin on functional health and well-being in chronic dialysis patients // *J. Amer. Society Nephrol.*- Vol. 7, №5.- P. 763-773.
36. Blake C.W., Courts N.F. Coping strategies and styles of hemodialysis patients by gender // *ANNA J.*- 1996.- Vol. 23, №5.- P.477-482, 507; discussion 483-484.
37. Blake C., Codd M.B., Cassidy A., O'Meara Y.M. Physical function, employment and quality of life in end-stage renal disease // *J. Nephrol.*- 2000.- Vol. 13, №2.- P. 142-149.
38. Blake P.G. Integrated end-stage renal disease care: the role of peritoneal dialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2001.- Vol. 16, Suppl. 5.- P. 61-66.
39. Bradley C. Design of a renal-dependent individualized quality of life questionnaire // *Advances Periton. Dial.*- 1997.- Vol. 13.- P. 116-120.
40. Bremer B.A., Haffly D., Foxx R.M., Weaver A. Patients' perceived control over their health care: an outcome assessment of their psychological adjustment to renal failure // *Am. J. Med. Qual.*- 1995.- Vol. 10, №3.- P. 149-154.
41. Brodin E., Ljungman S., Hedberg M., Sunnerhagen K.S. Physical activity, muscle performance and quality of life in patients treated with chronic peritoneal dialysis // *Scand. J. Urol. Nephrol.*- 2001.- Vol.35, №1.- P.71-78.
42. Bryan S., Ratcliffe J., Neuberger J.M. Health-related quality of life following liver transplantation // *Quality of Life Research.*- 1998.- Vol.7, №2.- P. 115-120.
43. Cagney K.A., Wu A.W., Fink N.E. et al. Formal literature review of quality-of-life instruments used in end-stage renal disease // *Am. J. Kidney Dis.*- 2000.- Vol. 36, №2.- P.327-336.
44. Callahan M.B., LeSage L., Johnstone S. A model for patient participation in quality of life measurement to improve rehabilitation outcomes // *Nephrol. News & Issues.*- 1999.- Vol. 13, №1.- P. 33-37.
45. Callahan M.B. Using quality of life measurement to enhance interdisciplinary collaboration // *Advances in Renal Replacement Therapy.*- 2001.- Vol. 8, №2.- P. 148-151.
46. Carmichael P., Popoola J., John I. et al. Assessment of quality of life in a single centre dialysis population using the KDQOL-SF questionnaire // *Quality of Life Research.*- 2000.- Vol. 9, №2.- P.195-205.
47. Cesarino C.B., Casagrande L.D. Paciente com insuficiencia renal cronica em tratamento hemodialitico: atividade educativa do enfermeiro // *Revista Latino-Americana de Enfermagem.*- 1998.- Vol. 6, №4.- P. 31-40.
48. Christensen A.J., Ehlers S.L., Raichle K.A. et al. Predicting change in depression following renal transplantation: effect of patient coping preferences // *Health Psychol.*- 2000.- Vol. 19, №4.- P. 348-353.
49. Colombel J.F., Yasdanpanah Y., Laurent F. Quality of life in chronic inflammatory bowel diseases. Validation of questionnaire and first French data // *Gastroenterol. Clin. Biol.*- 1996.- Vol. 20, №12.- P.1071-1077.
50. Cristovao F. Stress, coping and quality of life among chronic haemodialysis patients // *Edtna-Erca J.*- 1999.- Vol. 25, №4.- P. 35-38.
51. Curtin R.B., Svarstad B.L., Andress D. et al. Differences in older versus younger hemodialysis patients' noncompliance with oral medications // *Geriatr. Nephrol. Urol.*- 1997.- Vol. 7, №1.- P. 35-44.
52. Damigos D., Katopodis K.P., Kallinikou E. et al. Evaluation of the subjective quality of life in Greek patients on renal replacement therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.247.
53. Death C. Exercising to fitness on dialysis // *Edtna-Erca J.*- 1999.- Vol. 25, №2.- P. 13-15.
54. De Icaza E., Arredondo A., Calderon C., Hernandez G. Changes in the quality of life of patients with end-stage renal disease treated with high-efficiency bicarbonate hemodialysis in Mexico // *Renal Failure.*- 1997.- Vol. 19, №1.- P. 99-110.
55. DeOreo P.B. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survivals, hospitalization, and dialysis-attendance compliance // *Am. J. Kidney Dis.*- 1997.- Vol. 30.- P. 202-206.
56. Deustman N.N., Moser M.T. Measurement and effects on quality of life in diabetes type II under three treatment groups // *Quality of Life Research.*- 1997.- Vol. 6, №7/8.- P.691-692.
57. Devins G.M., Hollomby D.J., Barre P.E. et al. Long-term knowledge retention following predialysis psychoeducational intervention // *Nephron.*- 2000.- Vol. 86, №2.- P. 129-134.
58. Eidemak I., Moelsted S., Aadahl M., Schou L. Self-rated health and employment status in chronic hemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.296.
59. Elkinton J.R. Medicine and the Quality of life // *Ann. Intern. Med.*- 1966.- Vol. 64, №3.- P. 711-714.
60. Evans R.V., Manninen D.L., Garrison L.P. et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease // *N. Engl. J. Med.*- 1985.- Vol. 312, № 9.- P. 553-559.
61. Fitts S.S., Guthrie M.R., Blagg C.R. Exercise coaching and rehabilitation counseling improve quality of life for predialysis and dialysis patients // *Nephron.*- 1999.- Vol. 82, №2.- P. 115-121.
62. Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J. et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy // *Kidney Int.*- 2000.- Vol. 58, №3.- P. 1325-1335.
63. Fort J., Lopez Gomez J.M., Jofre R. et al. Quality of life in elderly patients on hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.295.
64. Franke G.H., Reimer J., Kohnle M. et al. Quality of life in end-stage renal disease patients after successful kidney transplantation: development of the ESRD symptom checklist - transplantation module // *Nephron.*- 1999.- Vol. 83, №1.- P. 31-39.
65. Fujisawa M., Ichikawa Y., Yoshiya K. et al. Assessment of health-related quality of life in renal transplant and hemodialysis patients using the SF-36 health survey // *Urology.*- 2000.- Vol.56, №2.- P. 201-206.
66. Furr L.A. Psycho-social aspects of serious renal disease and dialysis: a review of the literature // *Soc. Work Health Care.*- 1998.- Vol. 27.- P. 95-99.
67. Galland R., Traeger J., Ferrier M.L. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P. 246-247.
68. Glimellius B., Hoffman K. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer // *Ann. Oncol.*- 1997.- Vol. 7.- P. 593-600.
69. Gokal R., Figueras M., Olle A. et al. Outcomes in peritoneal dialysis and haemodialysis - a comparative assessment of survival and quality of life // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1999.- Vol. 14, Suppl. 6.- P. 24-30.
70. Golinelli G. Role of quality of life studies in the



reimbursement of medicines // *Quality of Life Newsletter*.- 1998.- Special Issue (March 1998).- P. 11-12.

71. Griffin K.W., Wadhwa N.K., Friend R. Comparison of quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis patients // *Advances Periton. Dial.*- 1994.- Vol. 10.- P. 104-108.

72. Gudex C.M. Health-related quality of life in end-stage renal failure // *Quality of Life Research*.- 1995.- Vol.4, №4.- P. 359-366.

73. Hagren B., Pettersen I.M., Severinsson E. et al. The haemodialysis machine as a lifeline: experiences of suffering from end-stage renal disease // *J. Advanced Nursing*.- 2001.- Vol. 34, №2.- P. 196-202.

74. Hamilton G., Locking-Cusolito H. Original research: the relationship between dialysis adequacy and quality of life: a report of a pilot study // *J. CANNT*.- 1998.- Vol. 8, №3.- P. 25-29.

75. Hashimoto Y., Matsubara T. Combined peritoneal dialysis and hemodialysis therapy improves quality of life in end-stage renal disease patients // *Advances in Peritoneal Dialysis*.- 2000.- Vol. 16.- P. 108-112.

76. Hays R.D., Kallich J.D., Mapes D.L. et al. Development of the kidney disease quality of life instrument // *Quality of Life Research*.- 1994.- Vol.3, №5.- P. 329-338.

77. Hecking E., McCullough K., Rayner H. et al. Dialysis dose and compliance in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS) // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.247.

78. Huisman R.M. Dialyse bij ouderen // *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*.- 1997.- Vol. 141, №5.- P. 229-233.

79. Iborra M.C., Pico V.L., Montiel C.A., Clemente R.F. Quality of life and exercise in renal disease // *Edtna-Erca J.*- 2000.- Vol. 26, №1.- P. 38-40.

80. Jacobs C. Normalization of haemoglobin: why not? // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1999.- Vol. 14, Suppl. 2.- P. 75-79.

81. Jassal S., Borganza C., Naglie G. Can older patients do better on dialysis? Identifying a motivation problem // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.295.

82. Jofre R., Lopez-Gomez J.M., Moreno F. et al. Changes in quality of life after renal transplantation // *Amer. J. Kidney Dis.*- 1998.- Vol. 32, №1.- P. 93-100.

83. John R., Stevens P., Webb M., Carmichael P. Quality of life assessment in patients with unreferred chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.240.

84. Katschnig H. How useful is the concept of quality of life in psychiatry? // *Curr. Opin. Psychiat.*- 1997.- Vol.10.- P.337-345.

85. Keogh A.M., Feehally J. A quantitative study comparing adjustment and acceptance of illness in adults on renal replacement therapy // *ANNA J.*- 1999.- Vol. 26, №5.- P. 471-477, 505; discussion 478, 500.

86. Kimmel P.L., Peterson R.A., Weihs K.L. et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients // *Kidney Int.*- 1998.- Vol. 54, №1.- P. 245-254.

87. Klang B., Bjorvell H., Clyne N. Quality of life in predialytic uremic patients // *Quality of Life Research*.- 1996.- Vol. 5, №1.- P. 109-116.

88. Klang B., Clyne N. Well-being and functional ability in uraemic patients before and after having started dialysis treatment // *Scand. J. Caring Sciences*.- 1997.- Vol. 11, №3.- P. 159-166.

89. Klang B., Bjorvell H., Berglund J. et al. Predialysis patient education: effects on functioning and well-being in uraemic patients // *J. Advanced Nursing*.- 1998.- Vol. 28, №1.- P. 36-44.

90. Kohler L.W., Pemberton J.H., Zinmeister A.R., Kelly K.A. Quality of life after proctocolectomy // *Gastroenterology*.- 1991.- Vol. 101.- P. 679-684.

91. Korevaar J.C., Jansen M.A., Merkus M.P. et al. Quality of life in predialysis end-stage renal disease patients at the initiation of dialysis therapy. The NECOSAD Study Group // *Periton. Dial. Int.*- 2000.- Vol. 20, №1.- P.69-75.

92. Kouidi E., Grekas D., Iakovides A. et al. Depression, health rate variability and exercise training in dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.296.

93. Kutner N.G., Brogan D., Kutner M.H. End-stage renal disease treatment modality and patient's quality of life // *Am. J. Nephrol.*- 1986.- Vol. 6, №5.- P. 396-402.

94. Kutner N.G., Zhang R., McClellan W.M. Patient-reported quality of life early in dialysis treatment: effects associated with usual exercise activity // *Nephrol. Nurs. J.: J. Amer. Nephrol. Nurs. Assoc.*- 2000.- Vol.27, №4.- P. 357-367; discussion 368, 424.

95. Lamping D.L., Constantinovici N., Roderick P. et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study // *Lancet*.- 2000.- Vol.356, №9241.- P. 1543-1550.

96. Latham C.E. Obstacles to achieving adequate dialysis dose: compliance, education, transportation, and reimbursement // *Am. J. Kidney Dis.*- 1998.- Vol. 32, Suppl. 4.- P. 92-95.

97. Latos D.L. Chronic dialysis in patients over age 65 [editorial] // *J. Amer. Soc. Nephrol.*- 1996.- Vol. 7, №5.- P. 637-646.

98. Laws R.A., Tapsell L.C., Kelly J. Nutritional status and its relationship to quality of life in a sample of chronic hemodialysis patients // *J. Renal Nutr.*- 2000.- Vol. 10, №3.- P. 139-147.

99. Leggat J.E., Orzol S.M., Hulbert-Shearon T.E. Non-compliance in hemodialysis: predictors and survival analysis // *Am. J. Kidney Dis.*- 1998.- Vol. 32.- P. 138-142.

100. Leval D. The Three Time Dimensions Synoptic Scale (3 TSS) for depressive population // *Quality of Life Newsletter*.- 2001.- №26.- P.15-16.

101. Lindqvist R., Carlsson M., Sjoden P.O. Coping strategies and quality of life among patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Scand. J. Caring Sciences*.- 1998.- Vol. 12, №4.- P. 223-230.

102. Lindqvist R., Carlsson M., Sjoden P.O. Coping strategies and health-related quality of life among spouses of continuous ambulatory peritoneal dialysis, haemodialysis, and transplant patients // *J. Advanced Nursing*.- 2000.- Vol. 31, №6.- P.1398-1408.

103. Lok P. Stressors, coping mechanisms and quality of life among dialysis patients in Australia // *J. Advanced Nursing*.- 1996.- Vol.23, №5.- P. 873-881.

104. Macdougall I.C. Quality of life and anemia: the nephrology experience // *Seminars in Oncology*.- 1998.- Vol. 25, №3, Suppl. 7.- P. 39-42.

105. Majkowicz M., Afeltowicz Z., Lichodziejewska-Niemierko M. et al. Comparison of the quality of life in hemodialysed and peritoneally dialysed patients using the EORTC QLQ-C30 questionnaire // *Int. J. Artif. Organs*.- 2000.- Vol.23, №7.- P. 423-428.

106. Mann J.F. What are the short-term and long-term consequences of anaemia in CRF patients? // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1999.- Vol. 14, Suppl. 2.- P. 29-36.

107. Matas A.J., Gillingham K.J., Payne W.D. et al. A third kidney transplant: cost-effective treatment for end-stage renal disease? // *Clin. Transplant.*- 1996.- Vol. 10, №6, Pt 1.- P. 516-520.

108. Matuszkiewicz-Rowinska J., Marusza W., Andrzejewski A. et al. Wplyw malych dawek ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny na jakosc zycia chorych z niedokrwistoscia w przebiegu schyłkowej niewydolności nerek leczonych dializami pozaustrojowymi // *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*.- 1996.- Vol. 96, №2.- P. 143-152.

109. McCann K., Boore J.R. Fatigue in persons with renal failure who require maintenance haemodialysis // *J. Advanced Nursing*.- 2000.- Vol.32, №5.- P. 1132-1142.

110. McMahon L.P., Mason K., Skinner S.L. et al. Effects of haemoglobin normalization on quality of life and cardiovascular parameters in end-stage renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2000.- Vol. 15, №9.- P. 1425-1430.

111. Meers C., Singer M.A. Health-related quality of life assessment in clinical practice // *J. CANNT*.- 1996.- Vol.6, №2.- P.29-31.



112. Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W. et al. Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment. The Necosad Study Group // *Am. J. Kidney Dis.*- 1997.- Vol.29, №4.- P. 584-592.
113. Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W. et al. Quality of life over time in dialysis: the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. NECOSAD Study Group // *Kidney Int.*- 1999.- Vol.56, №2.- P. 720-728.
114. Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W. et al. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. The NECOSAD Study Group // *Am. J. Kidney Dis.*- 2000.- Vol. 35, №1.- P. 69-79.
115. Mingardi G. Quality of life and end stage renal disease therapeutic programs. DIA-QOL Group. Dialysis quality of life. // *Int. J. Artif. Organs.*- 1998.- Vol.21, №11.- P.741-747.
116. 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.- Vol.14, №6.- P. 1503-1510.
117. Mittal S.K., Ahern L., Flaster E. et al. Self-assessed quality of life in peritoneal dialysis patients // *Am. J. Nephrol.*- 2001.- Vol.21, №3.- P. 215-220.
118. Mohr P.E., Neumann P.J., Franco S.J. et al. The case for daily dialysis: its impact on costs and quality of life // *Am. J. Kidney Dis.*- 2001.- Vol. 37, №4.- P. 777-789.
119. Molzahn A.E., Northcott H.C., Dossetor J.B. Quality of life of individuals with end stage renal disease: perceptions of patients, nurses, and physicians // *ANNA J.*- 1997.- Vol.24, №3.- P.325-335.
120. Montemuro M., Martin L.S., Jakobson S. Participatory control in chronic hospital-based hemodialysis patients including commentary by Brunt J.H., with author response // *ANNA J.*- 1994.- Vol. 21.- P. 429.
121. Moreno F., Lopez Gomez J.M., Sanz-Guajardo D. et al. Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study. Spanish Cooperative Renal Patients Quality of Life Study Group // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1996.- Vol. 11, Suppl 2.- P.125-129.
122. Moreno F., Aracil F.J., Perez R., Valderrabano F. Controlled study on the improvement of quality of life in elderly hemodialysis patients after correcting end-stage renal disease-related anemia with erythropoietin // *Am. J. Kidney Dis.*- 1996.- Vol. 27, №4.- P. 548-556.
123. Moumjid-Ferdjaoui N., Carrere M.O., Charavel M., Bremond A. Eliciting patient preferences in oncology: first lesson from the development of a decision board // *Quality of Life Newsletter.*- 2000.- №24.- P.10.
124. Mozes B., Shabtai E., Zucker D. Differences in quality of life among patients receiving dialysis replacement therapy at seven medical centers // *J. Clin. Epidemiol.*- 1997.- Vol. 50, №9.- P. 1035-1043.
125. Niechzial M., Hampel E., Grobe T. et al. Determinanten der Lebensqualität bei chronischer Niereninsuffizienz // *Sozial- und Präventivmedizin.*- 1997.- Vol.42, №3.- P. 162-174.
126. Neto J.F., Ferraz M.B., Cendoroglo M. et al. Quality of life at the initiation of maintenance dialysis treatment - a comparison between the SF-36 and the KDQ questionnaires // *Quality of Life Research.*- 2000.- Vol. 9, №1.- P. 101-107.
127. Nord E., Arnesen T., Menzel P., Pinto J.L. Towards a more restricted use of the term "Quality of Life" // *Quality of Life Newsletter.*- 2001.- №26.- P.3-4.
128. Oberley E.T., Sadler J.H., Alt P.S. Renal rehabilitation: obstacles, progress, and prospects for the future // *Am. J. Kidney Dis.*- 2000.- Vol. 35, №4, Suppl.1.- P. S141-S147.
129. Parkerson G.R., Gutman R.A. Health-related quality of life predictors of survival and hospital utilization // *Health Care Financing Review.*- 2000.- Vol. 21, №3.- P. 171-184.
130. Parsons D.S., Harris D.C. A review of quality of life in chronic renal failure // *Pharmacoeconomics.*- 1997.- Vol.12(2 Pt 1).- P. 140-160.
131. Rannard A., Buck D., Jacoby A. Assessing quality of life in primary biliary cirrhosis // *Quality of Life Newsletter.*- 2001.- №26.- P.8.
132. Rebollo P., Ortega F., Baltar J.M. et al. Health-related quality of life (HRQOL) in end stage renal disease (ESRD) patients over 65 years // *Geriatr. Nephrol. Urol.*- 1998.- Vol. 8, №2.- P. 85-94.
133. Rebollo P., Gonzalez M.P., Bobes J. et al. Interpretacion de los resultados de la calidad de vida relacionada con la salud de pacientes en terapia sustitutiva de la insuficiencia renal terminal // *Nefrologia.*- 2000.- Vol. 20, №5.- P. 431-439.
134. Rebollo P., Ortega F., Vega F.F. et al. Health-related quality of life (HRQOL) and erectile dysfunction in male renal transplant patients according to age // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.328.
135. Robinson D., Cardozo L. Quality of life and lower urinary tract dysfunction // *Quality of Life Newsletter.*- 2001.- №26.- P.20-21.
136. Rocco M.V., Gassman J.J., Wang S.R., Kaplan R.M. Cross-sectional study of quality of life and symptoms in chronic renal disease patients: the Modification of Diet in Renal Disease Study // *Am. J. Kidney Dis.*- 1997.- Vol. 29, №6.- P. 888-896.
137. Sadler J.H. Health promotion for end-stage renal disease patients // *Advances in Renal Replacement Therapy.*- 1998.- Vol. 5, №4.- P. 275-285.
138. Safdar N., Baakza H., Kumar H., Naqvi S.A. Non-compliance to diet and fluid restrictions in haemodialysis patients // *J.Pakistan Med. Assoc.*- Vol. 45, №11.- P. 293-295.
139. Schatell D., Thompson N., Oberley E. Life options patient opinion study identifies keys to a long life for dialysis patients // *Nephrol. News & Issues.*- 1999.- Vol. 13, №4.- P. 24-26.
140. Schipper H., Clinch J.J., Olweny C.L.M. Quality of life studies: definitions and conceptual issues // *Quality of life and pharmacoconomics in clinical trials / Spilker B.*- Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996.- P. 11-23.
141. Sciarini P., Dungan J.M. A holistic protocol for management of fluid volume excess in hemodialysis patients // *ANNA J.*- 1996.- Vol. 23.- P. 298-302.
142. Sensky T., Leger C., Gilmour S. Psychosocial and cognitive factors associated with adherence to dietary and fluid restriction regimens by people on chronic hemodialysis // *Psychother. Psychosom.*- 1996.- Vol. 65.- P. 35-39.
143. Sesso R., Yoshihiro M.M. Time of diagnosis of chronic renal failure and assessment of quality of life in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1997.- Vol. 12, №10.- P. 2111-2116.
144. Shidler N.R., Peterson R.A., Kimmel P.L. Quality of life and psychosocial relationships in patients with chronic renal insufficiency // *Amer. J. Kidney Dis.*- 1998.- Vol. 32, №4.- P. 557-566.
145. Slevin M.L., Plant H., Lynch D. Who should measure quality of life - the doctor or the patient? // *Br. J. Cancer.*- 1988.- Vol. 57.- P. 109-112.
146. Sloan R.S., Kastan B., Rice S.I. et al. Quality of life during and between hemodialysis treatments: role of L-carnitine supplementation // *Amer. J. Kidney Dis.*- 1998.- Vol.32, №2.- P. 265-272.
147. Somer T., Vodopivec S., Sakac V. et al. Locus of control, stress and coping in patients on hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 2002.- Vol. 17, Abstracts, Suppl.1.- P.298-299.
148. Steele T.E., Baltimore D., Finkelstein S.H. et al. Quality of life in peritoneal dialysis patients // *J. Nervous Mental Dis.*- 1996.- Vol. 184, №6.- P.368-374.
149. Strauss W.E., Fortin T., Hartigan P. A comparison of quality of life scores in patients with angina pectoris after angioplasty compared with after medical therapy // *Circulation.*- 1995.- Vol. 92, №7.- P. 1710-1719.
150. Szabo E., Moody H., Hamilton T. et al. Choice of treatment improves quality of life. A study on patients undergoing dialysis // *Arch. Intern. Med.*- 1997.- Vol. 157, №12.- P. 1352-1356.
151. Tannock I. F. Treating the patient, not just the cancer // *N. Engl. J. Med.*- 1987.- Vol. 317.- P. 1534-1535.
152. Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. Mitoxantrone // *J. Clin. Oncol.*- 1996.- Vol.14, №6.- P.1756-1764.
153. Tawney K.W., Tawney P.J., Hladik G. et al. The life readiness program: a physical rehabilitation program for



patients on hemodialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*- 2000.- Vol. 36, №3.- P. 581-591.

154. Testa M., Simonson D.C. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus // *JAMA.*- 1998.- Vol.280, №17.- P.1490-1496.

155. Trbojevic J., Zivkovic M. Kvalitet zivota osoba s hronicnom insuficijencijom bubrega: uticaj razvoja bolesti i razlicitih nacina lecenja // *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo.*- 1997.- Vol. 125, №7-8.- P. 223-227.

156. Trbojevic J., Nesic D., Stojimirovic B. Uticaj razlicitih nacina lecenja bolesnika s hronicnom insuficijencijom bubrega na kvalitet zivota bolesnika // *Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo.*- 1998.- Vol. 126, №9-10.- P. 374-378.

157. Valderrabano F., Jofre R., Lopez-Gomez J.M. Quality of life in end-stage renal disease patients // *Amer. J. Kidney Dis.*- 2001.- Vol. 38, №3.- P.443-464.

158. Van Ganse E., Laforest L. Determinants of quality of life in a survey of asthma patients // *Quality of Life Newsletter.*- 2001.- №27.- P.13-14.

159. Velanovich V. Investigations into quality of life outcomes after minimally invasive surgery // *Quality of Life Newsletter.*- 2000.- №24.- P.18 -19.

160. Vives T., Pujolar N., Junyent E. et al. Adherence to treatment and personality in renal failure // *Edtna-Erca J.*- 1999.- Vol. 25, №3.- P. 13-14, 18.

161. Waiser J., Budde K., Schreiber M. et al. The quality of life in end stage renal disease care // *Transplant. Int.*- 1998.- Vol. 11, Suppl. 1.- P. S42-S45.

162. Wan C., Zhang C., Zhang Yu. Development and evaluation of the chinese version of the FACT-LV1.0 for patients

with lung cancer // *Quality of Life Newsletter.*- 2001.- №27.- P.19.

163. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. - Boston, 1993. - P. 1-22.

164. Welch J.L., Austin J.K. Quality of life in black hemodialysis patients // *Advances in Renal Replacement Therapy.*- 1999.- Vol. 6, №4.- P. 351-357.

165. White Y., Grenyer B.F. The biopsychosocial impact of end-stage renal disease: the experience of dialysis patients and their partners // *J. Advanced Nursing.*- 1999.- Vol.30, №6.- P. 1312-1320.

166. Wiebe J.S., Christensen A.J. Health beliefs, personality, and adherence in hemodialysis patients: an interactional perspective // *Ann. Behav. Med.*- 1997.- Vol. 19.- P. 29-32.

167. Wight J.P., Edwards L., Brazier J. et al. The SF36 as an outcome measure of services for end stage renal failure // *Quality in Health Care.*- 1998.- Vol.7, №4.- P. 209-221.

168. World Health Organization. Basic Documents. 26<sup>th</sup> ed. Geneva WHO.- 1976.- Vol. 1.

169. Wu A.W., Fink N.E., Cagney K.A. et al. Developing a health-related quality-of-life measure for end-stage renal disease: The CHOICE Health Experience Questionnaire // *Amer. J. Kidney Dis.*- 2001.- Vol. 37, №1.- P. 11-21.

170. Zemtchenkov A.Yu., Vasilieva I.A., Petrova N.N., Eidelstein V.A. Psychological aspects of quality of life in end-stage renal failure // *Abstracts of the XXXVIII Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association.* June 24-27, 2001.- Vienna, Austria.- P. 270.

Поступила в редакцию 12.04.2002 г.



© И.В.Мухин, В.Ю.Николенко, Г.А.Игнатенко, 2003  
УДК 616.611-002-036-092:661.717

*И.В. Мухин, В.Ю. Николенко, Г.А. Игнатенко*

## РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

*I. V. Mukhin, V. Yu. Nikolenko, G. A. Ignatenko*

## ROLE OF NITRIC OXIDE IN PATHOGENESIS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS (A REVIEW OF LITERATURE)

Кафедры терапии, профессиональных болезней, пропедевтики внутренних болезней Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького, Украина

**Ключевые слова:** хронический гломерулонефрит, оксид азота.  
**Key words:** chronic glomerulonephritis, nitric oxide.

Оксид азота (NO) – биологический медиатор, регулирующий многие физиологические и патологические процессы. Он синтезируется из L-аргинина при помощи фермента NO-синтазы в присутствии молекул кислорода [6]. NO является наиболее сильным из известных вазодилаторов, причем в сосудах малого калибра он синтезируется в больших концентрациях, чем в крупных. Он обладает прямым инотропным эффектом, тормозит пролиферацию гладкомышечных клеток и тем самым предотвращает развитию атеросклеротических процессов [7]. В норме NO синтезируется в постоянном количестве, что позволяет поддерживать внутриклеточное содержимое кальция в миоцитах сосудов, обеспечивая процессы их расслабления. NO принимает участие в регуляции артериального давления, вазодилатации, поддержании адаптации и функционировании тромбоцитов [22, 31] за счет способности активировать гуанилатциклазу, которая посредством усиления образования циклического гуанилатмонофосфата определяет функциональное состояние тромбоцитов [5], участие которых в процессах прогрессирования гломерулонефрита достаточно хорошо изучено [6].

Время жизни молекулы NO составляет приблизительно 0,1-1 секунды, поскольку в ее состав включен свободный радикал с одним непарным электроном, с помощью которого NO активно вступает в биохимические реакции. Стабилизация молекулы NO происходит за счет включения в ее динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами. Созданные в процессе такой реакции комплексы являются тканевыми депо NO. Их можно обнаружить в тканях внутренних органов при

помощи метода гистохимического окрашивания двухвалентным железом [7].

Основными биохимическими молекулами, вступающими во взаимодействие с NO, являются: гуанилатциклаза, гемоглобин, митохондриальные ферменты, ферменты цикла Кребса, ферменты, участвующие в биосинтезе белка и дезоксирибонуклеиновых кислот [1].

Соединение NO с железо-связывающим звеном ферментов является наиболее прочным и приводит к изменению активности самого фермента. Взаимодействие NO с молекулами-мишенями играет роль в регуляции цитотоксичности макрофагов, в процессе расслабления миоцитов сосудистой стенки, желудочно-кишечного тракта, в транспортировке кислорода и окислении аденозинтрифосфорной кислоты [19]. Вторая важная мишень для NO – это белки, содержащие SH-группы, при помощи которых NO может вмешиваться в такой важный клеточный процесс, как биосинтез белка. Третья мишень NO – активные формы кислорода, при взаимодействии с которыми образуются токсичные соединения – пероксинитриты, которые по токсичности во много раз превосходят сам NO. Окисление пероксинитритов играет важную роль в патофизиологических процессах, включая внутрисосудистую коагуляцию, септический шок, тромбообразование [3]. Пероксинитриты способны усиливать ишемию и вызывать повреждение эпителиальных клеток канальцев при острой почечной недостаточности в эксперименте [32].

В настоящее время известны три изоформы NO: нейтральная (n-NOS), индуцибельная (i-NOS), эндотелиальная (e-NOS) [2]. Каждая из них имеет особенности синтеза и локализации. Так, n-NOS



локализуется преимущественно в эндотелиальных клетках сосудов, тромбоцитах, эндотелии мозгового слоя почек, эфферентных артериолах клубочка; e-NOS – в эндотелиальных клетках сосудов, тромбоцитах, гломерулах, мезангии, афферентных артериолах клубочка; i-NOS появляется в клетках только после стимуляции химическими веществами и поэтому в норме она отсутствует. В условиях патологии ее можно обнаружить в клетках сердца, макрофагах, эпителиоцитах кишечника, гепатоцитах, но только после стимуляции организма в условиях эксперимента бактериальными эндотоксинами или медиаторами воспаления [6]. Накоплению NO способствует свободное железо (феритин), которое является мощным стимулятором депонирования его в форме динитрозольных комплексов, что приводит к восстановлению функции эндотелия и снижению артериального давления.

Долговременное ингибирование синтеза NO ведет к развитию гиперволемии, повышению концентрации натрия в крови, понижению клубочковой фильтрации, развитию вазоконстрикции, увеличению канальцевой реабсорбции воды, что в свою очередь потенцирует развитие артериальной гипертензии и может замыкать порочный круг патологического процесса, исходом которого является гломерулосклероз и почечная недостаточность [6]. В эксперименте показано, что введение аргинина – предшественника NO снижает артериальное давление и улучшает функцию почек, а при экспериментальном гломерулонефрите снижает степень выраженности фиброзных изменений в почечной паренхиме [25]. В этой связи аргинин считают веществом, обладающим нефропротекторными свойствами [2], поскольку введение его крысам, перенесшим постишемическую острую почечную недостаточность, приводит к более быстрому в сравнении с контролем восстановлению перфузии почечных капилляров [17]. Внутривенное введение аргинина при хронической почечной ишемии, как в эксперименте, так и в клинике, показало увеличение продукции NO, и как следствие этого – довольно быструю регенерацию и восстановление основных почечных функций по сравнению с контрольной группой [29]. В одной из клинических работ показана роль аргинина в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных терминальной почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом. Авторы предполагают, что аргинин может занять достойное место в лечении артериальной гипертензии и сосудистых нарушений у диализных больных [15].

Гиперпродукция NO обусловлена в основном за счет фракции i-NOS. Этот процесс происходит не

только в сосудах, но и в миокарде, нервной системе, секреторных органах [1]. В высоких концентрациях NO индуцирует появление цитотоксичности и потенцирует развитие и поддержание аутоиммунного процесса [1].

Свободнорадикальные соединения являются агрессивными веществами [10], поэтому избыток синтеза биологически агрессивного вещества в химической реакции можно рассматривать как трансформацию нормы в патологию. Основной цитотоксический эффект NO проявляется в результате образования пероксинитритов – веществ с высокой токсичностью, основное биологическое действие которых основано на окислении протеинов цитомембран, белковолипидных комплексов рецепторов клеток и дезоксирибонуклеиновых кислот. В результате этого происходит изменение антигенных свойств клеток и развитие процессов аутоиммунизации. Предполагают, что прямой цитотоксический эффект в отношении дезоксирибонуклеиновых кислот, возможно, лежит в основе апоптоза клеток [6].

Взаимодействие NO с активными формами кислорода вызывает генерацию других высокотоксичных веществ, обладающих прямым нефротоксичным действием. Эти реакции имеют большое значение для метаболической активации внутриклеточных процессов, в которых ферменты переходят из менее активного состояния (растворимая форма) к более активному (мембраносвязанная форма) [4]. Такая метаболическая активация энзимных систем может быть принципиально новым механизмом передачи внутриклеточного сигнала с участием NO, что в свою очередь может приводить к развитию каскада неконтролируемых энзимных реакций с вторичным поражением гломерулярного аппарата. Вместе с тем считают, что NO представляет собой вещество, связывающее и инактивирующее супероксиданион с образованием другого, более химически активного цитотоксического соединения – гидроксильного радикала, способного запускать каскады неконтролируемых свободнорадикальных реакций [11].

Донорами NO являются нитроглицерин, нитропруссид натрия, гидроксиламин [2, 33]. При эссенциальной гипертензии без поражения почек, гиперхолестеринемии, нефрогенной гипертензии, довольно эффективным гипотензивным средством считают предшественник NO – аргинин [4], а также донаторы NO – молсидомин (корватон, сиднофарм) [9]. Вместе с тем в эксперименте показана способность эндотелина и ангиотензина 2 – биологических вазоконстрикторов ингибировать системные эффекты NO при артериальной гипертензии [26].



Длительная гиперпродукция NO усиливает проницаемость сосудов и ведет к развитию отека, утолщению интимы сосудов, возникновению прямого кардиотоксического эффекта со стойкой вазодилатацией и гипотонией [5, 8]. Как полагают, прямой нефротоксический эффект NO заключается в способности в больших концентрациях ингибировать тканевое дыхание и этим вызывать развитие ишемических повреждений почечной ткани [12], что в свою очередь ведет к развитию нефросклеротических процессов и ускорению прогрессирования хронической почечной недостаточности при недиабетических гломерулярных заболеваниях почек [34].

В настоящее время длительную гипотонию, устойчивую к действию большинства вазопрессоров, рассматривают как клинический маркер гиперпродукции NO и необходимости адекватной блокады его синтеза [3, 7]. Главными конкурентами NO является L-аргинин и его производные формы, а неконкурентными антагонистами служат антагонисты кальциймодулина (хлорпромазин, калмидазол) [1]. Остается неизученной роль D-аргинина в поддержании антигипертензивных реакций.

Локальное образование большого количества NO в эксперименте воссоздает цитокинзависимые реакции, которые в свою очередь ведут к повреждению клеток и изменяют их антигенные свойства. Участие NO в процессах развития и прогрессирования гломерулонефрита было продемонстрировано в ряде экспериментальных работ. Так, у мышей линии MRL/Mp-lpr/lpr был воспроизведен гломерулонефрит [16]. Изучен уровень i-NOS у здоровых и больных хроническим гломерулонефритом животных. Показано увеличение содержания i-NOS у больных мышей, что косвенно свидетельствует об участии i-NOS в развитии аутоиммунного заболевания. В другой экспериментальной работе оценено влияние NO на состояние клеточной проницаемости эпителиальных клеток опоссума. Установлено, что NO уменьшает клеточную проницаемость эпителия проксимальных канальцев для аденозинтрифосфата. Как считают авторы, данный механизм может играть главенствующую роль в процессах предупреждения ишемического повреждения почечной ткани [20]. Вместе с тем в некоторых других экспериментальных работах представлены данные об отсутствии влияния i-NOS на процессы прогрессирования анти-GBM гломерулонефрита у мышей [12]. В следующей работе показано, что при введении крысам с экспериментальным гломерулонефритом ингибиторов синтеза NO происходит повышение артериального давления, возрастание периферического

кровообращения, снижение сердечного выброса, уменьшение агрегации тромбоцитов [13]. В следующей работе высказывается предположение о возможности применения с лечебной целью при хронических гломерулонефритах ретиноидов – веществ, тормозящих синтез i-NOS в мезангиальных клетках и тем самым замедляющих прогрессирование заболевания [13].

У больных с эссенциальной гипертензией выявлена прямая корреляционная связь между продуцированием NO эндотелием сосудов и повышением диастолического артериального давления, NO и уровнями мочевой кислоты, креатинина сыворотки крови, а также агрегационными свойствами тромбоцитов. Фармакологическая коррекция дефицита NO с помощью донатора синтеза – нитроглицерина способствовала снижению артериального давления и частоты возникновения артериальных и венозных тромбозов [21].

Изучено влияние i-NOS на развитие поражения почек на модели системной красной волчанки у мышей, а также действие аминогуанидина в селективном ингибировании i-NOS и профилактике развития гломерулосклероза у мышей линии NZB/WF1 [18]. Самки мышей получали аминогуанидин в суточной дозе 1 г/л, который давали в виде водного раствора на протяжении 4 месяцев от начала развития экспериментального гломерулонефрита. Контрольную группу составили животные без лечения. На фоне терапии отмечено уменьшение i-NOS, TGF-beta1 на 15,1 % и 61,3 % в сравнении с контрольными животными. Аминогуанидин приводил к уменьшению суточной протеинурии и степени морфологических изменений в почках [32].

В следующем исследовании представлено взаимоотношение синтеза NO и активности энзима. Оно посвящено изучению особенностей синтеза NO и фосфорилазы A2 в мезангиальных клетках крыс с экспериментальным гломерулонефритом [28]. Индукция экспериментального заболевания вызывала активацию фосфорилазы A2. При стимуляции интерлейкином-1-бета наблюдали увеличение уровня фосфорилазы A2 и значительное повышение образования NO. В последующем введение ингибитора NO – монометиларгинина – вызывало дозозависимое ингибирование синтеза фосфорилазы A2.

Не контролируемое образование i-NOS может вызвать повреждение ткани при иммунопалительных заболеваниях – первичных и вторичных гломерулонефритах [5, 22]. При экспериментальном гломерулонефрите показано, что гломерулярная индукция синтеза NO в пораженных нефронах ускоряет их деструкцию и ухудшает



агрегантные свойства тромбоцитов [6]. Наоборот, в неповрежденных (интактных) клубочках NO играет защитную роль. Как считают, за счет уменьшения гломерулярного капиллярного давления происходит торможение прогрессирования заболевания.

Блокада синтеза NO была продемонстрирована на крысах с экспериментальным Неуманн нефритом [30]. На протяжении 12 недель животных поили водой с добавленным ингибитором синтеза NO – нитроаргонином из расчета 10 мг/100 мл воды. Оказалось, что уменьшение продукции NO приводит к понижению степени поражения нефронов.

Как считают, модулятором синтеза NO является гипоксия. Поэтому развитие гипоксии почечной ткани является одним из факторов, потенцирующим его синтез [6, 7]. Изменения уровня NO у людей в большинстве случаев аналогичны результатам экспериментальных работ. При помощи экспресс-метода исследованы биоптаты почек группы здоровых и больных мужчин, страдающих хроническим мезангиальным пролиферативным гломерулонефритом. В гистологических срезах здоровых людей образование NO или отсутствовало, или находилось на весьма низком уровне [27]. При хроническом гломерулонефрите значительно повышался уровень NO в макрофагах, лимфоцитах, а также в эндотелии сосудов и клубочках [27]. Двукратное увеличение его концентрации обнаружено в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, мезангиальных клетках и в зонах макрофагально-гистиоцитарных инфильтратов стромы. Низкая концентрация и ускоренный распад NO стимулируют нарушения функции эндотелия, приводят к повышению артериального давления, что авторы работы рассматривают с позиции дальнейшего прогрессирования заболевания. Как считают авторы, для уменьшения влияния дефицита NO на почки целесообразно назначать больным хроническим гломерулонефритом донаторы NO – нитроглицерин, нитропруссид натрия, в особенности в гипертензивной стадии заболевания. Вместе с тем имеются сообщения, свидетельствующие об ингибиторном влиянии NO на пролиферацию и апоптоз макрофагов [23]. В другой работе показано, что содержание i-NOS в биоптатах больных хроническим гломерулонефритом с мочевым синдромом незначительно повышено в сравнении со здоровыми [14], тогда как при гломерулонефрите с нефротическим синдромом развивается гиперпродукция i-NOS.

Ренин-ангиотензиновая система играет немаловажную роль в процессе развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита, в особенности при развитии артериальной гипертен-

зии [24]. В немногочисленных работах представлены сведения о применении в лечении ингибиторов ангиотензинконвертирующего энзима, которые потенцируют образование NO, и, как считают, способны замедлять процессы склерозирования почечной паренхимы. В качестве подтверждения результатов предыдущей работы приводим данные эксперимента. У крыс индуцировали развитие гломерулонефрита при помощи анти-Т моноклональных антител. Исследовали содержание NO без лечения и на фоне введения цизаприла. Контроль эффективности лечения осуществляли при помощи измерения кровяного давления, суточной протеинурии, клиренса креатинина и данных морфологического исследования почечной ткани. У крыс без лечения наблюдали статистически достоверное (по сравнению с лечеными) увеличение протеинурии, уменьшение клиренса креатинина и диффузные изменения клубочкового аппарата почек, значительное превышение содержания TGF- $\beta$  и всех типов коллагена. Уровень NO у крыс без лечения оказался статистически достоверно более низким, чем в группе леченых животных [24].

Представленные экспериментальные и клинические работы содержат довольно противоречивую информацию об участии NO в патогенезе хронического гломерулонефрита, так как проведение исследований затруднено коротким временем жизни и химической нестабильностью молекулы NO. Проблема количественного определения обострена еще и потому, что в разных концентрациях NO выступает либо как протектор, либо как агрегатор по отношению к почечной ткани.

Как показывает проведенный анализ литературных источников, в настоящее время происходит активный процесс накопления экспериментальных и клинических данных, которые в последующем (хочется надеяться) будут систематизированы. Это позволит в недалеком будущем знать более точные механизмы участия NO в патогенезе гломерулонефритов и при необходимости проводить соответствующую медикаментозную коррекцию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ванин А.Ф. Оксид азота в биомедицинских исследованиях // Вестник РАМН. -2000. -№4. -С.3-5.
2. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. -2000. -№4. -С.5-11.
3. Драпкина О.М., Задорожная О.О., Ивашкин В.Т. и др. Особенности синтеза оксида азота у больных инфарктом миокарда // Клиническая медицина. - 2000. -№3. -С.19-23.
4. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. -2000. -№4. -С.30-35.
5. Зозуля О.В., Рогов В.А., Пятакова Н.В., Тареева И.Е. Оксид азота: роль в развитии осложненной беременности и



в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом // *Терапевтический архив.*- 1997.-Т.6, №6.-С.17-20.

6. Майданик В.Г., Малоч А.В. Значення окису азоту в клінічній нефрології // *Актуальні проблеми нефрології: збірник наукових праць.*-Київ.-1999.- вип. 3. – С.30-43.

7. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // *Вестник РАМН.*-2000.-№4.-С.16-21.

8. Северина И.С., Бусыгина О.Г., Пятакова Н.В. Активация растворимой гуанилатциклазы новыми донорами NO как основа направленного поиска новых эффективных вазодилаторов и антиагрегантов // *Вестник РАМН.*-2000.-№4.-С.25-30.

9. Стефанов А.В. Оксид азота в современной фармакологии – от нитроглицерина до виагры // *Лікування та діагностика.*- 1999.-№2-3.-С.8-11.

10. Ткаченко А. В. Роль монооксида азота в процессах жизнедеятельности.- Минск, 1998. – С. 87—90.

11. Тугушева Ф.А. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть 1. *Нефрология.*-2001.-№1.-С.19-26.

12. Cattell V., Cook H.T., Ebrahim H. et al. Anti-GBM glomerulonephritis in mice lacking nitric oxide synthase type 2 // *Kidney Int.*-1998.-Vol.53, №4.-P.932-936.

13. Datta P.K., Lianos E.A. Retinoic acids inhibit inducible nitric oxide synthase expression in mesangial cells // *Kidney Int.*- 1999.-Vol.56, №2.-P.486-493.

14. Duan S.B., Liu F.Y., Luo J.A., Peng Y.M. Assessment of urinary endothelin-1 and nitric oxide levels and their relationship with clinical and pathologic types in primary glomerulonephritis // *Yonsei Med. J.*- 1999.-Vol.40.-P.425-429.

15. Hand M.F., Haynes W.G., Webb D.J. Hemodialysis and L-arginine, but not D-arginine, correct renal failure-associated endothelial dysfunction // *Kidney Int.*-1998.-Vol.53, №4.-P.1068-1077.

16. Hortelano S., Diaz-Guerra M.J., Gonzalez-Garcia A. et al. Linomide administration to mice attenuates the induction of nitric oxide synthase elicited by lipopolysaccharide-activated macrophages and prevents nephritis in MRL/Mp-lpr/lpr mice // *J. Immunol.*- 1997.-Vol. 1.-P.1402-1408.

17. Jerkis M., Varagis J., Jovicic D. et al. L-arginine reduced tubular cell injury in acute post-ischemic renal failure // *Nephrol.Dial.Transplant.* -1999.-Vol.14, №6.-P.1398-1407.

18. Ketteler M., Distler A. The role of nitric oxide in experimental glomerulonephritis // *Kidney Blood Press. Res.*-1996.-Vol.19.-P.177-181.

19. Koivisto A., Pittner J., Froelich M., Persson A.E. Oxygen-dependent inhibition of respiration in isolated renal tubules by nitric oxide // *Kidney Int.*-1999.-Vol.55, №6.-P.2368-2375.

20. Lian M., Knox F.G. Nitric oxide enhances paracellular permeability of opossum kidney // *Kidney Int.*-1999.-Vol.55, №6.-P.2215-2223.

21. Malyszko J.S., Malyszko J., Pawlak D. et al. Hemostasis, platelet functions, serotonin and serum lipids during omega-3 fatty acid treatment in patients with glomerulonephritis // *Nephron.*- 1998.- Vol.80.- P. 94-96.

22. Morita T., Ito H., Suehiro T. et al. Effect of a polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in Japanese patients with IgA nephropathy // *Clin. Nephrol.*- 1999.-Vol. 52.-P.203-209.

23. Moeslinger T., Friedl R., Volf I. et al. Urea induces macrophage proliferation by inhibition of inducible nitric oxide synthesis // *Kidney Int.*-1999.-Vol.56, №2.-P.581-588.

24. Nakamura T., Obata J., Kimura H. et al. Blocking angiotensin II ameliorates proteinuria and glomerular lesions in progressive mesangioproliferative glomerulonephritis // *Kidney Int.*- 1999.-Vol.55.-P.877-889.

25. Peters H., Border W.A., Noble N.A. L-Arginine supplementation increases mesangial cell injury and subsequent tissue fibrosis in experimental glomerulonephritis // *Kidney Intern.*-1999.-Vol.55, №6.-P.2264-2273.

26. Qru.C., Baylis C. Endothelin and angiotensin mediate most glomerular responses to nitric oxide inhibition // *Kidney Int.*-1999.-Vol.55, №6.-P.2390-2396.

27. Romagnani P., Pupilli C., Lasagni L. Inducible nitric oxide synthase expression in vascular and glomerular structures of human chronic allograft nephropathy // *Pathol.*- 1999.-Vol. 187.-P.345-350.

28. Rupperecht G., Scholz K., Beck K.F., Geiger H. et al. Cross-talk between group IIA-phospholipase A2 and inducible NO-synthase in rat renal mesangial cells // *Br. J. Pharmacol.*-1999.-Vol.127.-P.51-56.

29. Tome L.A., Yu L., et al. Beneficial and harmful effects of L-arginine on renal ischemia // *Nephrol.Dial.Transplant.*-1999.-Vol.14, №5.-P.1139-1145.

30. Uhlenius N., Tikkanen I., Tikkanen T. et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthase in Heymann nephritis // *Nephron.*- 1996.-Vol.74.-P.144-149.

31. Vaziri N.D., Liang K., Ding Y. Increased nitric oxide inactivation by reactive oxygen species in lead-induced hypertension // *Kidney Int.*-1999.-Vol.56, №4.-P.1492-1498.

32. Waddington S., Cook H.T., Reaveley D. et al. L-arginine depletion inhibits glomerular nitric oxide synthesis and exacerbates rat nephrotoxic nephritis // *Kidney Int.*- 1996.-Vol.49.-P.1090-1096.

33. Wangsiripaisan A., Gengaro P.E., Nemenoff R.A. et al. Effect of nitric oxide donors on renal tubular epithelial cell-matrix adhesion // *Kidney Int.*-1999.-Vol.55, №6.-P.2281-2288.

34. Wang Y., Kikuchi S., Suzuki H. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal diseases // *Nephrol.Dial.Transplant.*-1999.-Vol.14, №12.P.2898-2902.

Поступила в редакцию 15.07.2002 г.



© О.В.Синяченко, Т.В.Аникеева, Г.А.Игнатенко, И.А.Мильнер, М.В.Ермолаева, Г.С.Такташов, 2003  
УДК 616.611-002-036.12+616.126-002-022

*О.В.Синяченко, Т.В.Аникеева, Г.А.Игнатенко, И.А.Мильнер, М.В.Ермолаева, Г.С.Такташов*

## ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ КАК ФАКТОР, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

*O.V.Sinyachenko, T.V.Anikeeva, G.A.Ignatenko, I.A.Milner, M.V.Ermolaeva, G.S.Taktashov*

## GLOMERULONEPHRITIS AS A FACTOR DETERMINING THE COURSE OF INFECTIOUS ENDOCARDITIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького, Украина

### РЕФЕРАТ

Поражение почек в виде гломерулонефрита выявлено у 52,2% больных инфекционным эндокардитом. У мужчин поражения как сердца, так и почек протекают более тяжело, относительно часто с развитием нефротического синдрома и почечной недостаточности. На тяжесть гломерулонефрита оказывают влияние длительность заболевания, первичный характер эндокардита, поражение отдельных структур сердца и экстракардиальные признаки болезни, а также сократительная способность миокарда. В свою очередь, степень тяжести почечной патологии определяет ряд электрофизиологических нарушений в сердце, гипертензию в малом круге кровообращения и общее периферическое сосудистое сопротивление.

**Ключевые слова:** инфекционный эндокардит, гломерулонефрит.

### ABSTRACT

Glomerulonephritis was diagnosed in 52% of patients with infectious endocarditis (IE). In males lesion both of the heart and of the kidneys has a more severe course and rather often the development of nephritic syndrome and kidney insufficiency is observed. The severity of glomerulonephritis is aggravated by the disease duration, primary character of IE and impaired structures of the heart and extracardial symptoms of the disease as well as the contractile ability of the myocardium. In its turn, the degree of the kidney pathology is responsible for a number of electrophysiological disorders in the heart, hypertension in the pulmonary circulation and total peripheral vascular resistance.

**Key words:** infectious endocarditis, glomerulonephritis.

### ВВЕДЕНИЕ

Среди системных проявлений инфекционного эндокардита (ИЭ) важное место принадлежит поражению почек, нередко определяющее особенности клинического течения и прогноз заболевания [14, 15, 19, 26, 28, 29]. Нефропатия развивается как при остром, так и подостром ИЭ [11, 21, 31], причем ее на вскрытии обнаруживают чаще, чем при жизни [12]. Почечная патология у больных ИЭ протекает в виде гломерулонефрита [4, 7, 8, 22], тромбозмболического инфаркта почек [1, 9], амилоидоза, кортикального некроза, интерстициального нефрита [8, 20] и васкулита [13]. Она способна манифестировать острой почечной недостаточностью в 11 – 43% случаев [3, 6, 9, 17].

Наиболее частым вариантом нефропатии при ИЭ является гломерулонефрит, который даже включен в диагностические критерии заболевания [2]. Данный вариант поражений почек при ИЭ характеризу-

ется иммунокомплексным генезом [18, 24, 32], но определенная роль отводится и криоглобулинурии [10]. Гломерулонефрит может приобретать быстро прогрессирующее течение [22]. Прогноз его с возрастом существенно ухудшается [27].

Необходимо отметить, что в настоящее время еще достаточно не изучена связь с гломерулонефритом отдельных вариантов ИЭ (первичный, вторичный), сердечной (клапанной, мышечной, перикардиальной) и экстракардиальной патологии (артропатий, гепатита, спленомегалии, геморрагического и тромбозмболического синдромов), а также влияние гломерулонефрита на характер внепочечных признаков заболевания. Это и стало задачами данного исследования.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 159 больных ИЭ, среди которых было 68,6% мужчин и 31,5% жен-



щин в возрасте от 17 до 69 лет (в среднем  $38,5 \pm 1,06$  лет). Постановка диагноза базировалась на американских "DUKE-критериях" [16]. У 64,2% больных констатирован первичный ИЭ, у 20,1% – вторичный на фоне ревматического порока сердца, у 3,2% – атеросклеротического, у 12,6% – врожденного (дефекта межжелудочковой перегородки, стеноза устья аорты и легочной артерии).

Микробиологическое исследование включало двукратный забор крови на стерильность, а также анализ проб, взятых из передних отделов носа и с задней стенки глотки с выделением и идентификацией микроорганизмов, определением их чувствительности к антибиотикам. Проводили электрокардиографию (аппарат "Fukuda Denshi", Япония), трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию (аппараты "Hewlett Packard", США и "SSA-270A-Toshiba", Япония).

Поражение инфекционным процессом митрального клапана установлено в 73,0% наблюдениях, аортального – в 64,8%, трикуспидального – в 23,3%, пульмонального – в 0,6%. В различных комбинациях недостаточность митрального клапана имела место у 89,3% обследованных, недостаточность полулунных клапанов аорты – у 67,9%, аортальный стеноз – у 17,0%, трикуспидальная недостаточность – у 42,1%, трикуспидальный стеноз – у 1,3%, недостаточность клапанов легочной артерии – у 4,4%.

Положительная гемокультура отмечена у 50,9% пациентов, вегетации на клапанах – у 76,1% больных, лихорадка ( $t^{\circ} > 38^{\circ}\text{C}$ ) на момент обследования и в прошлом – у 71,1%, поражение печени (гепатит) – у 51,6%, селезенки – у 45,9%, суставов (артрит, артралгии) – у 39,0%. В 17,0% наблюдений диагностированы различные тромбозмболические осложнения (у 2/3 больных – в мелких ветвях легочной артерии), в 15,7% – геморрагии на коже.

Лабораторно гломерулонефрит устанавливали при выявлении в двух и более анализах мочи протеинурии ( $>500$  мг/л), эритроцитурии ( $>5$  клеток в поле зрения микроскопа при большом увеличении), фибронектинурии ( $>700$  мкг/л) и b2-микроглобулинурии ( $>60$  мкг/л), уменьшении поверхностного натяжения мочи ( $<50$  мН/м), увеличении ее модуля вязкоэластичности ( $>50$  мН/м) и времени релаксации ( $>150$  сек). Сопутствующую патологию почек исключали путем использования методов экскреторной урографии, ультразвукового исследования, компьютерной томографии и скинтиграфии. У 6,9% больных наличие гломерулонефрита было подтверждено морфологическим исследованием почек на вскрытии (смерть ни в одном случае не была обусловлена почечной недостаточностью).

В 45,5% наблюдений обнаружен очаговый и в 54,6% – диффузный гломерулонефрит. Средний показатель повреждений клубочков составил 2,36, стромы – 2,09, канальцев – 1,82, сосудов – 1,36.

Тяжесть гломерулонефрита оценивали по 4-балльной системе (от 0 до 3), учитывая средние степени сдвигов перечисленных 7 лабораторных показателей мочи, наличие нефротического синдрома и степень хронической почечной недостаточности (ХПН), выраженность изменений клубочков, стромы, канальцев и сосудов. Определяли в крови средние отклонения от контрольных значений здоровых людей 19 биохимических параметров: общего белка, альбуминов,  $\alpha 2$ -глобулинов,  $\beta$ -глобулинов, холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой, низкой и очень низкой плотности, а также креатинина, мочевины, мочевой кислоты, оксипуринола, калия, натрия, кальция, магния, хлора и фосфора с подсчетом их клиренсов. Тяжесть гломерулонефрита высчитывали по формуле:

$$J = \left[ \frac{a_1 + 2b_1 + 3c_1}{a + b + c + d} + \frac{a_2 + 2b_2 + 3c_2}{a + b + c + d} + \frac{a_3 + 2b_3 + 3c_3}{a + b + c + d} + \dots + \frac{a_n + 2b_n + 3c_n}{a + b + c + d} \right] : n$$

где J – степень тяжести гломерулонефрита,  $a$  – число случаев признака в 1 балл,  $b$  – число случаев признака в 2 балла,  $c$  – число случаев признака в 3 балла,  $d$  – число случаев с отсутствием признака,  $n$  – общее число признаков.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа (пакеты программ "MICROSOFT EXCEL", "STADIA.6.1/prof", "STATISTICA"). Оценивали средние значения, их ошибки, коэффициент корреляции ( $r$ ), критерии Стьюдента ( $S$ ), Фишера ( $F$ ), Вилкоксона ( $W$ ), Рао ( $R$ ), Круаскала-Уоллиса ( $KW$ ), Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и достоверность статистических показателей ( $p$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Гломерулонефрит диагностирован у 83 (52,2%) обследованных, среди которых было 56,9% мужчин и 42,0% женщин. Систолическая артериальная гипертензия ( $>140$  мм рт.ст.) обнаружена в 22,0% наблюдениях, диастолическая ( $>90$  мм рт.ст.) – в 8,2%. Нефротический синдром имел место в 8,1% случаев (исключительно у мужчин;  $\chi^2=1,80$ ,  $p=0,179$ ), ХПН I-II ст. – в 25,3%, причем также преимущественно в мужской группе ( $\chi^2=6,44$ ,  $p=0,040$ ). Таким образом, выявлено влияние мужского пола на развитие гломерулонефрита при ИЭ ( $KW=4,98$ ,  $p=0,026$ ).



### Взаимосвязь гломерулонефрита у больных ИЭ с гемодинамическими показателями и структурными изменениями сердца

Показатели	Степень влияния изученных показателей на тяжесть гломерулонефрита		Влияние тяжести гломерулонефрита на изученные показатели			
	KW	p KW	степень влияния		корреляционная связь	
			KW	p KW	r	p r
1	11,6	0,003	23,3	<0,001	+0,185	0,018
2	2,54	0,281	9,14	0,058	-0,106	0,179
3	2,16	0,340	2,22	0,694	+0,105	0,184
4	3,76	0,152	11,9	0,018	+0,123	0,117
5	13,6	0,001	28,9	<0,001	+0,305	0,003
6	7,90	0,019	23,8	<0,001	+0,224	0,027
7	12,8	0,002	28,6	<0,001	+0,278	0,006
8	17,9	<0,001	21,8	<0,001	+0,145	0,157
9	22,8	<0,001	39,0	<0,001	+0,572	<0,001
10	9,97	0,007	20,6	<0,001	+0,304	0,004
11	5,55	0,062	10,6	0,032	+0,245	0,017
12	2,84	0,242	23,8	<0,001	+0,165	0,160
13	3,12	0,120	11,8	0,019	-0,108	0,294
14	15,0	0,002	11,6	0,020	+0,203	0,042
15	16,4	0,001	29,1	<0,001	+0,182	0,020
16	1,43	0,488	9,93	0,042	-0,094	0,627
17	15,2	0,001	5,04	0,283	+0,015	0,876
18	0,93	0,629	21,0	<0,001	-0,147	0,060

Примечания: 1 – систолическое артериальное давление, 2 – диастолическое артериальное давление, 3 – среднее артериальное давление, 4 – общее периферическое сосудистое сопротивление, 5 – конечный диастолический размер левого желудочка, 6 – конечный систолический размер левого желудочка, 7 – конечный диастолический объем левого желудочка, 8 – конечный систолический объем левого желудочка, 9 – толщина межжелудочковой перегородки, 10 – толщина задней стенки левого желудочка, 11 – толщина левого предсердия, 12 – толщина правого желудочка, 13 – диаметр аорты, 14 – ударный объем крови, 15 – минутный объем крови, 16 – фракция выброса, 17 – сократительная способность миокарда, 18 – коэффициент полезного действия внешней работы левого желудочка.

У мужчин с гломерулонефритом по сравнению с больными женщинами оказались более выраженными показатели конечного диастолического ( $S=6,68$ ,  $p<0,001$ ;  $F=0,75$ ,  $p=0,222$ ) и систолического ( $S=6,05$ ,  $p<0,001$ ;  $F=0,40$ ,  $p=0,008$ ) размеров левого желудочка, конечного диастолического ( $S=7,72$ ,  $p<0,001$ ;  $F=0,34$ ,  $p=0,003$ ) и систолического ( $S=6,06$ ,  $p<0,001$ ;  $F=0,19$ ,  $p<0,001$ ) объемов, диаметра аорты ( $S=2,77$ ,  $p=0,007$ ;  $F=0,71$ ,  $p=0,182$ ), толщины межжелудочковой перегородки ( $S=5,13$ ,  $p<0,001$ ;  $F=0,48$ ,  $p=0,024$ ), задней стенки левого желудочка ( $S=2,35$ ,  $p=0,020$ ;  $F=1,70$ ,  $p=0,052$ ), левого предсердия ( $S=2,98$ ,  $p=0,004$ ;  $F=0,20$ ,  $p<0,001$ ) и правого желудочка ( $S=1,98$ ,  $p=0,049$ ;  $F=0,51$ ,  $p=0,074$ ), но меньшими параметры фракции выброса ( $S=4,37$ ,  $p<0,001$ ;  $F=0,16$ ,  $p<0,001$ ) и сократительной способности миокарда ( $S=3,68$ ,  $p=0,001$ ;  $F=0,26$ ,  $p=0,001$ ).

Тяжесть поражений почек коррелировала с длительностью заболевания ( $r=+0,177$ ,  $p=0,024$ ). На тяжесть гломерулонефрита оказывали негативное влияние первичный характер ИЭ ( $KW=8,24$ ,  $p=0,004$ ), хотя это касалось лишь женщин ( $KW=11,6$ ,  $p=0,001$ ), ревматический генез вторичного ИЭ ( $KW=8,90$ ,  $p=0,003$ ), дефект межжелудочковой перегородки ( $KW=4,05$ ,  $p=0,044$ ) и стеноз устья легочной артерии ( $KW=5,09$ ,  $p=0,024$ ) при эндокардите

на фоне врожденного порока сердца, наличие пульмональной недостаточности ( $KW=4,75$ ,  $p=0,029$ ), геморагий ( $KW=6,02$ ,  $p=0,014$ ), диффузных изменений миокарда при электрокардиографическом исследовании ( $KW=4,88$ ,  $p=0,027$ ), вегетаций на клапанах сердца ( $KW=8,04$ ,  $p=0,005$ ) и перикардита ( $KW=6,86$ ,  $p=0,009$ ). Последние два признака относились лишь к группе мужчин (соответственно  $KW=6,40$ ,  $p=0,011$  и  $KW=13,2$ ,  $p<0,001$ ). Несколько неожиданным оказалось разнонаправленное влияние тромбоэмболических осложнений на тяжесть почечного синдрома у больных разного пола. Так, у мужчин установлена отрицательная связь ( $KW=6,55$ ,  $p=0,010$ ), а у женщин – положительная ( $KW=14,1$ ,  $p<0,001$ ).

На тяжесть гломерулонефрита не влияли нарушения возбудимости и проводимости сердца, но установлена взаимосвязь с конечными диастолическими и систолическими размерами и объемами левого желудочка, толщиной задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, ударным и минутным объемами, систолическим артериальным давлением (таблица). Критерии Круаскала – Уоллиса составляли от 7,9 до 39,0, а их достоверность – от 0,019 до <0,001. Почечная патология зависела от сократительной способности миокарда ( $KW=15,2$ ,  $p=0,001$ ).

Выраженность нефропатии оказывала влияние на размеры левого предсердия ( $KW=10,6$ ,  $p=0,032$ ) и правого желудочка ( $KW=23,8$ ,  $p<0,001$ ), уровень общего периферического сосудистого сопротивления ( $KW=11,9$ ,  $p=0,018$ ), коэффициент полезного действия внешней работы левого желудочка ( $KW=21,0$ ,  $p<0,001$ ) и на фракцию выброса ( $KW=9,93$ ,  $p=0,042$ ).

Наличие почечной патологии никак не сказывалось на развитии нарушений проводимости в миокарде. Тяжесть гломерулонефрита оказывала влияние на изменения правых отделов сердца ( $W=0,77$ ,  $R=2,04$ ,  $p=0,005$ ), степень параметров легочной гипертензии ( $W=0,75$ ,  $R=2,85$ ,  $p<0,001$ ) и



функциональные показатели левого желудочка ( $W=0,76$ ,  $R=2,04$ ,  $p=0,023$ ), а степень ХПН – на нарушения возбудимости миокарда ( $W=0,89$ ,  $R=1,88$ ,  $p=0,047$ ) и изменения левых отделов сердца ( $W=0,84$ ,  $R=1,91$ ,  $p=0,025$ ).

Степень тяжести гломерулонефрита коррелировала с уровнями систолического ( $r=+0,185$ ,  $p=0,018$ ) и диастолического ( $r=-0,176$ ,  $p=0,025$ ) артериального давления, параметрами конечного систолического ( $r=+0,224$ ,  $p=0,027$ ) и диастолического ( $r=+0,305$ ,  $p=0,003$ ) размеров левого желудочка, а также диастолического объема левого желудочка ( $r=0,278$ ,  $p=0,006$ ), толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=+0,572$ ,  $p<0,001$ ), задней стенки левого желудочка ( $r=+0,304$ ,  $p=0,004$ ) и левого предсердия ( $r=+0,245$ ,  $p=0,017$ ), показателями ударного ( $r=+0,203$ ,  $p=0,042$ ) и минутного ( $r=+0,182$ ,  $p=0,020$ ) объемов. Со степенью ХПН отмечена прямая корреляция параметров толщины межжелудочковой перегородки ( $r=+0,340$ ,  $p=0,001$ ) и правого желудочка ( $r=+0,282$ ,  $p=0,015$ ). Нужно подчеркнуть, что наличие нефротического синдрома на вышеперечисленные факторы влияния не оказывало.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленный половой диморфизм течения гломерулонефрита определяется тем, что у женщин регистрируется пониженный уровень липопротеидов низкой и очень низкой плотности, активности ряда ферментов (креатинкиназы,  $\beta$ -гидроксипутиратдегидрогеназы,  $\alpha$ -глутамилтранспептидазы,  $\gamma$ -глутаматдегидрогеназы). Кроме того, половые отличия характеризуются неоднозначным составом фракций фосфолипидов, холестерина, триглицеридов, свободных жирных кислот, полисахаридов (галактозы, галактозамина, гексозы, фукозы), мочевой кислоты, появлением белковых молекул, содержащих большое количество аминокислот с гидрофильными радикалами [5, 23].

Присоединение миокардита значительно ухудшает состояние больных ИЭ, поскольку снижается сократительная способность сердечной мышцы примерно на 1/3 [6, 26]. Как известно, поражение миокарда при ИЭ проявляется миокардитом, кардиосклерозом, дистрофическими изменениями и участками некрозов сердечной мышцы. В этой связи негативное влияние гломерулонефрита на сократимость миокарда может быть обусловлено, с одной стороны, близким по патогенезу иммунокомплексным поражением почек и мышцы сердца, с другой стороны, усугублением развития кардиосклероза вследствие липидных нарушений при нефротическом синдроме и ХПН, а также в

результате симптоматической нефрогенной артериальной гипертензии. На это косвенно указывают выявленные взаимосвязи тяжести ренальной патологии с артериальной гипертензией, а также общность наличия в миокарде и почках лимфоцитарной инфильтрации с очагами скопления полиморфнонуклеаров, разрушение ядер клеток, плазматическое пропитывание и фибриноидный некроз стенок сосудов, явления эндо- и периваскулята.

Нами не установлено влияния гломерулонефрита на нарушения проводимости у больных ИЭ. В этой связи необходимо дать следующий комментарий. ИЭ, индуцированный стрептококковой инфекцией и коагулазонегативными штаммами стафилококка, способен нередко вызывать рецидивирующие абсцессы миокарда, формирование которых косвенно отражает внезапно возникающая недостаточность митрального клапана, обусловленная отрывом папиллярной мышцы или разрывом хорды клапана. Абсцедирование мышцы сердца в области клапанного кольца как раз и определяет развитие блокады проводящей системы сердца. В этой связи патогенетическая связь нарушений проводимости при ИЭ с почечной патологией весьма проблематична.

При ИЭ поражение миокарда не представляется только ограниченным мышцей сердца патологическим процессом, поскольку зачастую оно сочетается с развитием перикардита. По нашим данным, появление перикардита у больных ИЭ негативно сказывается на почечной патологии. Нужно отметить, что в генезе этих двух патологических процессов активное участие принимают провоспалительные цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухолей, трансформирующий фактор роста) [30], хотя обычно течение экссудативного перикардита при ИЭ относительно благоприятное, а гломерулонефрита – нет [22, 25, 27].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У мужчин поражения как сердца, так и почек протекают более тяжело, относительно часто с развитием нефротического синдрома и ХПН. На тяжесть гломерулонефрита оказывают влияние длительность заболевания, первичный характер ИЭ, поражение отдельных структур сердца и экстракардиальные признаки болезни, а также сократительная способность миокарда. В свою очередь, степень тяжести гломерулонефрита определяет ряд электрофизиологических нарушений в сердце, усиливает гипертензию в малом круге кровообращения и общее периферическое сосудистое сопротивление. Представленные данные необходимо



учитывать при проведении лечебных мероприятий, направленных одновременно на кардиальную и почечную патологию.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брусина Е.Б., Коломыщев А.Б., Барабаш О.Л., Бурматов Н.П. Инфекционный эндокардит – эволюция болезни // Тер. арх.-2000.-Т.72, №9.-С.47-50.
2. Виноградова Т.Л., Чипигина Н.С. Подострый инфекционный эндокардит – вопросы диагностики // Тер. арх.-1998.-Т.70, №6.-С.35-38.
3. Демин А.А., Дробышева В.П., Вельтер О.Ю. Инфекционный эндокардит у "инъекционных" наркоманов // Клини. мед.-2000.-Т.78, №8.-С.47-51.
4. Дядык А.И., Цыба И.Н., Василенко И.В. и др. Клинико-морфологическая характеристика гломерулонефрита при инфекционном эндокардите // Врач. дело.-1995.-№3-4.-С.88-92.
5. Казаков В.Н., Возианов А.Ф., Синяченко О.В. Межфазная тензиометрия и реометрия в нефрологии.-Донецк: Донецчина, 1999.-380с.
6. Мазуров В.И., Уланова В.И. Течение инфекционного эндокардита у инъекционных наркоманов и лиц с предрасполагающими заболеваниями // Клини. мед.-2001.-Т.79, №8.-С.23-28.
7. Ребров А.П., Пономарева Е.Ю., Белова А.А., Кароли М.А. Инфекционный эндокардит: качество диагностики и клинические особенности // Тер. арх.-2000.-Т.72, №9.-С.50-53.
8. Тареева И.Е., Николаев А.Ю. Поражение почек при подостром инфекционном эндокардите // Нефрология.-Т.2 / Ред. И.Е.Тареева.-М.: Медицина, 1995.-С.275-280.
9. Тюрин В.П., Дубинина С.В. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста // Клини. мед.-2000.-Т.78, №4.-С.53-56.
10. Agarwal A., Clements J., Sedmak D.D. et al. Subacute bacterial endocarditis masquerading as type III essential mixed cryoglobulinemia // J. Am. Soc. Nephrol.-1997.-Vol.8, N12.-P.1971-1976.
11. Caron F. Acute infectious endocarditis // Rev. Prat.-2001.-Vol.51, N6.-P.620-627.
12. Carton J.A., Asensi V., Maradona J.A. et al. Infectious endocarditis of the native valve: its epidemiological profile and an analysis of its mortality between the years 1984 and 1993 // Med. Clin.-1995.-Vol.104, N13.-P.493-499.
13. Collazos J., Diaz F., Mayo J., Martinez E. Infectious endocarditis, vasculitis, and glomerulonephritis // Clin. Infect. Dis.-1999.-Vol.28, N6.-P.1342-1343.
14. Danilowicz D. Infective endocarditis // Pediatr. Rev.-1995.-Vol.16, N4.-P.148-154.
15. Delahaye F., Antchouey A.M., de Gevigney G. Infectious endocarditis // Rev. Prat.-2000.-Vol.50, N15.-P.1665-1671.
16. Durack D.T., Lukes A.S., Bright O.K. Duke endocarditis service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings // Am. J. Med.-1994.-Vol.96, N3.-P.200-209.
17. Egoh Y., Ogura K., Anbe J. et al. A case report of active infectious endocarditis caused by MRSA with chronic renal failure // Kyobu Geka.-1996.-Vol.49, N8, Suppl.-P.677-679.
18. Haseyama T., Imai H., Komatsuda A. et al. Proteinase-3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) positive crescentic glomerulonephritis in a patient with Down's syndrome and infectious endocarditis // Nephrol. Dial. Transplant.-1998.-Vol.13, N8.-P.2142-2146.
19. Haug J.B. Infectious endocarditis // Tidsskr. Nor. Laegeforen.-1998.-Vol.118, N2.-P.213.
20. Herbert M.A., Milford D.V., Silove E.D., Raafat F. Secondary amyloidosis from long-standing bacterial endocarditis // Pediatr. Nephrol.-1995.-Vol.9, N1.-P.33-35.
21. Horstkotte D., Piper C., Schultheiss H.P. Acute infectious endocarditis // Wien klin. Wschr.-1997.-Vol.109, N4.-P.105-115.
22. Kannan S., Mattoo T.K. Diffuse crescentic glomerulonephritis in bacterial endocarditis // Pediatr. Nephrol.-2001.-Vol.16, N5.-P.423-428.
23. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Fainerman V.B. Dynamic surface tensiometry in medicine.-Amsterdam: Elsevier, 2000.-373p.
24. Lamprecht P., Gadola S., Schnabel A., Gross W.L. ANCA, infectious endocarditis, glomerulonephritis and cryoglobulinemic vasculitis // Clin. Nephrol.-1998.-Vol.49, N6.-P.389-390.
25. Marcolongo R., Russo R., Laveder F. et al. Immunosuppressive therapy prevents recurrent pericarditis // J. Amer. Coll. Cardiol.-1995.-Vol.26, N5.-P.1276-1279.
26. Oyonarte M., Rojo P., Estevez A. et al. Infectious endocarditis: prognostic factors of mortality in 131 cases // Rev. Med. Chil.-1997.-Vol.125, N2.-P.165-173.
27. Paccalin M., Padeloup T., Cazenave-Roblott F. et al. Effect of age on the prognosis of infectious endocarditis // Arch. Mal. Coeur. Vaiss.-2000.-Vol.93, N9.-P.1083-1087.
28. Proenca R., Serrano A., Martins T. et al. Infective endocarditis // Acta Med. Port.-1999.-Vol.12, N12.-P.381-386.
29. Rodriguez M., Anguita M., Castillo J.M. et al. Clinical characteristics and evolution of recurrent infectious endocarditis in non drug addicts // Rev. Esp. Cardiol.-2001.-Vol.54, N9.-P.1075-1080.
30. Schonian U., Paul R., Gemsa D., Maisch B. Soluble interleukin-2 receptor, interleukin-6 and tumoral necrosis factor- $\alpha$  in inflammatory pericardial effusions // Eur. Heart J.-1995.-Vol.16, Suppl.-N1711.
31. Sekiya M., Akutsu H. Subacute endocarditis // Ryoikibetsu Shokogun Shirizu.-1996.-N13.-P.457-460.
32. Subra J.F., Michelet C., Laporte J. et al. The presence of cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (C-ANCA) in the course of subacute bacterial endocarditis with glomerular involvement, coincidence or association? // Clin. Nephrol.-1998.-Vol.49, N1.-P.15-18.

Поступила в редакцию 7.06.2002 г.



© Ю.Б.Перевезенцева, Н.Н.Смирнова, И.В.Румянцева, А.П.Беляев, 2003  
УДК 611.136-005-072.7

*Ю.Б.Перевезенцева, Н.Н.Смирнова, И.В.Румянцева, А.П.Беляев*

## ОСОБЕННОСТИ РЕНАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ В УСЛОВИЯХ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НАГРУЗКИ

*Yu. B. Perevezentseva, N. N. Smirnova, I. V. Rumyantseva, A. P. Belyaev*

## CHARACTERISTICS OF RENAL HEMODYNAMICS UNDER CONDITIONS OF FUNCTIONAL LOADING

Государственное учреждение здравоохранения Консультативно-диагностический центр для детей, кафедра педиатрии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

### РЕФЕРАТ

**ВВЕДЕНИЕ.** Целью исследования явилась оценка почечной гемодинамики до и после белковой нагрузки с помощью метода дуплексного доплеровского сканирования (ДДС) и доплерографии почечных сосудов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Были обследованы 17 детей в возрасте 9 – 16 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 7 пациентов с гипоплазией почки, 2-ю группу – 10 детей со вторичным сморщиванием почки в результате пузырно-мочеточниково-лоханочного рефлюкса. Контрольную группу составили здоровые почки, контралатеральные пораженным. В качестве белковой нагрузки использовался растительный протеин – соевый белок, который пациент получал натошак в дозе 1г белка/кг веса. Контрольное ДДС проводили через 2 часа после перорального приема соевого изолята. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Исходно не выявлено различий скоростных и резистивных показателей кровотока здоровой и гипоплазированной почки. Вторично сморщенная почка характеризовалась снижением скоростных и резистивных параметров гемодинамики. После белковой нагрузки здоровая почка отвечала значимым возрастанием максимальной и минимальной скорости кровотока в стволовой почечной артерии при сохранении нормальных значений индексов периферического сосудистого сопротивления. Числовые характеристики скоростных и резистивных показателей кровотока гипоплазированной почки до и после нагрузки не имели достоверных различий. Вторично сморщенная почка характеризовалась повышением индексов периферического сосудистого сопротивления после нагрузки, особенно в сосудах мелкого калибра, и тенденцией к увеличению диастолической скорости кровотока в магистральном сосуде. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Неспособность гипоплазированной почки значимо увеличить скорость кровотока после нагрузки отражает снижение активации резервных возможностей органа после стимуляции, по-видимому, за счет изначально сниженного количества нефронов. Низкие показатели периферического сосудистого сопротивления при наличии инфильтративно-склеротических изменений паренхимы при вторичном сморщивании почки обусловлены механизмом артериовенозного шунтирования крови (АВШК). Повышение этих показателей после нагрузки обусловлено уменьшением процессов АВШК за счет возобновления кровотока в микроциркуляторном русле, усилением влияния на периферическое сопротивление состояния периваскулярных тканей и в вазоконстрикции для предотвращения разрыва деформированных и истонченных артерий в зонах рубцовых изменений паренхимы. Различия в исходных показателях гемодинамики и особенности реакции на нагрузку в случае гипоплазии и вторичного сморщивания могут использоваться при дифференциальном диагнозе «малой» почки.

**Ключевые слова:** почечная гемодинамика, белковая нагрузка, дуплексное доплеровское сканирование, здоровая почка, гипоплазия почки, вторично сморщенная почка.

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The aim of the work was to assess renal hemodynamics before and after protein loading by the method of duplex-Doppler scanning (DDS) and dopplerography of the renal vessels. **PATIENTS AND METHODS.** The patients (17 children aged between 9 and 16 years) were divided into 2 groups: 7 patients with hypoplasia of the kidney (first group) and 10 patients with the secondary contraction of the kidney as a result of pyelorenal vesicoureteral reflux (second group). The control group included subjects with healthy kidneys contralateral to the injured ones. Soy protein as a protein load was given to the patients on an empty stomach in a dose 1g/kg. Control DDS was carried out in 2 hours after loading. **RESULTS.** No difference was initially revealed in the rate and resistance parameters of blood flow in healthy and hypoplastic kidneys. The secondary contracted kidney had reduced parameters of velocity and resistance of hemodynamics. After protein loading the healthy kidneys showed a considerable growth of the maximum and minimum velocity of blood flow in the trunkal renal artery with the preserved normal values of the peripheral vascular resistance parameters. No reliable difference was found in the velocity and resistance parameters of blood flow in the hypoplastic kidney before and after loading. The contracted kidney was characterized by higher indices of the peripheral vascular resistance after loading, especially in small vessels, and by a tendency to greater diastolic velocity of circulation in the main vessel. The inability of the hypoplastic kidney to considerably increase the circulation velocity after loading shows the reduced activation of the kidney reserves after stimulation that can be due to the initially less number of nephrons. Low indices of the peripheral vascular resistance in the contracted kidney with infiltrative-sclerotic alterations were due to the mechanism of arterio-venous bypass of blood (AVBB). The higher indices after loading were due to slower processes of AVBB at the expense of the reestablished blood flow in the microcirculation bed, greater influence of the state of perivascular tissues on the peripheral resistance and vasoconstriction to prevent rupture of deformed and thinned arteries in the area of scarry alterations of the parenchyma. **CONCLUSION.** The differences in initial parameters of hemodynamics and peculiarity of reactions to loading in cases of hypoplasia and contracted kidney can be used in differential diagnosis of the «small» kidney.

**Key words:** renal blood flow, protein load, duplex-Doppler ultrasonography, normal kidney, renal hypoplasia, renal scarring.



## ВВЕДЕНИЕ

Одним из осложнений хронических воспалительных заболеваний почек, проявляющимся уменьшением количества функционирующей паренхимы, является вторичное сморщивание почек. Нефросклероз (сморщенные почки) является морфологической основой хронической почечной недостаточности (ХПН) [1, 16]. Наиболее частой причиной вторичного сморщивания почек у детей считается пузырно-мочеточниково-лоханочный рефлюкс (ПМЛР). В настоящее время приоритет в диагностике почечного рубцевания принадлежит методам ультразвуковой диагностики и радионуклидным методам исследования [26, 27]. По мнению Barry V.P. et al. [19], при определении сморщивания почек у детей ультразвуковое исследование может с успехом заменить сцинтиграфию. Среди ультрасонографических методов визуализации в последние годы большое значение придается дуплексному доплеровскому сканированию – ДДС [11, 13, 27]. Дуплексное исследование в ряде случаев заменяет такую общепризнанную методику, как контрастная ангиография, которая до последнего времени считалась «золотым стандартом» при изучении патологии сосудистой системы [13].

На начальных стадиях развития болезни большую роль играют компенсаторно-приспособительные реакции организма, позволяющие в течение иногда длительного времени «скрывать» клиническую картину заболевания. Активацию резервных возможностей пораженного органа или системы можно оценить лишь в условиях повышенной функциональной нагрузки.

В настоящее время среди механизмов быстрого прогрессирования нефросклероза широко обсуждаются нарушения внутривисцеральной гемодинамики. В качестве основного повреждающего фактора рассматривается патофизиологический процесс, приводящий к повышению внутривисцерального давления и, как следствие этого, к развитию гиперфильтрации [20]. В последнее время с целью диагностики внутривисцеральной гипертензии исследователями используется показатель почечного функционального резерва (ПФР) – величина, отражающая способность почки отвечать возрастанием скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в ответ на введение стимулирующего вещества. Таковыми могут быть животные и растительные белки [6, 18, 21, 22].

Нами предпринято изучение особенностей гемодинамики вторично сморщенной почки в сравнении с гипоплазированной и здоровой почкой исходно и после белковой нагрузки для выявления особенностей реакции почечного кровотока на нагрузку в зависимости от состояния паренхимы.

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В условиях нефрологического отделения ГУЗ КДЦД (глав. врач Т.М.Ивашикина) было обследовано 17 детей (9 девочек, 8 мальчиков) в возрасте 9 – 16 лет. Пациенты были разделены на 2 группы: 10 пациентов были с вторичным сморщиванием почки на фоне ПМЛР, осложненного хроническим пиелонефритом, и 7 пациентов с гипоплазией почки. Контрольную группу составили здоровые почки, контралатеральные пораженным.

В группе детей с вторичным сморщиванием было 4 мальчика и 6 девочек. Относительно чаще имело место поражение левой почки (6 человек), что соответствует данным других авторов [11]. Основной причиной вторичного сморщивания в наших исследованиях явился ПМЛР, что соответствует данным других работ [3, 4, 8, 28].

Среди пациентов с гипоплазией почки было 4 девочки и 3 мальчика, преобладала правосторонняя гипоплазия (5 человек). Ни у одного пациента не был выявлен ПМЛР.

Всем больным с подозрением на «малую» почку проводилось полное клинико-анамнестическое обследование, включавшее подробный анамнез жизни и заболевания, выявление отягощенной наследственности по нефрологической патологии, осмотр, контроль артериального давления, такие общие исследования, как клинический анализ крови, общий анализ мочи, посев мочи.

Для постановки диагноза использовались рентгеноурологические, радиоизотопные методы исследования, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек в серошкальном (В-режиме) и УЗИ в режиме дуплексного доплеровского сканирования (ДДС) с цветным картированием и доплерографией почечных сосудов (ДГ). В основе метода дуплексного сканирования лежит сочетание получения изображения органа, включая сосуды, в В-режиме с одновременным исследованием кровотока в сосуде, основанном на использовании эффекта Доплера. Кодирование кровотока по энергии получило название «ультразвуковой ангиографии» по причине высокой чувствительности и информативности при исследовании как крупных, так и мелких сосудов, включая сосуды микроциркуляторного русла [13]. Данная методика позволяет визуализировать деформации сосудов (изгибы, извитости, петли), которые могут иметь приобретенный характер в случае экстравазального воздействия, например, в результате рубцевания почечной паренхимы при вторичном сморщивании почки. В таком случае сосудистые деформации имеют множественный характер [13]. В деформированных сосудах кровотоки приобретают турбулентный характер и, в зависимости от формы и выраженнос-



ти деформации, в таких артериях происходят различные изменения кровотока [13].

Ультразвуковые исследования проводились на аппарате «ACUSON 128 XP 10» (США) с использованием конвексного датчика, частотой 3,5-5 МГц, секторно-векторного датчика частотой 2,5-4 МГц по общепринятой методике [5]. При первичном УЗ-осмотре почек в В-режиме оценивались линейные размеры, площадь, толщина, экзогенность и равномерность паренхиматозного слоя, наличие кортико-медуллярной дифференцировки, состояние чашечно-лоханочной системы. При ДДС проводилась последовательная локация почечной артерии в области почечного синуса, на уровне междолевой, сегментарной и дуговой артерий. Оценивались следующие параметры: максимальная скорость кровотока ( $V_{max}$ ), минимальная (конечная диастолическая) скорость кровотока ( $V_{min}$ ), средняя скорость кровотока по времени (TAMX), индекс резистивности (RI), пульсационный индекс (PI). Показатели сосудистых индексов рассчитывались автоматически по программе УЗ-аппарата при ручной обводке доплеровской кривой кровотока. При цветном доплеровском картировании (ЦДК) кровотока в режиме энергетического и/или скоростного кодирования оценивалась структура артериального рисунка, его равномерность, наличие участков обеднения или разрежения, локация подкапсульных мелких ветвей.

Следует остановиться на характеристике основных показателей артериального ренального кровотока для понимания процессов гемодинамики почки.

$V_{max}$  – пиковая систолическая скорость кровотока – максимальная величина скорости в фазе систолы.

$V_{min}$  – конечная диастолическая скорость кровотока – минимальная величина скорости в фазе диастолы.

Параметры максимальной и минимальной скоростей кровотока зависят в основном от ударного объема крови, то есть от сердечного выброса, в меньшей степени на них оказывают влияние свойства сосудистой стенки и реологические характеристики крови.

RI – индекс резистивности. Рассчитывается по формуле:  $RI = V_{max} - V_{min} / V_{max}$

PI – пульсационный индекс. Рассчитывается по формуле:  $PI = V_{max} - V_{min} / TAMX$ ,

где TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока.

RI и PI позволяют косвенно судить о величине периферического сопротивления. При этом PI более точно отражает его состояние, так как в формулу для его вычисления введена усредненная скорость.

Необходимо отметить, что почечные артерии

относятся к сосудам с низким периферическим сопротивлением.

Функциональное состояние почек оценивалось по скорости клубочковой фильтрации, данным ацидоамониогенеза, суточной потере белка.

Почечную гемодинамику оценивали до и после белковой нагрузки. В качестве нагрузки использовался растительный протеин – функциональный соевый белок SUPRO 940 («Protein Technologies International», США), который пациент получал натошак в дозе 1г белка/ кг массы тела. Он представляет собой высокоочищенный соевый концентрат, содержащий приблизительно 91% белка и практически весь набор незаменимых аминокислот. Контрольное ДДС проводили через 2 часа после перорального приема соевого изолята.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики [12, 17]. Для оценки межгрупповых различий применялись t-критерий Стьюдента и U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия доплерометрических характеристик кровотока в почечных внутриорганных артериях (стволовых, междолевых и дуговых) в сморщенной, гипоплазированной и нормальной контралатеральной почке, а также динамику этих показателей в процессе выполнения нагрузочной пробы оценивали с помощью парных  $t_d$  - и  $U_d$  - критериев. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программы Statistica for Windows v.6.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых межгрупповых различий) принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Признаками вторичного сморщивания почки по УЗИ являются: уменьшение как длины, так и площади органа, неровность контура почки, повышение экзогенности паренхимы, нарушение кортико-медуллярной дифференцировки со снижением почечного индекса, неравномерное уменьшение толщины паренхимы, преимущественно в области полюсов почки и в средней ее части, деформация ЧЛС. При ДДС отмечается обеднение интратенального сосудистого рисунка, выраженное преимущественно в кортикальном слое, максимально – в областях истончения паренхимы, локация редких, истонченных и деформированных сегментарных артерий, диффузное обеднение ренального кровотока.

Признаками гипоплазии почки по УЗИ являются уменьшение размера, четкий, ровный контур почки при сохранности и равномерности толщины паренхимы во всех отделах, наличие четкой дифференцировки кортикального и медуллярного слоев. Как правило,



Таблица 1

**Скоростные показатели кровотока в стволовой почечной артерии до и после нагрузки ( $\bar{X} \pm m$ )**

Группа	Vmax стволовой артерии до нагрузки, м/с	Vmax стволовой артерии после нагрузки, м/с
Здоровые почки	0,67 ± 0,05	1,04 ± 0,06
Гипоплазия	0,64 ± 0,06	0,74 ± 0,07
Вторичное сморщивание	0,45 ± 0,04	0,56 ± 0,05

при гипоплазии отмечался меньший диаметр почечной артерии по сравнению с контралатеральной. Интрааренальный сосудистый рисунок характеризовался несколько меньшей интенсивностью при нормальных значениях сосудистых индексов, был равномерным и доходил до капсулы почки.

Исходно до нагрузки при изучении параметров ренальной гемодинамики кровотоков гипоплазированной почки и здоровой почки, контралатеральной гипоплазированной, не различался. Также не обнаружено различий в характеристике кровотока между здоровыми почками, контралатеральными сморщенной и гипоплазированной. Числовые характеристики показателей артериального ренального кровотока здоровых почек соответствовали данным литературы [14]. В то же время в сморщенной почке исходно отмечалось снижение скоростных показателей кровотока по сравнению с гипоплазированной и здоровой, статистически достоверное для магистрального сосуда и с тенденцией к снижению в сосудах мелкого калибра. Так, Vmax в стволовой артерии вторично сморщенной почки составила в среднем 0,45 ± 0,04 м/с, в случае гипоплазии 0,64 ± 0,06 м/с (t=2,4; p=0,025) (табл.1). Отмечалось снижение показателя Vmax в более мелких сосудах почечной паренхимы (междолевой и дуговой артериях) при вторичном сморщивании почки по сравне-

нию с гипоплазией, но достоверных различий не получено. Также отмечено, что Vmin в стволовой артерии вторично сморщенной почки составила в среднем 0,16 ± 0,01 м/с, в то же время при гипоплазии – 0,22 ± 0,03 м/с (t=1,99; p=0,065).

Получены достоверные различия в показателях сосудистого сопротивления в периферических артериях поч-

чек, характеризующиеся снижением этих показателей при вторичном сморщивании и нормальных значениях при гипоплазии. Так, RI в междолевой артерии вторично сморщенной почки составил в среднем 0,54 ± 0,02 и в дуговой 0,52 ± 0,01. При гипоплазии периферическое сосудистое сопротивление по индексу RI характеризовалось в междолевой артерии 0,65 ± 0,02 и в дуговой 0,69 ± 0,02 (t=3,38; p=0,004 и t=5,29; p < 0,001 соответственно), (табл.2). Аналогичные различия получены и для PI, который в междолевой артерии вторично сморщенной почки составил в среднем 0,86 ± 0,05 и в дуговой 0,77 ± 0,06, а при гипоплазии 1,11 ± 0,07 (t=2,77; p=0,015) и 1,22 ± 0,07 (t=3,59; p=0,006), соответственно (табл.3).

После белковой нагрузки здоровые почки отвечали значимым увеличением скорости кровотока в стволовой артерии (для Vmax td=3,80; p=0,009 и для Vmin td =4,03; p=0,007) (см. табл.1). Числовые характеристики скоростных показателей кровотока гипоплазированной почки после нагрузки не имели достоверных изменений. При сравнении кровотока после нагрузки гипоплазированной и здоровой почек выявлены значимые различия для Vmax стволовой артерии (td =3,80; p=0,009). Вторично сморщенная почка характеризовалась достоверным увеличением только Vmin в стволовой артерии (td =2,30; p=0,05).

Интересна динамика показателей, характеризу-

Таблица 2

**Динамика RI в интрааренальных ветвях почечной артерии до и после нагрузки ( $\bar{X} \pm m$ )**

Группа	RI междолевой артерии до нагрузки	RI междолевой артерии после нагрузки	RI дуговой артерии до нагрузки	RI дуговой артерии после нагрузки
Здоровые почки	0,67 ± 0,01	0,66 ± 0,02	0,62 ± 0,02	0,66 ± 0,01
Гипоплазия	0,65 ± 0,02	0,66 ± 0,02	0,69 ± 0,02	0,65 ± 0,02
Вторичное сморщивание	0,54 ± 0,02	0,55 ± 0,02	0,52 ± 0,01	0,57 ± 0,02

Таблица 3

**Динамика PI в интрааренальных ветвях почечной артерии до и после нагрузки ( $\bar{X} \pm m$ )**

Группа	PI междолевой артерии до нагрузки	PI междолевой артерии после нагрузки	PI дуговой артерии до нагрузки	PI дуговой артерии после нагрузки
Здоровые почки	1,24 ± 0,07	1,25 ± 0,11	1,11 ± 0,05	1,24 ± 0,06
Гипоплазия	1,11 ± 0,07	1,22 ± 0,08	1,22 ± 0,08	1,26 ± 0,13
Вторичное сморщивание	0,86 ± 0,05	0,85 ± 0,06	0,77 ± 0,07	0,94 ± 0,07



ющих периферическое сосудистое сопротивление. Так, после нагрузки в здоровой и гипоплазированной почке индексы RI и PI не изменялись. При вторичном сморщивании значимо возрастал PI в сосудах мелкого калибра вторично сморщенной почки (дуговых артериях) в среднем от 0,77 до 0,94 ( $td=3,59$ ;  $p=0,009$ ), отмечалась тенденция к увеличению RI в этих сосудах ( $td=2,20$ ;  $p=0,064$ ). При использовании параметрических критериев для сравнения показателей RI и PI после белковой нагрузки при вторичном сморщивании и гипоплазии получены достоверные различия в характеристике периферического сопротивления во всех исследуемых сосудах почечной паренхимы: эти показатели в случае сморщивания возрастали, но не достигали нормальных значений, и не изменялись при гипоплазии.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеется небольшое количество сообщений о гемодинамических изменениях при нефросклеротических процессах в паренхиме почек. В некоторых из них состояние сосудистого русла оценивалось с помощью контрастной ангиографии [2]. Данные ангиографии при ПМЛР III-IV ст., при котором у 90% детей отмечается сморщивание почек [3], характеризовались стойкими сосудистыми изменениями почечной паренхимы в виде резкого обеднения сосудистого рисунка, происходящего не только за счет мельчайших сосудов, но и более крупных сегментарных, истончением и удлинением сегментарных артерий. Именно процессы рубцевания почечной паренхимы приводят к деформации сосудистого рисунка. В данном случае это приобретенная деформация сосудов за счет экстравазального воздействия. Аналогичная характеристика состояния сосудистого русла у детей с вторичным сморщиванием почки на фоне ПМЛР описана в работах Е.Б. Ольховой [9, 10] использовавшей ультразвуковые методы диагностики – ДДС и ДГ. Учитывая одинаковую информативность обоих методов диагностики в оценке состояния сосудистого русла почечной паренхимы, более целесообразным является использование метода ДДС в связи с его неинвазивностью, отсутствием лучевой нагрузки и возможностью применения в амбулаторной сети.

Здоровая почка отвечает на нагрузку возрастанием скоростных показателей кровотока при сохранении индексов периферического сосудистого сопротивления в пределах нормальных значений. Нам этот механизм представляется естественным и логичным, поскольку в норме при отсутствии паренхиматозных изменений периферическое сопротивление не должно изменяться после любого способа стимуляции, отражая физиологический механизм защиты

почки в условиях стресса (функциональной нагрузки). В условиях повышенной функциональной нагрузки здоровая почка равномерно увеличивает скорость кровотока. Об увеличении почечного кровотока как о механизме, позволяющем нефронам увеличивать свои функциональные возможности, говорилось ранее [15]. Как уже упоминалось, величина индексов периферического сопротивления – расчетная и зависит от максимальной и минимальной скорости кровотока. При одновременном и равномерном их увеличении периферическое сопротивление не меняется. В этом, очевидно, и заключается механизм адаптации почки к нагрузкам.

Отсутствие реакции на нагрузку гипоплазированной почки может свидетельствовать о том, что, несмотря на исходно нормальные показатели гемодинамики, функциональная нагрузка выявляет отличие ее от здоровой, отражающееся в неспособности ответить значимым увеличением скоростных показателей. По-видимому, это объясняется тем, что гипоплазированная почка всегда имеет признаки дисплазии на ультраструктурном уровне [7], и за счет изначально сниженного количества нефронов не происходит активации резервных возможностей органа после стимуляции.

Снижение скоростных характеристик кровотока вторично-сморщенной почки, полученное в наших исследованиях, согласуется с данными других авторов [11]. По-видимому, гипоперфузия почки отражает ее потребность в кровоснабжении, что косвенно подтверждает предположение о снижении количества работающих нефронов.

Известно, что повышение величин индексов RI и PI наблюдается при вазоспастических реакциях или при инфилтративных или склеротических процессах в периваскулярных тканях. Снижение величины данных показателей отмечается в случаях артериовенозного шунтирования, а также при выраженной периферической вазодилатации.

По мнению исследователей, увеличение почечного сосудистого сопротивления по индексу RI у пациентов с эссенциальной гипертензией отражает развитие нефросклероза, вызванного гипертензией [24]. При определении соотношения между RI в междолевых артериях, ПМЛР и почечным рубцеванием показано, что RI был значительно выше у пациентов со средним и высоким ПМЛР, чем при низких степенях или у здоровых. RI у пациентов с признаками почечного рубцевания был выше, чем у пациентов с ПМЛР без рубцевания [25]. При уровне RI 0,71 можно предположить наличие почечного рубцевания с высокой точностью, специфичностью и чувствительностью. Другие исследователи определяли RI у пациентов с ПМЛР на уровне междо-



левых и дуговых артерий [23]. Отмечена корреляция индекса резистивности с данными сцинтиграфии. Показано, что только у детей с высокой степенью ПМЛР (IV-V ст.) отмечалось повышение RI  $0,77 \pm 0,07$ . В то же время у пациентов с ПМЛР 1-3 ст. RI был в пределах нормы –  $0,60 \pm 0,07$ .

В наших исследованиях только при вторичном сморщивании наблюдалось изменение показателей периферического сосудистого сопротивления, отражавшее диффузные паренхиматозные изменения. Индексы RI и PI были снижены при нефросклерозе в сосудах мелкого калибра. С другой стороны, при оценке ренальной гемодинамики с помощью ДДС и доплерографии почечных артерий у пациентов с тяжелой степенью рефлюкс-нефропатии, сопровождавшейся значимым уменьшением размеров почки и количества функционирующей паренхимы, являющейся по сути вторичным сморщиванием почки, Е.Б. Ольхова и соавт. отметили значительное разнообразие резистивных показателей артериального ренального кровотока [11]. Ожидаемое повышение RI у детей со склеротическими изменениями паренхимы почек имело место далеко не всегда. В другой публикации [9] автор указывает, что изменения резистивных характеристик кровотока почек при рефлюкс-нефропатии разнообразны и не имеют корреляции со степенью выраженности изменений почки при исследовании в В-режиме и степенью тяжести поражения органа по данным других методов исследования. В связи с чем в работе автор делает вывод, что параметр RI оказался наименее значимым в оценке нарушения ренальной гемодинамики при склеротических изменениях паренхимы почек [10]. Сохранение RI в пределах возрастной нормы на фоне значительных изменений паренхимы почки, по мнению Е.Б. Ольховой, может быть объяснено механизмом артериовенозного шунтирования крови (АВШК) на юкстамедулярном уровне, который «нейтрализует» повышение RI при склеротических изменениях паренхимы почек за счет сброса части крови, минуя гломерулярный аппарат. Иными словами, величина RI формируется под воздействием двух противоположных механизмов: во-первых, это склеротические и инфильтративные процессы, повышающие периферическое сопротивление, во-вторых, механизм АВШК, снижающий периферическое сопротивление артериального кровотока. Именно суммарное воздействие этих механизмов и определяет RI. АВШК является универсальным патофизиологическим механизмом, который, видимо, включается при любом затруднении периферического кровотока в почке и в данном случае является средством патологической компенсации повышенного периферического сопротивления, что и определяет отсут-

ствие прямой зависимости между степенью выраженности фибросклеротических изменений почечной паренхимы и показателями периферического сопротивления артериального ренального кровотока. Следовательно, нормальное значение RI еще не доказывает нормального функционального состояния ренального кровотока.

Полученные нами результаты не противоречат данным других авторов. По-видимому, изначально наличие высоких степеней ПМЛР и процессы склерозирования почечной паренхимы приводят к повышению индексов периферического сосудистого сопротивления за счет склеротических и инфильтративных процессов в периваскулярных тканях. При прогрессировании патологического процесса с уменьшением массы функционирующей почечной паренхимы, то есть при формировании вторичного сморщивания, включаются механизмы АВШК, поскольку в склерозированных нефронах в очагах рубцовой деформации и запустевания сосудов не происходит процессов фильтрации. И таким образом происходит падение индексов периферического сосудистого сопротивления за счет «сброса» крови в вены, минуя микроциркуляторное русло. Возможно, в предыдущих исследованиях авторы изучали гемодинамику начальных проявлений склерозирования почечной паренхимы, в нашей работе исследована гемодинамика ее конечных нарушений, то есть речь идет о стадиях одного процесса.

Повышение показателей периферического сосудистого сопротивления у пациентов с вторичным сморщиванием почки после белковой нагрузки, по-видимому, обусловлено уменьшением процессов АВШК за счет возобновления кровотока в микроциркуляторном русле, усилением влияния на периферическое сопротивление состояния периваскулярных тканей и в вазоконстрикции для предотвращения разрыва деформированных и истонченных артерий в зонах рубцовых изменений паренхимы.

Отмечено, что снижение  $V_{max}$  на магистральной почечной артерии менее 0,4 м/с всегда сопровождается значительным снижением функции почки [10]. В наших исследованиях  $V_{max}$  в стволочной артерии вторично сморщенной почки составила в среднем  $0,45 \pm 0,04$  м/с, с минимальным значением 0,28 м/с.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Получены достоверные различия в характеристике параметров ренальной гемодинамики до и после белковой нагрузки у пациентов с вторично сморщенной и гипоплазированной почкой, что может использоваться для дифференциальной диагностики при первоначальном диагнозе «малая» почка.



2. Вторично сморщенная почка характеризуется исходно сниженными скоростными показателями кровотока и сниженными показателями периферического сопротивления, что объясняется механизмом АВШК.

3. Не выявлено различий в исходных показателях кровотока гипоплазированной и здоровой почек, однако после нагрузки значимое увеличение скоростных показателей было характерно только для здоровой почки, при сохранении индексов периферического сопротивления в пределах нормы.

4. Вторично сморщенная почка реагировала на нагрузку значимым увеличением показателей периферического сопротивления при неспособности увеличить максимальную скорость кровотока (увеличивалась только  $V_{min}$  в стволочной артерии). Особенно значимо изменялся показатель PI в мелких артериях. Возможно, патогенетический механизм этих изменений заключается в уменьшении процессов АВШК при раскрытии спавшихся и запустевших сосудов в зонах рубцовой деформации паренхимы и вазоконстрикции для предотвращения разрыва деформированных и истонченных артерий.

5. Эхографические методы визуализации интра-ренального сосудистого русла с определением числовых характеристик кровотока являются перспективными и информативными методами оценки ренальной гемодинамики у детей с заболеваниями почек, проявляющимися снижением количества функционирующей почечной паренхимы (гипоплазия почки, вторичное сморщивание почки).

6. Применение высокоразрешающей ультразвуковой техники позволяет оценить состояние почечной паренхимы, исключая лучевую нагрузку на ребенка, и может использоваться для динамического наблюдения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арутюнян В.М. Клиническая нефрология.–Ереван, 2000.
2. Аюбаев А.С. Состояние почечной гемодинамики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Всероссийская научно-практическая конференция, посвященная 75-летию НИИ педиатрии РАМН «Проблемы детской нефрологии», Москва, 1997, часть II «Рефлюкс-нефропатия и инфекция мочевыводящих путей».– С.46.
3. Балалаева И.Ю. Функциональное состояние почек у детей при пузырно-мочеточниковом рефлюксе. Там же, С. 47.
4. Ешмухамбетулы С. Вторичное сморщивание почек при пузырно-мочеточниково-лоханочном рефлюксе у детей. Там же, С. 49.
5. Дворяковский И.В. Эхография внутренних органов у детей.–М., 1994.
6. Зверев К.В. Почечный функциональный резерв при хроническом гломерулонефрите.– Автореферат дисс.канд.

мед.наук. М., 1994.

7. Игнатова М.С. Клиника, диагностика и лечение нефропатии при пороках развития почечной ткани.–Методические рекомендации.–М., 1989.

8. Кирюхина Л.В. Особенности клиники и диагностики маленькой почки у детей. Автореферат дисс.канд.мед.наук. СПб, 1999.

9. Ольхова Е.Б. Эхографическая оценка почек при рефлюкс-нефропатии у детей // Детская хирургия.–1999. № 5, С. 27-31.

10. Ольхова Е.Б. Эхографические аспекты нефросклероза у детей // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии.–2000, № 2.– С. 136-142.

11. Ольхова Е.Б., Крылова Е.М., Пачес О.А. и соавт. Ультразвуковое исследование почек при пузырно-мочеточниковом рефлюксе у детей // Эхография.– 2001.– Т.2, N2. – С.201-211.

12. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики / Пер. с англ. – М.: Финансы и статистика, 1982.–С. 344.

13. Пыков М.И. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике.– М.: Видар, 1997.– Т. 4.– С. 185-221.

14. Пыков М.И., Ватолина К.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике в педиатрии. –М.: Видар, 1998.– С. 181-183.

15. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. –СПб, 1997.– С. 257.

16. Труупыльд А., Труупыльд Т. Патоморфология болезней кроветворной ткани и почек. Учебно-методическое пособие.– Тарту, 1989.

17. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.

18. Anton-Gamero M., Menendez-Cuervo S., Orejas-Rodriguez-Arango G. et al. Renal function and functional renal reserve in adolescents who acquired minimal change nephrotic syndrome in childhood // An.Esp.Pediatr.–1999.–Vol. 50, N5.– P.455-458.

19. Barry B.P., Hall N., Cornford E. et al. Improved ultrasound detection of renal scarring in children following urinary tract infection // Clin.Radiol.–1998.–Vol.10.–P 747-751.

20. Brenner B.M., Levine S.A. Approaches to remission and regression of chronic renal diseases // J.Nephrol.–1999.–Vol.3.–P. 81-83.

21. Englund M.S., Berg U.B., Arfwidson K. Renal functional reserve in transplanted and native single kidneys of children and adults // Pediat.Nephrol.–1997.–Vol.11, N3.–P 312-317.

22. Finco D.R., Cooper T.L. Soy protein increases glomerular filtration rate in dogs with normal or reduced renal function // J. Nutr.–2000.–Vol.130, N4.–P 745-748.

23. Frauscher F., Radmayr C., Klausner A. et al. Assessment of renal resistance index in children with vesicoureteral reflux // Ultraschall.Med.–1999.–Vol.20, N3.–P 93-97.

24. Galesic K., Brkljacic B., Sabljic-Matovinovic M. et al. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation // Angiology.–2000.–Vol.51, N8.–P 667-675.

25. Kawauchi A., Yamao Y., Ukimura O. et al. Evaluation of reflux kidney using renal resistive index // J.Urol.–2001.–Vol. 165, N6, Pt 1.–P. 2010-2012.

26. Roebuck D.J., Howard R.G., Metreweli C. How sensitive is ultrasound in the detection of renal scars? // Br.J.Radiol.–1999.–Vol.72, N 856.–P. 345-348.

27. Scholbach T. Color Doppler sonographic determination of renal blood flow in healthy children // J.Ultrasound.Med.–1999.–Vol.18, N8.–P. 559-564.

28. Smellie J.M. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10-41 years in 226 adults // J.Pediatr.Nephrol.–1998.–Vol.12.–P. 727-736.

Поступила в редакцию 22.10.2002 г.



© А.К.Турсунбаев, Ж.А.Султанов, 2003  
УДК [616.611-002-036.12:616.61-005]-053.32

*А.К.Турсунбаев, Ж.А. Султанов*

## СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОГО КРОВотоКА ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

*A.K.Tursunbaev, Zh.A.Sultanov*

## THE STATE OF RENAL CIRCULATION IN CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра детских болезней Второго Ташкентского государственного медицинского института, Республика Узбекистан

### РЕФЕРАТ

Целью исследования явилось оценка состояние гемодинамики на различных уровнях почечной артерии при различных клинических формах гломерулонефрита у детей. Для решения поставленных задач обследовано 74 детей, больных ГН, и 15 практически здоровых детей в возрасте от 3 до 15 лет. Все больные были разделены на 3 клинические группы, в I группу вошли дети с нефротическим синдромом ОГН, II группа – больные нефротическим синдром с гематурией и III группа – больные с нефротической формой ХГН. При всех рассматриваемых нозологических формах в активный период заболевания отмечаются нарушения почечной гемодинамики. При нефротической форме ХГН отмечались более выраженные нарушения почечной гемодинамики, которые характеризовались значительным снижением сосудистой резистентности на уровне дуговой артерии. При обострении ХГН индексы резистентности в крупных сосудах нарушены не были, начиная с междолевой артерии, они снижались, достигая наименьшего уровня в дуговой артерии. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения почечной гемодинамики зависят не только от активности ГН, но и от характера течения заболевания. При отсутствии экстраренальных проявлений кровотока страдал преимущественно в мелких (дуговых) артериях почек и характеризовался снижением индексов сосудистой резистентности. Таким образом, в активном периоде при всех рассматриваемых вариантах имели место нарушения почечного кровотока. Однако наиболее сохранным он был у больных гематурической формой ГН. Состояние почечного кровотока при ГН нарушается на различных уровнях. Наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдается в мелких артериях почек – междолевой и, особенно, дуговой. При этом кровотока в крупных артериях может сохраняться нормальным. В отечный период НФ ХГН нарушения почечного кровотока характеризуются повышением индексов сосудистой резистентности прежде всего в стволе почечной артерии, сочетаясь у большинства больных с отеком паренхимы и увеличением размеров почек.

**Ключевые слова:** гломерулонефрит, почечная гемодинамика, доплерография, диагностика.

### ABSTRACT

The aim of the work was to assess the state of hemodynamics at different levels of the renal artery in children with different forms of glomerulonephritis. The investigation included 74 children with glomerulonephritis and 15 practically healthy children aged between 3 and 15 years. The children were divided into three groups: 1 - children with nephrotic syndrome of acute glomerulonephritis, 2 - children having nephrotic syndrome with hematuria and 3 - children with the nephrotic forms of chronic glomerulonephritis. Disturbed renal hemodynamics was noted in all the groups. More pronounced impairments of the renal hemodynamics were noted in the nephrotic form of CGN characterized by considerably lower vascular resistance at the arcuate artery level. The resistance indices in the large vessels were not disturbed in patients with exacerbation of CGN. The data obtained suggest that disturbances of the renal hemodynamics depend not only on activity of GN but also on the course of the disease. In the absence of extrarenal manifestations the blood flow was altered mainly in small (arcuate) arteries of the kidneys and has lower indices of vascular resistance. Thus, in the active period the blood flow was disturbed in all variants under consideration. But it was better preserved in patients with the hematuric form of GN. The state of renal blood flow in GN was disturbed at different levels. The greatest disturbances were noted in small arteries of the kidneys - interlobular and especially arcuate. The blood flow in large arteries can remain normal. In the edematous period in the nephrotic form of chronic glomerulonephritis the disturbance of the renal blood flow are characterized by the elevation of the indices of vascular resistance, first of all in the renal artery trunk. The latter is combined with parenchymal edema and increased size of the kidneys.

**Key words:** glomerulonephritis, renal hemodynamics, dopplerography, diagnosis.

Большинство заболеваний почек имеют тенденцию к прогрессирующему течению, оказываясь причиной инвалидизации детей и подростков [4]. По данным М.С.Игнатовой [1], в структуре заболеваний почек у детей гломерулонефритом (ГН) составляет 0,33%. Эти заболевания, наряду с

врожденными и наследственными нефропатиями и сахарным диабетом, являются наиболее частыми причинами развития терминальной почечной недостаточности [7–9].

До недавнего времени в нефрологии не было высокоинформативных методов достоверной



оценки гемодинамических изменений в почках. С появлением в медицине доплерографических методов стали предприниматься попытки использовать их для динамической оценки кровотока в почках [3,5,6]. В настоящее время доплерографические методы используются, как правило, для диагностики поражения магистральных артерий, имеющих относительно большой диаметр. Однако оценка доплерографических показателей на различных уровнях почечной артерии при ГН у детей практически не проводилась.

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния гемодинамики на различных уровнях почечной артерии при различных клинических формах гломерулонефрита у детей.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач обследовано 74 больных ГН, и 15 практически здоровых ребенка в возрасте от 3 до 15 лет. Часть детей включались одновременно в разные программы обследования. Пациенты находились на стационарном обследовании и лечении в нефрологическом отделении I-клиники II-ТашГосМИ. Решая вопросы постановки диагноза, мы руководствовались классификацией, принятой на Всесоюзном симпозиуме педиатров-нефрологов [2]. Все больные обследованы в состоянии сохранной функции почек и были разделены на 3 клинические группы. В I группу вошли дети с нефротическим синдромом ОГН (22 больных: мальчиков – 16, девочек – 6); II группа – больные нефротическим синдромом с гематурией (89 больных, из них мальчиков – 5, девочек – 4); III группа – больные с нефротической формой ХГН (43 больных: мальчиков – 27, девочек – 16).

При отборе пациентов исключались лица, перенесшие вирусный гепатит, страдающие хроническими неспецифическими заболеваниями. Ни у одного из пациентов не было симптомов уремической стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

Лечение больных ХГН проводилось в условиях нефрологического отделения дифференцированно, с учетом клинической формы заболевания и функционального состояния почек, традиционными методами патогенетической терапии. Повторное обследование больных проводилось по достижении ремиссии.

Кроме клинического обследования, использовались и параклинические методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось всем больным в динамике, в различные периоды активности заболевания почек, и включало полный осмотр органов

брюшной полости в В-режиме и следующее за этим триплексное сканирование почек, включающее изображение в В-режиме, картограмму потока и спектральный анализ кровотока. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «АЛОКА-2000» (Япония), в режиме реального времени с конвексным датчиком, частотой сканирования 3, 5,5 и 7,5 МГц. Количественный анализ спектра доплерографического сдвига частот проводили с помощью компьютерных программ, заложенных в ультразвуковых системах «АЛОКА-2000». Определяли пиковую систолическую скорость кровотока ( $V_{ps}$ ), конечную диастолическую скорость ( $V_{ed}$ ) и усредненную по времени максимальную скорость кровотока ( $T_{MAX}$ ) в стволе почечной артерии, в сегментарной, междолевой и дуговой артериях. Однако, учитывая, что точность определения абсолютных скоростей кровотока во многом зависит от величины угла между длинной осью сосуда и ультразвуковым лучом, а для дистальных почечных артерий это контролировать сложно, оценка почечной гемодинамики проводилась с помощью вычисления «почти углонезависимых» индексов – индекса резистентности RI (норма 0.6-0.7), пульсаторного индекса PI (норма 1,0-1,5) и систоло-диастолического соотношения S/D (норма 2,5-3,5). Обнаруживалась достоверная высокая степень прямой корреляции всех трех индексов сосудистой резистентности между собой ( $r=0.92; -0.96, <0.05$ ). Общее время обследования варьировало от 15 до 35 минут.

Существенных возрастных различий среди здоровых детей мы не выявили, поэтому сочли возможным использовать средние показатели, полученные в группе.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей импульсной доплерометрии показал, что при всех рассматриваемых нозологических формах в активный период заболевания отмечаются нарушения почечной гемодинамики. Наиболее сохраненный кровоток наблюдался у больных с острым ГН, нефротической формой (см. табл.). В этой группе лишь на уровне дуговой артерии показатели почечной гемодинамики были несколько ниже нормы. В более крупных артериях они нарушены не были. При хроническом ГН, нефротической форме отмечались более выраженные нарушения почечной гемодинамики, которые характеризовались значительным снижением сосудистой резистентности на уровне дуговой артерии.

При анализе показателей импульсной доплерометрии в активный период ГН без экстраренальных проявлений установлено, что при ОГН все



**Индексы сосудистой резистентности при ГН ( $\bar{X} \pm m$ )**

	Индексы резистентности	ОГННС n=22	ОГН НС с гематурией n=8	ХГННФ n=43
Ствол почечной артерии	RI	0,68±0,05*	0,67±0,07*	0,72±0,04*
	PI	1,51±0,27	1,32±0,44*	1,47±0,15
	S/D	3,95±0,87	3,57±0,19	3,52±0,39
Сегментарная артерия	RI	0,66±0,04*	0,59±0,03	0,65±0,06*
	PI	1,21±0,25*	0,96±0,15*	1,22±0,18
	S/D	3,15±0,47	2,50±0,20*	3,08±0,39*
Междолевая артерия	RI	0,62±0,06*	0,60±0,05*	0,60±0,04*
	PI	1,10±0,17*	0,96±0,13*	1,00±0,10*
	S/D	2,87±0,38*	2,62±0,36*	2,74±0,27*
Дуговая артерия	RI	0,59±0,06*	0,55±0,08*	0,53±0,04*
	PI	0,99±0,23*	0,94±0,23*	0,85±0,06*
	S/D	2,66±0,55*	2,44±0,46*	2,24±0,14

\*-p<0,05 (степень достоверности по отношению к контрольной группе).

показатели сосудистой резистентности на всех уровнях почечной артерии оставались практически в пределах нормы, за исключением небольшого снижения PI на уровне дуговой артерии. При обострении ХГН индексы резистентности в крупных сосудах нарушены не были, но, начиная с междолевой артерии, они снижались, достигая наименьшего уровня в дуговой артерии. При одинаковой активности воспалительного процесса при НФ ГН у больных с хроническим течением заболевания почечная гемодинамика страдает в значительно большей степени, чем при остром течении, и характеризуется снижением индексов резистентности в междолевой и дуговой артериях. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения почечной гемодинамики зависят не только от активности ГН, но и от характера течения заболевания.

Корреляционный анализ между давностью заболевания и индексами сосудистой резистентности не выявил существенного влияния давности заболевания при НФ ХГН на состояние почечной гемодинамики.

Для определения состояния внутриорганной гемодинамики в зависимости от активности ГН все больные с острым ГН и обострением ХГН, НФ были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 6 детей с выраженным отечным синдромом (вплоть до анасарки) в активную стадию заболевания. Во вторую – 12 детей с активной стадией заболевания (с протеинурией, биохимическими нарушениями), но без экстраренальных проявлений. В третью – 4 ребенка с острым ГН или обострением ХГН, нефротической формой в стадии стихания. В четвертую – 10 детей в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Анализ полученных данных показал, что нарушения

почечной гемодинамики имели место при всех степенях активности ГН. Однако при наличии отечного синдрома, увеличении размеров почек они касались преимущественно ствола почечной артерии и характеризовались повышением индексов сосудистой резистентности, причем отмечалась высокая прямая корреляция ( $r=0,97$ ) между увеличением размеров почек и повышением индексов резистентности в стволе почечной артерии.

**ОБСУЖДЕНИЕ**

При отсутствии экстраренальных проявлений кровотока страдал преимущественно в мелких (дуговых) артериях почек и характеризовался снижением индексов сосудистой резистентности. В период стихания ГН нарушения кровотока в виде снижения индексов резистентности имели место только в дуговой артерии. Во время ремиссии также не отмечалось полной нормализации показателей сосудистой резистентности (выявлялось небольшое снижение показателей на уровне дуговой артерии).

Таким образом, в активном периоде при всех рассматриваемых вариантах имели место нарушения почечного кровотока. Однако наиболее сохранным он был у больных гематурической формой ГН.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По данным импульсной доплерометрии состояние почечного кровотока при ГН нарушается на различных уровнях почечной артерии (в стволе почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях). Наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдаются в мелких артериях почек – междолевой и, особенно, дуговой. При этом кровотока в крупных артериях может сохраняться нормальным.

В отечный период НФ ХГН нарушения почечного кровотока характеризуются повышением индексов сосудистой резистентности, прежде всего в стволе почечной артерии, сочетаясь у большинства больных с отеком паренхимы и увеличением размеров почек.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей // Рос.вест.перинат. и пед. –2000.– №1.–С. 24-29.



2. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. – М: Медицина; 1989.
3. Мучкаева Э.В. Состояние центральной и легочной гемодинамики при хроническом гломерулонефрите // Сб.: Теор. и приклад.асп. физиол. и психол. в психиатрии. – Томск – Владивосток, 1995.–С. 144-146.
4. Наумова В.И. Патогенез, динамика и лечение первичного гломерулонефрита у детей // Советская педиатрия (Ежегодные публикации об исследованиях советских авторов).– М.: Медицина.– 1984.– Вып. 2.– С. 42-67.
5. Скоков Ю.М., Пыков М.И., Коровина Н.А. Допплерографический контроль почечного кровотока при нефропатиях у детей // Ультразвуковая диагностика.– 1999.– №2.– С. 63-69.
6. Татаркиной Н.Д., Мучкаева Э.В., Лозинским Е.Ю. О механизмах формирования артериальной гипертензии у нефрологических больных // Сб. трудов III ежегод. Санкт-Петербург. Нефрол. семина. 26 мая – 3 июня 1995 г.
7. Blaustein M.P. Endogenous ouabain: Role in the pathogenesis of hypertension // Kidney Int. – 1996.– Vol.49.– P.1748-1753.
8. Sinako A.R. Treatment of hypertension in children // Pediatr. Nephrol.– 1994.– Vol. 8.– P. 603-609.
9. Sinako A.R. Hypertension in children // New Engl. J.Med. – 1996.–Vol. 335.– P. 1968-1973.

Поступила в редакцию 21.05.2002 г.



© А.М.Шутов, Н.И.Кондратьева, В.П.Мухорин, Т.Н.Ивашкина, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.12:591.111

*А.М.Шутов, Н.И.Кондратьева, В.П.Мухорин, Т.Н.Ивашкина*

## СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ПОДАТЛИВОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ДОДИАЛИЗНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*A.M.Shutov, N.I.Kondratieva, V.P.Mukhorin, T.N.Ivashkina*

## ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE AND ARTERIAL COMPLIANCE IN PRE-DIALYSIS PATIENTS

Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета, Центральная городская клиническая больница, Областная клиническая больница, г.Ульяновск, Россия

### РЕФЕРАТ

Патология сосудов у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) связана с воспалением. Определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) – простой метод оценки клинического статуса. Целью исследования явилась оценка связи между СОЭ и общей артериальной податливостью, определенной по соотношению ударного объема и пульсового артериального давления, у больных с додиализной ХПН.

Обследовано 67 больных с додиализной ХПН, не связанной с сахарным диабетом. Мужчин было 36, женщин – 31, средний возраст больных составлял  $51 \pm 11$  лет. У 51 (76,1%) больного была артериальная гипертония. Креатинин сыворотки составлял  $215,8 \pm 139,5$  мкмоль/л, гемоглобин –  $124,1 \pm 17,3$  (от 75 до 163) г/л. У 34 больных СОЭ была менее 20 мм/час, у 33 – более 20 мм/час. Общую артериальную податливость оценивали по соотношению ударного объема (Teichholz) и пульсового артериального давления. У больных с высокой СОЭ показатель УО/ПАД был ниже, чем у пациентов с нормальной СОЭ ( $0,92 \pm 0,31$  против  $1,2 \pm 0,48$  мл/мм рт.ст.,  $p = 0,006$ ). Многофакторный регрессионный анализ показал, что СОЭ независимо от возраста, пола, индекса массы тела, гемоглобина, а также содержания в сыворотке крови креатинина и альбумина, обратно связана с величиной отношения УО/ПАД (Multiple  $R^2 = 0,70$ ;  $b = -0,40$ ;  $p = 0,02$ ). Таким образом, у больных с додиализной ХПН, не связанной с сахарным диабетом, низкая артериальная податливость, определенная по соотношению ударного объема и пульсового артериального давления, ассоциирована с высокой СОЭ.

**Ключевые слова:** артериальная податливость, воспаление, СОЭ, С-реактивный белок, хроническая почечная недостаточность, эхокардиография.

### ABSTRACT

Damage of the vessels is associated with inflammation. The erythrocyte sedimentation rate (ESR) is a simple method of assessment of the clinical status. The aim of this study was to estimate the relationship between the ESR and total arterial compliance assessed by stroke volume/pulse pressure ratio (SV/PP ratio) in non-diabetic pre-dialysis patients.

Sixty seven non-diabetic pre-dialysis patients (36 males and 31 females, mean age  $51 \pm 11$  years) were studied. 51 patients (76.1%) had arterial hypertension. Serum creatinine was  $215.8 \pm 139.5$  mmol/l, hemoglobin concentration -  $124.1 \pm 17.3$  (range 75-163) g/l, 34 patients had normal ESR ( $< 20$  mm/h) and 33 patients had high ESR ( $> 20$  mm/h). Total arterial compliance was estimated by the ratio of echocardiographic (Teichholz) stroke volume to pulse pressure (SV/PP ratio).

Patients with high ESR had lower SV/PP ratio than those with normal ESR ( $0.92 \pm 0.31$  vs  $1.2 \pm 0.48$  ml/mmHg, respectively,  $p = 0.006$ ). The multiple regression analysis showed that ESR independent of the age, gender, body mass index, serum creatinine, serum albumin, hemoglobin was negatively related to SV/PP ratio (Multiple  $R^2 = 0.70$ ;  $b = -0.40$ ;  $p = 0.02$ ). These results suggest that low total compliance is associated with the inflammation with high ESR in pre-dialysis patients.

**Key words:** arterial compliance, chronic renal failure, C-reactive protein, echocardiography, erythrocyte sedimentation rate, inflammation.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы интенсивно изучается роль воспаления в патогенезе сосудистой патологии [22], в том числе при хронической почечной недостаточности (ХПН) [33,34]. Общепринятым маркером воспаления является С-реактивный белок (СРБ) [20,22], уровень которого в сыворотке крови повышен у 30 – 50% больных с ХПН [28]. СРБ является предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у больных на гемодиализе [32,33].

Воспаление – сложный многофакторный процесс и его оценка по концентрации СРБ, безусловно, весьма упрощена. С-реактивный белок служит неспецифическим индикатором воспаления. Он отражает генерацию провоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей (TNF $\alpha$ ) [29]. Увеличение провоспалительных цитокинов прогностически неблагоприятно у больных, находящихся на почечной заместительной терапии [18]. Пока не ясно,



является ли СРБ только маркером сердечно-сосудистой патологии и летальности или же он участвует в патогенезе заболеваний сердца и сосудов у больных с ХПН. Совершенно справедливый вопрос задают С.Wanner и Т.Metzger (2002): как однократное определение СРБ – плазменного протеина с коротким периодом полужизни (19 часов) – может предсказывать отдаленный прогноз у больного? [30].

Для количественного определения СРБ чаще всего используется иммуноферментный анализ, что достаточно дорого. Продолжаются поиски более доступных для клиники маркеров воспаления. Известно, что высокая СОЭ также отражает острую фазу воспаления [12]. При этом показатель СОЭ, в отличие от СРБ, общедоступен, и его определение не требует дополнительных затрат.

Erikssen G. и соавт. [10] показали, что высокая СОЭ – маркер «агрессивного» течения и предиктор летальности у больных с ишемической болезнью сердца. R.Sharma и соавт. [25] установили, что высокая СОЭ – предиктор низкой выживаемости больных с хронической сердечной недостаточностью, получающих лечение ингибиторами ангиотензинпревращающегося фермента (АПФ). В обеих работах динамика СОЭ повторяла динамику традиционного маркера – СРБ.

Безусловно, на величину СОЭ влияет много факторов, тем не менее с позиций современного представления о связи между воспалением, нарушением питания и атеросклерозом (a syndrome of malnutritional, inflammation and atherosclerosis) [27] представляет интерес проанализировать связь между СОЭ и артериальной податливостью у больных с ХПН, что и явилось целью настоящего исследования.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 67 больных с додиализной хронической почечной недостаточностью, не связанной с сахарным диабетом. Мужчин было 36, женщин – 31. Возраст больных составлял  $51 \pm 11$  (от 19 до 69) лет. Причинами ХПН были: хронический гломерулонефрит – у 29 (43,3%), гипертоническая болезнь – у 15 (22,4%), прочие болезни почек – у 23 (34,3%) больных. Исключены больные с клапанными пороками сердца, системными болезнями соединительной ткани, а также с выраженной митральной регургитацией ( $>20\%$  [15]) при эхокардиографии.

У 51 больного наблюдалась артериальная гипертония ( $140/90$  мм рт.ст.). Креатинин сыворотки крови составлял  $215,8 \pm 139,5$  мкмоль/л, концентрация гемоглобина  $-124,1 \pm 17,3$  (от 75 до

163) г/л. 33 больных, у которых СОЭ превышала 20 мм/ч, составили группу с высокой СОЭ ( $39,9 \pm 10,4$  мм/ч), 34 пациента с СОЭ 20 мм/ч и менее включены в группу с нормальной СОЭ ( $11,6 \pm 5,3$  мм/час).

Эхокардиография выполнена на аппарате «Aloka SSD-2000» в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [23,24]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка. Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по L. Teichholz. Определяли ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V.Devereux [7]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Гипертрофию миокарда левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ  $134$  г/м<sup>2</sup> и более у мужчин и  $110$  г/м<sup>2</sup> и более у женщин [3].

Оценку диастолической функции левого желудочка проводили с помощью доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения в систолу предсердий (А), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления раннего диастолического потока (DT).

Общую артериальную податливость (ОАП) определяли по соотношению ударный объем/пульсовое артериальное давление (УО/ПАД, мл/мм рт.ст) [8].

Результаты обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента для несвязанных переменных, проводился однофакторный корреляционный анализ (Pearson *r*), многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. Показатели представлены как  $X \pm SD$ . Различия считали достоверным при  $p < 0,05$ .

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний уровень систолического артериального давления в день эхокардиографии составлял  $159,7 \pm 31,7$  мм рт.ст., диастолического артериального давления –  $94,7 \pm 15,8$  мм рт.ст. Результаты эхокардиографии и доплерэхокардиографии представлены в табл. 1. Гипертрофия левого же-



Таблица 1

**Эхокардиографические и доплерэхокардиографические показатели у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью**

Показатель	$\bar{X} \pm SD$
ФВ (%)	59,9 $\pm$ 7,0
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	147,6 $\pm$ 49,4
E (см/с)	65,2 $\pm$ 14,7
A (см/с)	69,3 $\pm$ 18,3
E/A	0,94 $\pm$ 0,39
IVRT (мс)	109,7 $\pm$ 24,2
DT (мс)	198,4 $\pm$ 45,5

Примечания: ФВ – фракция выброса, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, E - максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, A - максимальная скорость наполнения ЛЖ в систолу предсердий, E/A - отношение максимальных скоростей раннего наполнения и наполнения в систолу предсердий, IVRT – время изоволюмического расслабления ЛЖ, DT-время замедления раннего диастолического потока ЛЖ.

Таблица 2

**Факторы, связанные с общей артериальной податливостью, определенной по соотношению ударного объема и пульсового артериального давления (УО/ПАД), у больных с додиализной ХПН, по данным многофакторного регрессионного анализа**

Зависимая переменная	Значимо связанные независимые переменные	R <sup>2</sup>	$\beta$	P
УО/ПАД	САД	0,70	-0,98	<0,001
	ДАД		0,54	0,003
	СОЭ		-0,35	0,02
	Пол (мужской)		0,30	0,04

Примечание: в качестве независимых переменных в анализ включали: пол, возраст, систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), индекс массы тела, фракцию выброса, концентрацию гемоглобина, уровень креатинина и альбумина в сыворотке крови, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

лудочка диагностирована у 51 (76,1%) больного. У больных с высокой СОЭ общая артериальная податливость была значительно ниже (рисунок). Однофакторный корреляционный анализ показал наличие обратной связи между величиной СОЭ и величиной показателя УО/ПАД ( $r = -0,41$ ;  $p = 0,005$ ), между СОЭ и уровнем гемоглобина ( $r = -0,62$ ;  $p < 0,001$ ), СОЭ и альбумином ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,004$ ). Статистически достоверной связи между СОЭ и показателями диастолической функции левого желудочка не обнаружено. Результаты многофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 2. В качестве независимых переменных в анализ включали пол, возраст, уровень систолического, диастолического артериального давления, индекс массы тела, концентрацию креатинина, альбумина сыворотки

крови, гемоглобин, фракцию выброса и СОЭ. В качестве зависимой переменной в анализ включали показатель УО/ПАД. Результаты анализа свидетельствуют, что независимое прямое влияние на показатель УО/ПАД оказывали систолическое и диастолическое артериальное давление и обратное влияние СОЭ. Мужской пол ассоциировался с более высоким уровнем общей артериальной податливости.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Существуют инвазивные и неинвазивные методы оценки артериальной податливости. Мы использовали непрямой метод определения ОАП по соотношению ударного объема и пульсового артериального давления. Возможность оценки артериальной податливости по соотношению УО/ПАД была показана еще в 1948 году J.W. Remington и соавт. [21]. Недавно физиологи с использованием инвазивной техники подтвердили реальность этого метода для оценки артериальной податливости [6]. Обследование людей с нормальным артериальным давлением показало закономерное снижение показателя УО/ПАД с возрастом [8]. Для клиники важно, что параметр имеет прогностическое значение у больных с артериальной гипертонией [9,11].

Связь ОАП с уровнем артериального давления вполне предсказуема, так как чем выше систолическое и ниже диастолическое артериальное давление, тем больше пульсовое артериальное давление. Однако полученные нами данные свидетельствуют, что у больных с додиализной ХПН скорость оседания эритроцитов связана с ОАП независимо от величины систолического и диастолического артериального давления. Возможно, это объясняется диспротеинемией. Действитель-

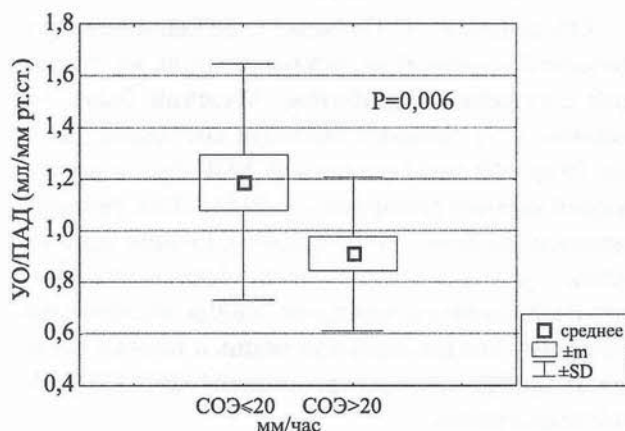


Рисунок. Отношение ударный объем/пульсовое артериальное давление у двух групп больных с додиализной хронической почечной недостаточностью с различной скоростью оседания эритроцитов.



но, при проведении однофакторного корреляционного анализа наблюдалась обратная связь между СОЭ и содержанием альбумина в сыворотке крови. Однако при многофакторном регрессионном анализе не обнаружено независимой связи между альбумином и ОАП. Эти данные косвенно подтверждают результаты исследований других авторов о том, что снижение альбумина у больных с ХПН в значительной степени определяется воспалением [26].

Патогенез гипоальбуминемии при воспалении не до конца ясен. Нарушения питания наблюдаются уже на додиализном этапе ХПН [19]. Увеличение IL-6 – важная причина похудения у больных на хроническом гемодиализе [17]. Даже у больных на перитонеальном диализе воспаление – более важная причина гипоальбуминемии, чем потеря альбумина в диализный раствор [31]. Показано, что повышение концентрации TNF $\alpha$  может вызывать анорексию [4]. Возможно, анорексия связана с тем, что провоспалительные цитокины вызывают экспрессию лептина [13]. Роль воспаления в происхождении гипоальбуминемии при заболеваниях почек в последнее время интенсивно изучается, так как это обещает возможность выхода на принципиально новые терапевтические подходы.

Ранее нами было показано, что снижение ОАП у больных с додиализной ХПН более выражено, чем у больных гипертонической болезнью с сопоставимым уровнем артериального давления и сохранной функцией почек [2]. Не исключено, что это связано с большей ролью воспаления в патологии сосудов при ХПН. Во всяком случае больные гипертонической болезнью при отсутствии сопутствующей патологии и сохранной функции почек имеют нормальную СОЭ, тогда как у многих больных с ХПН СОЭ высокая.

Ранее нами было установлено, что больные с додиализной ХПН и анемией имеют более низкую ОАП, чем пациенты без анемии [2]. В настоящем исследовании, при включении в многофакторный регрессионный анализ в качестве независимой переменной СОЭ, связь между концентрацией гемоглобина и ОАП не прослеживается. В последние годы установлено участие воспаления в происхождении анемии при ХПН. Провоспалительные цитокины угнетают секрецию эритропоэтина [16]. У больных, находящихся на гемо- и перитонеальном диализе, резистентность к рекомбинантному эритропоэтину ассоциирована с высоким уровнем СРБ и низким – альбумина [5,14].

Низкая артериальная податливость при ХПН способствует развитию ГЛЖ концентрического типа [1]. Возможно, воспаление, через снижение

ОАП, может участвовать в патогенезе гипертрофии левого желудочка при ХПН.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с додиализной ХПН снижение общей артериальной податливости, определенной по соотношению ударного объема и пульсового артериального давления, ассоциировано с ускоренной СОЭ. Вероятно, это следствие воспаления у больных с ХПН. Необходимы дополнительные исследования для сравнения прогностического значения СОЭ и СРБ – как маркеров воспаления, у больных с заболеваниями почек. Для клиники важно иметь общедоступный маркер, характеризующий воспаление и имеющий прогностическое значение.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шутов А.М., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И., Ивашкина Т.Н. Влияние артериальной податливости на геометрию левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью // *Клин. мед.* – 2001. – N 11. – С.36-39.
2. Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Сперанская С.М., Ивашкина Т.Н. Артериальная податливость у больных с хронической почечной недостаточностью и гипертонической болезнью с сохранной функцией почек // *Нефрология* – 2002. – N 1. – С.35-39.
3. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // *Am. J. Cardiol.* – 1995. – Vol.75. – P. 486-503.
4. Aguilera A., Codoceo R., Selgas R. et al. Anorexigen (TNF-alpha, cholecystokinin) and orexigen (neuropeptide Y) plasma levels in peritoneal dialysis (PD) patients. Their relationship with nutritional parameters // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol.13. – P.1476-1483.
5. Barany P., Divinho-Filho J.C., Bergström J. High C-reactive protein is a strong predictor of resistance to erythropoietin in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol.29. – P.565-568.
6. Chemla D., Hebert J.-L., Coirault C. et al. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in human // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol.247. – P.H500-505.
7. Devereux R.B., Alomso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol.57. – P.450-458.
8. de Simone G., Roman M.J., Danieles S.R. et al. Age-related changes in total arterial capacitance from birth to maturity in a normotensive population // *Hypertension* – 1997. – Vol.29. – P.1213-1217.
9. de Simone G., Roman M.J., Koren M.J. et al. Stroke volume/Pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension // *Hypertension* – 1999. – Vol.33. – P.600-605.
10. Erikssen G., Liestol K., Bjornholt J.V. et al. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality // *Eur. Heart J.* – 2000. – Vol.21. – P.1614-1620.
11. Fegard R.H., Pardaens K., Staessen J.A., Thijs L. The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol.38. – P.227-231.
12. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P.448-454.



13. Grunfeld C., Zhao C., Fuller J. et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the ob gene product in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection // *J. Clin. Invest.* – 1996. – Vol.97. – P.2152-2157.
14. Gunell J., Yeun J., Dapner T.A., Kaysen G.A. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol.33. – P.63-72.
15. Helmcke F., Nanda N.C., Hsiung M.C. et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes // *Circulation.* – 1987. – Vol.75. – P.175-183.
16. Jekmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production // *J. Interferon Cytokine Res.* – 1998. – Vol.18. – P.555-559.
17. Kaizu Y., Kimura M., Yoneyama T. et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol.31. – P.93-100.
18. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients // *Kidney Int.* – 1998. – Vol.54. – P.236-244.
19. Kopple J.D., Greene T., Chumlea W.C. et al. Relationship between GFR and nutritional status—results from the MDRD study // *Kidney Int.* – 2000. – Vol.57. – P.1688-1703.
20. Panichi V., Migliori M., De Pietro S. et al. Plasma C-reactive protein in hemodialysis // *Blood Purif.* – 1999. – Vol.17. – P.142-148.
21. Remington J.W., Noback C.B., Hamilton W.F., Gold J.J. Volume elasticity characteristics of the human aorta and the prediction of stroke volume from the pulse pressure // *Am. J. Physiol.* – 1948. – Vol.153. – P.198-208.
22. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol.340. – P.115-126.
23. Sahn D.J., DeMaria A., Kissio J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements // *Circulation.* – 1978. – Vol.58. – P.1072-1083.
24. Schiller N.B., Shan P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 1989. – Vol.2. – P.358-367.
25. Sharma R., Rauchhaus M., Ponokowski P.P. et al. The level of the erythrocyte sedimentation rate to inflammatory cytokines and survival in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol.36. – P.523-528.
26. Stenvinkel P., Heimbürger O., Paultre F. et al. Strong associations between malnutrition, inflammation and atherosclerosis in chronic renal failure // *Kidney Int.* – 1999. – Vol.55. – P.1899-1911.
27. Stenvinkel P., Heimbürger O., Lindholm B., Kaysen G.A., Bergstrom J. Are there two types of inflammation in chronic renal failure? Evidence for relationship between malnutritional, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome) // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol.15. – P.953-960.
28. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerosis in the depleted uremic patient // *Blood Purif.* – 2001. – Vol.19. – P.53-61.
29. Stenvinkel P., Chung S.H., Heimbürger O., Lindholm B. Malnutrition, inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* – 2001. – Vol.21, Suppl.3. – P.S157-S162.
30. Wanner C., Metzger T. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol.17, Suppl. 8. – P.29-32.
31. Yeun J.Y., Kaysen G.A. Acute phase proteins and peritoneal dialysate albumin loss are the main determinants of serum albumin and peritoneal dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 1997. – Vol.30. – P.923-927.
32. Yeun J.Y., Levine R.A., Mantadilok V., Kaysen G.A. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol.35. – P.469-476.
33. Zimmermann J., Herlinger S., Pruy A. et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* – 1999. – Vol.55. – P.648-658.
34. Zoccali C., Benedetto F.A., Mallamaci F. et al. Inflammation is associated with carotid atherosclerosis in dialysis patients // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol.18. – P.1207-1213.

Поступила в редакцию 16.02.2002 г.



© Б.В.Третьяков, О.Л.Кольченко, И.Г.Торшина, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.12-008.318-08:546.32

*Б.В. Третьяков, О.Л. Кольченко, И.Г. Торшина*

## АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОФИЛИРОВАНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ КАЛИЯ В ДИАЛИЗАТЕ

*B.V.Tretiyakov, O.L.Kolchenko, I.G.Torshina*

## ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF PROFILING THE POTASSIUM CONCENTRATION IN DIALYSATE

Отделение гемодиализа и трансфузиологии, лаборатория экспресс-диагностики, биохимическая лаборатория Медицинского Центра Центрального Банка России, Москва

### РЕФЕРАТ

В представленной работе анализируются предварительные исследования антиаритмического эффекта ступенчатого профилирования калия в диализате с попыткой выделения категории пациентов, которым необходимо изменение стандартной программы диализа. Исследовано восемь стабильных пациентов, получающих программный амбулаторный гемодиализ. Проведено две серии по 16 исследований в два этапа. Содержание калия в диализате было различно на разных этапах исследования. На первом этапе использовался диализат со стандартным содержанием калия – 2,0 ммоль/л. На втором этапе в ходе процедуры гемодиализа использовались три варианта диализата: с содержанием калия 3,0 ммоль/л, 2,5 ммоль/л и 2,0 ммоль/л. Установлено, что в ходе проведения диализа на стандартном диализате без профилирования калия аритмии сердца отмечены в 43,8 % случаев. В ходе проведения диализа с профилированием калия в диализате аритмии сердца развились в 12,5 %. Выявлены определенные закономерности концентрации калия сыворотки крови до диализа и градиента калия в первые два часа диализа в случаях наблюдения с развитием аритмий в ходе диализа или без них.

**Ключевые слова:** калий, профилирование, гемодиализ, аритмия.

### ABSTRACT

Preliminary investigations of the antiarrhythmic effect of stepwise profiling potassium in dialysate were analyzed and an effort was made to establish a category of patients who had to change the standard dialysis program. Eight stable patients on programmed out-patient clinic hemodialysis were examined. Two series, 16 investigations each, were carried on in two stages. The content of potassium was different at different stages of the investigation. The dialysate with the standard content of potassium - 2.0 mmol/l - was used during the first stage. In the second stage three variants of dialysate were used during hemodialysis: the potassium content 3.0 mmol/l, 2.5 mmol/l and 2.0 mmol/l. Heart arrhythmias were noted in 43.8% during the dialysis procedure on a standard dialysate without profiling. The dialysis with potassium profiling in the dialysate was followed by heart arrhythmias in 12.5%. Certain regularities in the blood serum potassium concentration before dialysis and the potassium gradient during the first two hours of dialysis were detected in cases of the development of arrhythmias during dialysis or without them.

**Key words:** potassium, profiling, hemodialysis, arrhythmia.

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая патология является основной причиной смерти пациентов, получающих лечение программным гемодиализом. По своему относительному весу среди причин смерти диализных пациентов она значительно превышает смертность от этой патологии по всей популяции [7, 8]. К основным причинам риска быстрого развития сердечно-сосудистой патологии в популяции больных на гемодиализе относятся уремия, гипергидратация с артериальной гипертензией, гиперпаратиреоз, хронический ацидоз и электролитный дисбаланс [11]. В связи с успехами в лечении и профилактике ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, вторичного гиперпаратиреоза все большее внимание уделяют механизмам внезапной смерти в результате

фатальных нарушений ритма и проводимости сердца [1, 4], в том числе и у больных с терминальной ХПН [3]. Ряд зарубежных и отечественных исследований показали аритмогенную направленность изменений электрической активности сердца у пациентов на гемодиализе [2, 6], а также ее зависимость от электролитного дисбаланса, в частности колебаний концентрации калия сыворотки крови в ходе диализа и в междиализный период [9]. Показана прямая зависимость между концентрацией калия до и после диализа и выраженностью аритмогенных изменений электрической активности сердца [2, 13]. Высказывалось предположение о влиянии как величины изменения концентрации калия сыворотки крови в ходе диализа, то есть градиента калия (ГК), так и скорости снижения концентрации калия [7].



Эти данные явились теоретическими предпосылками предположения о том, что влияя на величину изменения и скорость снижения концентрации калия в сыворотке крови в ходе гемодиализа можно уменьшить выраженность аритмогенных изменений электрической активности сердца. Исследование с созданием плавного снижения концентрации калия в диализате и, соответственно, с увеличением градиента калия в ходе диализа показало достоверное уменьшения эпизодов желудочковой экстрасистолии по сравнению со стандартным диализом [11]. Однако остаются нерешенными два основных вопроса: технически сложно осуществимое экспоненциальное снижение концентрации калия в диализате и целесообразность его применения у всех диализных пациентов.

В представленной работе анализируются предварительные результаты антиаритмического эффекта ступенчатого профилирования калия в диализате с попыткой выделения категории пациентов, которым необходимо изменение стандартной программы диализа.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано двенадцать стабильных пациентов, получающих программный амбулаторный гемодиализ. Из них шесть женщин и двое мужчин. Средний возраст – 58,8 года (31 – 74 года). Средняя продолжительность диализной терапии – 17 мес. (6 – 53 мес.).

Диализ всем пациентам проводили на аппаратах фирмы Фрезениус: модели 2008 и 4008. Скорость потока диализата стандартная, 500 мл/мин. Сосудистый доступ – артериовенозная фистула на предплечье. Скорость кровотока в пределах 280 – 320 мл/мин. Использовали однотипные диализаторы F6 – полисульфон, площадь поверхности 1,3 м<sup>2</sup>. Продолжительность процедуры гемодиализа 4 – 4,5 часа 3 раза в неделю. Гепаринизация инфузионная. Состав диализата: бикарбонат 32 – 34 ммоль/л, ацетат 3,0 ммоль/л, натрий 132 – 136 ммоль/л, кальций 1,75 ммоль/л, магний 0,5 ммоль/л, хлор 110 ммоль/л, глюкоза 5,5 ммоль/л.

Проведено две серии по 24 исследований в два этапа. Содержание калия в диализате было различно на разных этапах исследования. На первом этапе использовался диализат со стандартным содержанием калия – 2,0 ммоль/л (рис. 1). На втором этапе в ходе процедуры гемодиализа использовалось три варианта диализата: с содержанием калия 3,5 ммоль/л, 2,5 ммоль/л и 2,0 ммоль/л (рис. 2). Изменение концентрации калия в диализате проводилось добавлением к стандартному концентрату навесок хлорида калия.

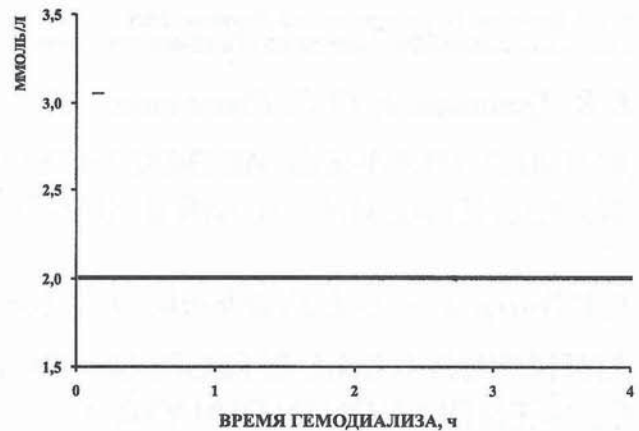


Рис. 1. Уровень калия в диализате во время стандартного гемодиализа.

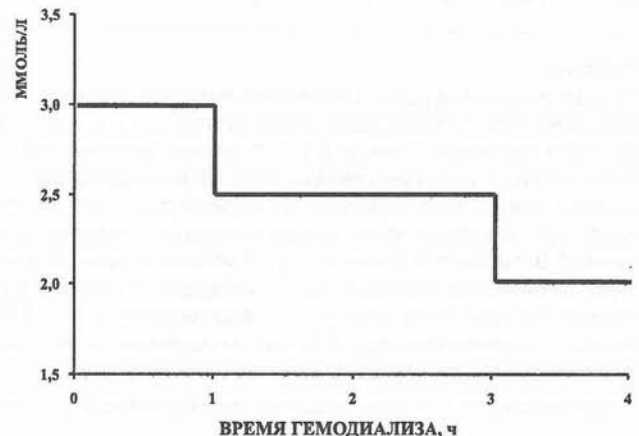


Рис. 2. Уровень калия в диализате во время гемодиализа с профилированием калия.

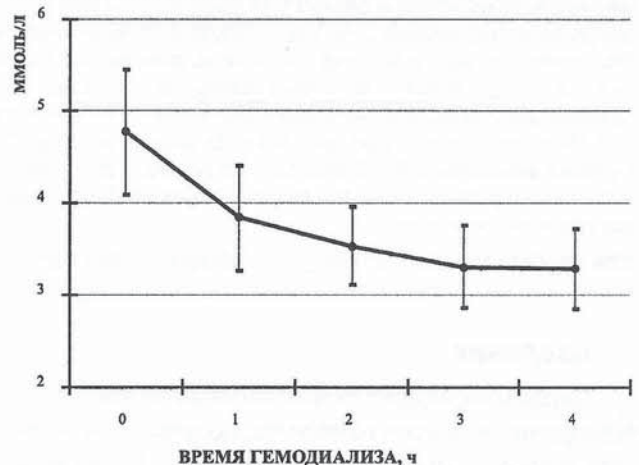


Рис. 3. Уровень калия в сыворотке крови во время стандартного гемодиализа.

Концентрацию калия сыворотки крови измеряли до диализа и каждый час процедуры в течение четырех часов. Градиент калия рассчитывали как разность между концентрацией калия в диализате и концентрацией калия в сыворотке крови.

В ходе процедуры проводился контроль ЭКГ с помощью прикроватного монитора. Фиксировалось отсутствие или наличие нарушений ритма сердца. Электрокардиограмма регистрировалась перед на-



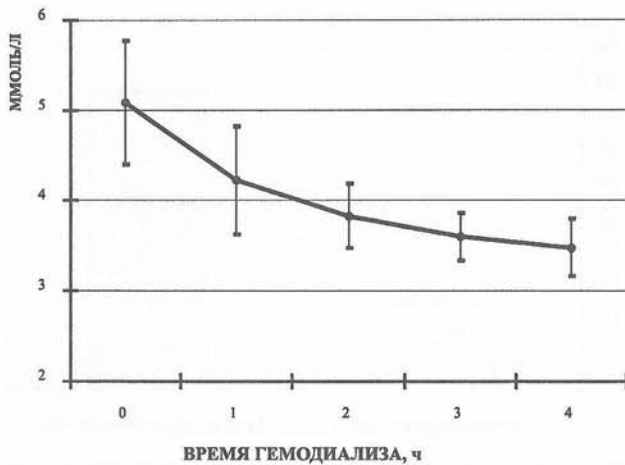


Рис. 4. Уровень калия в сыворотке крови во время гемодиализа с профилированием калия в диализате.

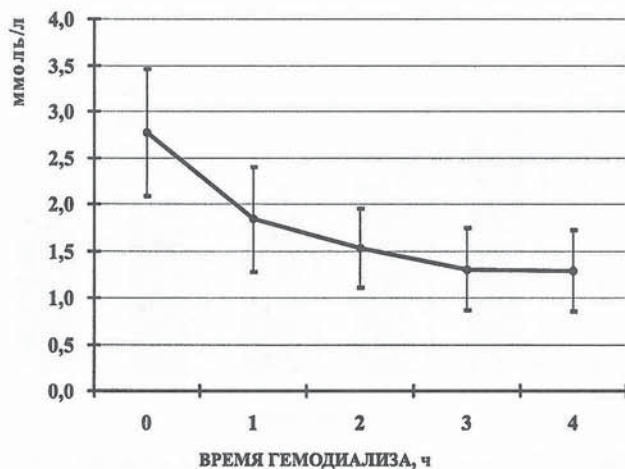


Рис. 5. Градиент калия во время стандартного гемодиализа.

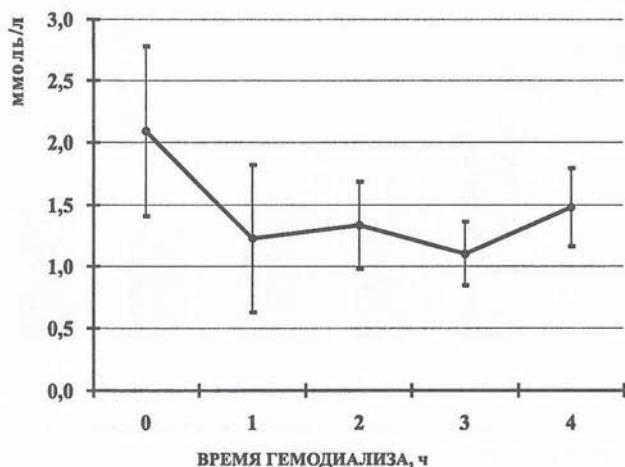


Рис. 6. Градиент калия во время гемодиализа с профилированием калия в диализате.

чалом процедуры гемодиализа (точка 0) и каждый час в ходе процедуры в течение четырех часов (точки 1, 2, 3, 4). Запись ЭКГ проводилась на электрокардиографе фирмы Suzuken & Co. модели «Kenz ECG-107». Обработку материала проводили с использованием пакета стандартных программ Microsoft Excel. Анализ качественных признаков

проводился путем составления таблиц сопряженности и расчетом точного двухстороннего критерия Фишера, чувствительности и оптимального объема наблюдений. При анализе количественных признаков, после проверки на нормальность распределения, использовали расчет критерия Стьюдента для парных сравнений и для множественных сравнений с поправкой Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Для решения вопроса о возможности проведения дисперсионного анализа динамики калия с помощью t-критерия Стьюдента оценивался тип распределения исходных показателей концентрации калия в среднем для двух этапов исследования, без профилирования и с профилированием калия в диализате. В результате данной процедуры установлено, что показатели уровня калия и, соответственно, градиента калия подчиняются закону нормального распределения.

Данные, полученные при исследовании уровня калия сыворотки крови во время стандартного диализа и диализа с профилированием калия, представлены на рис. 3 и рис. 4, соответственно. Результаты изучения градиента калия во время стандартного диализа и диализа с профилированием калия, представлены на рис. 5 и рис. 6, соответственно.

Проведение расчета парного критерия Стьюдента при оценке уровня калия в сыворотке крови до диализа и в ходе диализа на первом и втором этапах исследования показало отсутствие достоверной разницы. Это может свидетельствовать о схожей кинетике калия сыворотки крови в ходе диализа на обоих этапах исследования.

Проведение расчета парного критерия Стьюдента при оценке градиента концентрации калия до диализа и в ходе диализа на первом и втором этапах исследования показано наличие достоверной ( $p < 0,01$ ) разницы градиента калия в начале диализа и после первого часа процедуры при профилировании концентрации калия в диализате.

При анализе данных мониторинга пациентов и записей ЭКГ установлено, что в ходе проведения диализа на стандартном диализате без профилирования калия аритмии сердца вентрикулярные и суправентрикулярные экстрасистолы (в одном наблюдении – трепетание предсердий), отмечены в семи случаях из 16 (43,8 %). Если диализ проводился с профилированием калия в диализате, то аритмии сердца развились только в двух случаях из 16 наблюдений (12,5% – рис. 7). Кроме того, при профилировании наблюдали 3 случая, когда имеющаяся на момент начала диализа



аритмия (желудочковая экстрасистолия) в ходе диализа исчезла.

При составлении таблиц сопряженности эти случаи включены в группу наблюдений без развития аритмий. При расчете точного двух стороннего критерия Фишера значение  $P = 0,11$ . Вероятность ошибочного заключения о существовании различий, которых в действительности нет, составляет 11% (максимальная вероятность для медицинских исследований обычно принимается равной 5% (т.е.  $p < 0,05$ ). Поскольку полученная вероятность превышает допустимую, была вычислена чувствительность таблицы сопряженности, которая оказалась равной 48%. В заключение этого этапа анализа определено общее количество наблюдений, которое необходимо провести, чтобы при чувствительности 80% (допустимая чувствительность для медико-биологических исследований) клинически значимый эффект был обнаружен с вероятностью ошибочного заключения менее 5%. Это число наблюдений равно 66, или по 33 наблюдения на каждом этапе.

В зависимости от наличия или отсутствия аритмий во время диализа на первом и втором этапах исследования все наблюдения были разделены на 5 групп. Обозначение групп наблюдений показано в таблице. Было проведено изучение уровня калия сыворотки крови и градиента калия во время диализа по группам наблюдений. Данные по уровню калия представлены на рис. 8. Данные по градиенту калия представлены на рис. 9.

При анализе динамики калия по группам в зависимости от появления аритмий в ходе диализа достоверные различия выявлены между уровнем калия в начале диализа в группах В (диализ без профилирования калия, аритмии не развились) и С (диализ с профилированием калия, аритмии развились). При анализе градиента калия по группам в зависимости от появления аритмий в ходе диализа достоверные различия выявлены между группами А (диализ без профилирования калия, аритмии развились) и Д (диализ с профилированием калия, аритмии не развились) в начале диализа и после первого часа процедуры. По нашему мнению, выявленная закономерность может являться проявлением аритмогенного эффекта высокого градиента калия, зависящего как от исходной концентрации калия в сыворотке крови, так и от концентрации калия в диализате.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное отсутствие различия концентрации калия в сыворотке крови в ходе диализа свидетельствует в пользу схожей кинетики калия при профи-

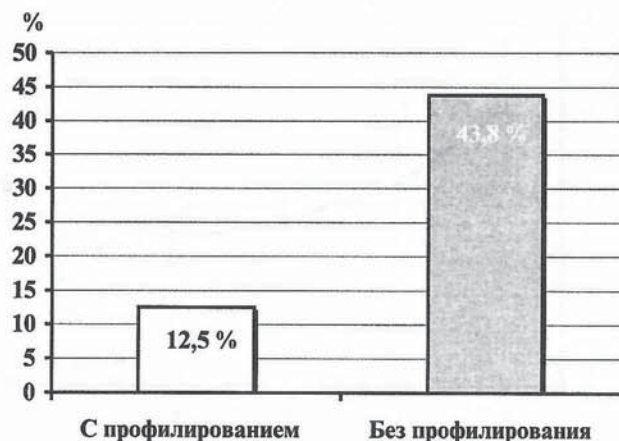


Рис. 7. Частота развития аритмий в ходе диализа (в % от числа наблюдений) во время гемодиализа с профилированием калия и во время стандартного гемодиализа.

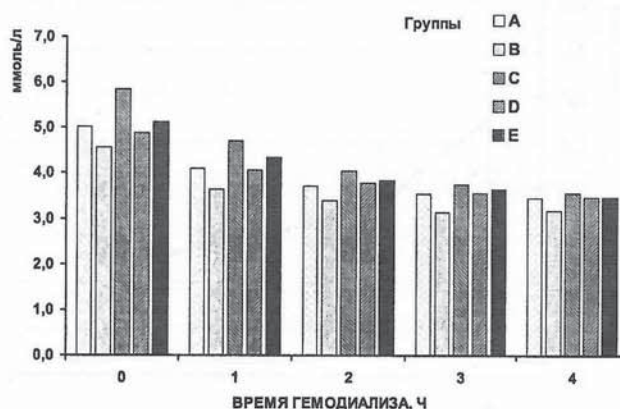


Рис. 8. Динамика уровня калия сыворотки крови во время диализа по группам пациентов.

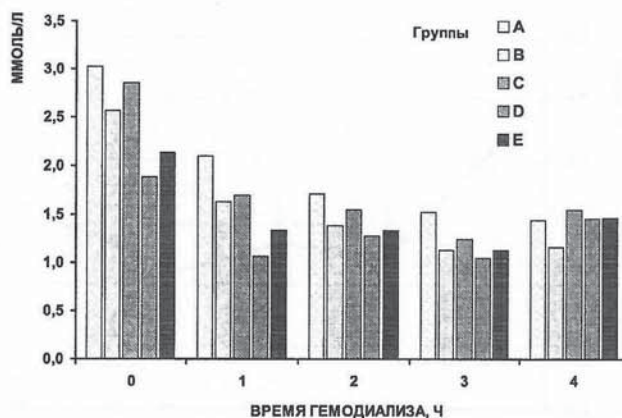


Рис. 9. Динамика градиента калия во время диализа по группам пациентов.

лировании его содержания в диализате и без профилирования. Однако достоверная разница градиента калия на первом часе диализа в том и другом случае требует уточнения и сравнения общего количества калия, выводимого на диализе при профилировании и без него. Это вопрос для следующей стадии исследования. Ответить на него можно будет, проводя прямое измерение и сравнение общего количества выведенного калия в оттекающем



диализате. В нескольких опубликованных работах имеются неоднозначные данные о влиянии концентрации калия в диализате на адекватность диализа, в частности на уровень Kt/V [5, 11]. Результаты были получены при использовании диализата с разной, но постоянной концентрацией калия. Как повлияет убывающая в ходе проведения диализа концентрация калия на величину Kt/V также остается вопросом для изучения и дискуссии.

Частота развития аритмии при проведении диализа с профилированием калия в диализате, несмотря на небольшое количество наблюдений, оказалась в определенном допущении достоверно меньше, чем при использовании стандартного диализата.

Были сопоставлены результаты сравнения калия сыворотки крови и градиента калия до диализа и в ходе диализа по группам пациентов, разделенных в зависимости от того, развилась или нет аритмия в ходе процедуры. Складывается впечатление, что электрическая нестабильность миокарда в ходе диализа усиливается при исходно повышенном уровне калия сыворотки крови как в группе со стандартным калием в диализате, так и при той схеме профилирования калия, которую мы применяли. То есть при достаточно большом исходном градиенте калия проведение профилирования по принятой стандартной схеме не будет оказывать ожидаемого профилактического влияния на электрическую нестабильность миокарда. Отдельного внимания заслуживают случаи, когда при проведении профилирования калия в ходе диализа купировались зарегистрированные до процедуры аритмии. Вероятно, после проведения дополнительного исследования можно будет говорить об отдельной группе пациентов, когда при исходно нормальных значениях калия сыворотки крови, но при наличии аритмий перед процедурой диализа целесообразно проведения профилирование калия в диализате.

Несмотря на то что в ходе проведения предварительных исследований были получены не вполне убедительные данные, они позволили удостовериться в справедливости некоторых теоретических заключений и определить объем даль-

нейших наблюдений (минимальное количество наблюдений; см. «результаты»).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе поставлено несколько вопросов, требующих дальнейшего разрешения при накоплении фактического материала и последующего определения направлений исследований влияния изменяющейся в ходе диализа концентрации калия в диализате.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.П. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология – 1998 – № 12. – С.64-73.
2. Михеева Ю.С., Астраханцева С.С. Увеличение интервала Q – T как фактор риска аритмии у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом // Нефрология – 2000, №4. – С. 35-40.
3. Михеева Ю.С. Нарушение ритма у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом // Нефрология – 2000 – Т 4, №3 – С. 27-39.
4. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко М.Г. и др. Клиническая значимость изучения вариабельности процессов реполяризации по данным ЭКГ (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) // Кардиология. -1997.-№ 7.-С. 73-76.
5. Dolson G.M., Androque H.J. Low dialysate (K<sup>+</sup>) decreases efficiency of haemodialysis and increases urea rebound // J. Amer. Society Nephrol.-1998.- Vol. 9, – P. 2124 -2128.
6. Erem C., Kulan K., Goldeli O. et al. Impact of hemodialysis on QT interval//Acta Cardiologica.-1995.- Vol. 50, № 3.- P. 177-185.
7. Hooley J.L. Acute complications during hemodialysis / <https://www.utdol.com/> – Apr. 26, 2000.
8. Levy J., Morgan J., Edvina B. Complications of ESRD: cardiovascular disease / Oxford handbook of dialysis – Oxford university press – 2001 – P- 474-485.
9. Morris S.T., Galiatsou E., Stewart G.A. et al. Q—T dispersion before and after hemodialysis // J. Am. Society Nephrol.— 1999.—Vol. 10, № 1.— P. 160-163.
10. Nicollas A.J. Heart and circulation // Handbook of Dialysis, 3<sup>rd</sup> ed. – Ed. by Daugirdas J. T., Blake P. G., Ing T. S. – Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia – 2001 – P. 593-598
11. Redaelli B., Locatelli F., Limido D. et al. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias / Kidney int. – 1996 – Vol.50, № 2 – P. 609-617.
12. Santhawan P., Atkins R.C., Kerr P.G. Comparison of dialysis adequacy at two dialysate potassium concentrations // Nephrology – 2001 – Vol. 6., №1 – P. 89-91.
13. Yetkin E., Ileri M., Tandogan I. et. al. Increased QT interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients / Angiology – 2000 – Vol.51, № 6 – P. 499-504.

Поступила в редакцию 5.02.2002 г.



© Ю.С.Михеева, А.Ш.Румянцев, А.М.Есаян, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:612.115.08

*Ю.С. Михеева, А.Ш. Румянцев, А.М. Есаян*

## ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА СТАДИИ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

*Yu.S.Mikheeva, A.SH.Rumyantsev, A.M.Essaian*

## HEMOSTATIC DISTURBANCES IN CHRONIC RENAL FAILURE AT THE PROGRAM HEMODIALYSIS STAGE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, отделение гемодиализа республиканской больницы, г. Петрозаводск, Карелия, Россия

### РЕФЕРАТ

Изучены изменения гемостаза у 61 больного, получающего лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом. У 74% выявлена гиперкоагуляция. Установлено, что основными гемостатическими причинами тромботических осложнений являются снижение уровня антитромбина III ( $r=-0,28$ ,  $p<0,05$ ) и угнетение фибринолиза ( $\phi=0,21$ ,  $p=0,02$ ). Определены негемостатические тромбогенные факторы: синдром повышенной вязкости крови после гемодиализа, состояние иммунного воспаления, артериальная гипотония, ацидоз/алкалоз и формирование первичной артериовенозной фистулы методом «конец артерии – конец вены» ( $p<0,05$ ).

**Ключевые слова:** гемодиализ, гемостаз, тромбоз, факторы риска.

### ABSTRACT

Hemostatic disturbances were studied in 61 patients receiving chronic bicarbonate hemodialysis treatment. Hypercoagulability was revealed in 74%. It was established that the main hemostatic causes of thrombotic complications were low antithrombin III ( $r=-0.28$ ,  $p<0.05$ ) and the inhibition of the fibrinolysis process ( $t=0.21$ ,  $p=0.02$ ). Nonhemostatic thrombogenic factors were determined: blood hyperviscosity syndrome after hemodialysis, immune inflammation, arterial hypotension, acidosis/alkalosis and primary arteriovenous fistula «vein-artery» ( $p<0.05$ ).

**Key words:** hemodialysis, hemostasis, thrombosis, risk factors.

### ВВЕДЕНИЕ

Одним из наиболее частых осложнений со стороны сосудистого доступа у больных, получающих программный гемодиализ (ГД), является тромбоз артериовенозной фистулы (АВФ), приводящий к существенному снижению эффективности заместительного лечения [2].

Своевременное исследование гемостаза позволяет выявить нарушения, способствующие тромботическим осложнениям. Наиболее часто у пациентов на ГД выявляется гиперкоагуляция [5, 6], хотя описываются и случаи гипокоагуляции [4]. Однако даже при отсутствии гемостатических изменений патологическое тромбообразование может иметь место у диализных больных [2].

Целью данной работы было изучение нарушений гемостаза у диализных больных и выявление негемостатических факторов риска тромбозов.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 61 больной. Средний возраст 43 года (от 21 до 69 лет). М:Ж=25:36. Основной причиной хронической почечной недостаточно-

сти (ХПН) был хронический гломерулонефрит (77%).

Пациенты получали лечение хроническим бикарбонатным ГД на аппаратах «Fresenius 4008S» и «Gambro 200». Средняя продолжительность диализного лечения составляла 48 месяцев (от 3 до 165 месяцев). 47 больных получали ГД 3 раза в неделю, 14 – 2 раза в неделю в связи с проживанием в отдаленных районах Карелии. Продолжительность одного сеанса ГД от 3 до 5 часов.

Всем больным проводилось исследование биохимических параметров и гемограммы до и после ГД. До проведения диализа – анализ кислотно-щелочного состояния, липидного спектра и иммунологического статуса. Иммунологический статус оценивался по уровню лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов, фагоцитарному индексу и фагоцитарному числу, иммуноглобулинам IgA, IgM, IgG, циркулирующим иммунным комплексам (ЦИК), соотношению Т-хелперов и Т-супрессоров (ИРИ). Значения ИРИ<1 свидетельствовали о иммунодефиците, а ИРИ>2,5 – о иммунном воспалении. Исследование гемостаза включало количество



Таблица 1

**Сравнение ряда показателей между группами больных с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией (X±m)**

Показатель	Гиперкоагуляция N=45	Нормокоагуляция N=12	p <
Возраст	44,64±1,6	34,00±2,07	0,001
Длительность ГД, час в неделю	9,71±0,33	11,54±0,57	0,008
Гемоглобин до ГД	92,27±2,28	106,67±7,74	0,01
Гематокрит до ГД	27,64±0,69	32,08±2,39	0,01
Натрий крови до ГД, ммоль/л	138,87±0,44	136,75±0,63	0,02
Аутокоагуляционный тест, сек	8,62±0,14	9,25±0,18	0,02
Активированное время рекальцификации	74,09±1,95	93,25±6,97	0,0004
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	28,53±0,45	37,75±0,46	0,00001
Протромбиновый индекс, %	96,17±1,94	83,36±3,57	0,003
Иммуноглобулины А	2,99±0,16	2,23±0,2	0,002
Циркулирующие иммунные комплексы	0,099±0,01	0,123±0,011	0,003
Частота тромбозов, %	44	33	>0,05

Таблица 2

**Сравнение ряда показателей между группами больных с наличием тромбозов и без тромботических осложнений**

Показатель	Без тромбозов, N=35		С тромбозами, N=26		P
		m		m	
М/Ж	17/18		19/7		0,04
Артериальная гипертензия, нет/есть	1/34		5/21		0,03
Кардиальная патология, нет/есть	27/8		17/9		
КТ/V недельное	2,688	0,0952	2,624	0,1173	
Ультрафильтрация на ГД, л	2,849	0,2127	2,958	0,1975	
Доза гепарина, тысяч Ед	4,957	0,4464	5,923	0,5051	
Гемоглобин после ГД, г/л	105,171	3,2801	115,962	3,6036	0,03
Гематокрит, %	31,657	1,0025	34,923	1,0611	0,03
Натрий крови, ммоль/л	137,257	0,4086	139,269	0,6806	0,009
Альбумин, г/л	34,367	0,6279	32,956	0,6782	
Активированное частичное тромбопластиновое время, сек	32,086	1,1749	33,731	2,8233	
Антитромбин III, %	85,257	2,1402	78,269	2,1842	0,02
T-лимфоциты	51,182	1,0108	54,478	1,0366	0,03
B-лимфоциты, абс.	0,385	0,0377	0,517	0,0481	0,03
IgM	1,398	0,1510	1,962	0,1912	0,02
ЦИК	0,097	0,0056	0,118	0,0086	0,03

тромбоцитов, аутокоагуляционный тест (АКТ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген, тромбиновое время, толерантность к гепарину, антитромбин III (АТIII), паракоагуляционные тесты (Я-нафтоловый, этаноловый и протаминсульфатный), хагеманзависимый и эуглобулиновый фибринолиз, активированное время рекальцификации (АВР). Определялись значения С-реактивного белка в мг/л (СРБ), общего белка и альбумина в г/л.

Статистическую обработку проводили с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с помощью стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 5.0).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 61 пациента у 12 показатели гемостаза находились в пределах нормы. У 45 выявлена гиперкоагуляция и только у 4 – гипокоагуляция. Основным показателем, позволяющим дифференцировать эти состояния, было значение АЧТВ.

Тромбоцитопения была зарегистрирована у 12 (20%) обследованных больных в сочетании с тромбоцитопатией. У 4 – гипертромбоцитоз.

Уменьшение АКТ было у 3 больных и во всех случаях сочеталось с уменьшением АЧТВ. Уровень ПТИ менее 80% – у 14 пациентов, более 110% – у 5. Гиперфибриногенемия обнаружена у 51 больного, у остальных 10 фибриноген был в пределах нормы. Уменьшение тромбинового времени у 5, увеличение – у 25. У 20 пациентов выявлено уменьшение толерантности к гепарину при средней дозе гепарина в этой группе за сеанс ГД 5800 Ед. У 19 –

уменьшение АТIII до уровня ниже 75%, причем у 8 значения были менее 70 – 65%. Положительные паракоагуляционные тесты только в 2 случаях. Угнетение фибринолиза у 7 больных.

В связи с малочисленностью группы больных с гипокоагуляцией сравнение основных клинико-лабораторных показателей выполнено между группами с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией (табл. 1).

Как видно из табл., в группе с гиперкоагуляцией больные были старше (p<0,001), имели меньшую продолжительность диализа в неделю (p<0,008), более низкие значения гемоглобина и гематокрита до ГД (p=0,01), больший уровень натрия до ГД (p=0,02) и более высокие значения IgA (p=0,002) при ЦИК ниже, чем в группе пациентов с нормокоагуляцией (p<0,003).



Результаты корреляционного анализа подтверждали зависимость между АЧТВ и возрастом ( $\tau=-0,18$ ,  $p<0,05$ ), значением гемоглобина ( $\tau=0,22$ ,  $p<0,01$ ) и гематокрита ( $\tau=0,23$ ,  $p<0,009$ ) до ГД. Снижение АЧТВ коррелировало с недостаточным «очищением» крови за сеанс ГД по мочевины ( $\tau=0,21$ ,  $p<0,01$ ) и креатинину ( $\tau=0,17$ ,  $p<0,05$ ). При анализе гемостатических показателей прямая корреляционная зависимость получена между АЧТВ и АКТ ( $\tau=0,39$ ,  $p<0,0001$ ), АВР ( $\tau=0,33$ ,  $p<0,0001$ ), ПТИ ( $\tau=0,18$ ,  $p<0,03$ ) и толерантностью к гепарину ( $\tau=0,37$ ,  $p<0,0001$ ), а отрицательная – с паракоагуляционными тестами ( $\tau=-0,19$ ,  $p<0,02$ ). Значимой взаимосвязи между АЧТВ и частотой тромбозов не получено.

Установлена достоверная зависимость между фактом наличия тромбозов и снижением АТШ ( $r=-0,28$ ), увеличением уровня гематокрита ( $r=0,28$ ) и натрия ( $r=0,33$ ) после ГД, увеличением ЦИК ( $r=0,29$ ), процентного содержания Т-лимфоцитов ( $r=0,29$ ), абсолютного числа В-лимфоцитов ( $r=0,29$ ) и IgM ( $r=0,28$ ) по результатам канонического анализа ( $R=0,62$ ,  $p<0,004$ ). Множественный пошаговый регрессионный анализ перечисленных показателей выявил основные причины тромбозов: низкий уровень АТШ, увеличение концентрации натрия после ГД и увеличение содержания ЦИК ( $R^2=0,31$   $F=7,7$ ,  $p<0,0002$ ). Сравнение групп пациентов с наличием тромботических осложнений и без тромбозов приводится в табл. 2.

Анализируя группу пациентов с сочетанием гиперкоагуляции и снижением АТШ, выявлена зависимость между АТШ и бикарбонатом крови ( $\tau=0,32$ ,  $p=0,033$ ), уровнем натрия после ГД ( $\tau=-0,37$ ,  $p=0,022$ ). Уменьшение АТШ отмечалось при гиперфосфатемии ( $\tau=-0,31$ ,  $p=0,038$ ), угнетении фибринолиза ( $\tau=-0,36$ ,  $p=0,023$ ) и увеличении уровня лимфоцитов ( $\tau=-0,32$ ,  $p=0,047$ ).

В сочетании с гиперкоагуляцией увеличение индекса ИРИ прямо зависело от возраста ( $\tau=0,21$ ,  $p<0,04$ ), наличия кардиальной патологии ( $\tau=0,35$ ,  $p=0,001$ ), адекватности ГД ( $\tau=0,22$ ,  $p<0,04$ ), уровня общего белка ( $\tau=0,33$ ,  $p=0,04$ ), мочевины до ГД ( $\tau=0,35$ ,  $p=0,024$ ) и общего холестерина ( $\tau=0,29$ ,  $p<0,006$ ).

Повышенный уровень СРБ был связан не с гиперкоагуляционным состоянием ( $\tau=-0,2$ ,  $p=0,021$ ), а с положительными паракоагуляционными тестами ( $\tau=0,18$ ,  $p=0,035$ ), гиперфибриногенемией ( $\tau=0,22$ ,  $p=0,012$ ) и увеличением ЦИК ( $\tau=0,22$ ,  $p=0,016$ ). Кардиальная патология ( $\tau=0,24$ ,  $p=0,006$ ), неадекватный ГД ( $\tau=-0,2$ ,  $p<0,05$ ) и увеличение анионного интервала плазмы (состояние метаболического ацидоза) до ГД ( $\tau=0,24$ ,  $p=0,009$ ) также коррелировало с повышенным уровнем СРБ.

Всем обследованным больным диализное лечение проводилось с использованием АВФ. Факторами риска тромбозов АВФ, потребовавших повторных реконструктивных операций и формирования новых АВФ, оказались женский пол ( $\tau=-0,24$ ,  $p=0,005$ ), артериальная гипотония ( $\tau=-0,22$ ,  $p=0,01$ ), алкалоз до ГД ( $\tau=0,22$ ,  $p=0,01$ ), низкий уровень альбумина ( $\tau=-0,18$ ,  $p=0,04$ ) и АТШ ( $\tau=-0,25$ ,  $p=0,005$ ), угнетение фибринолиза ( $\tau=0,21$ ,  $p=0,02$ ), высокий индекс ИРИ ( $\tau=0,18$ ,  $p<0,05$ ) при увеличении В-лимфоцитов ( $\tau=0,21$ ,  $p=0,02$ ). Наложение первичной фистулы «конец артерии – конец вены» сопровождалось увеличением частоты тромбоза и повторным формированием АВФ ( $\tau=0,54$ ,  $p<0,0001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения в системе гемостаза выявлены у 80% больных, получавших диализное лечение. Ведущей патологией была гиперкоагуляция (74%), что подтверждается данными литературы [8, 9].

Подробное изучение группы пациентов с гиперкоагуляцией позволило выявить ряд факторов, сопутствующих данному нарушению. Однако не получено достоверных данных, подтверждающих, что сама гиперкоагуляция увеличивает риск развития тромбозов.

Напротив, по результатам нашего исследования, уменьшение содержания АТШ, физиологического антикоагулянта, является важным фактором риска тромбообразования. Его значение менее 75 – 70% формирует резистентность к гепаринотерапии во время процедуры ГД и отражает тяжесть хронического синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [1]. Причем сочетание гиперкоагуляции и низкого значения АТШ увеличивает риск образования тромбов. При этом ацидоз, гипернатриемия после ГД и гиперфосфатемия приводят к снижению уровня АТШ.

Вторым, не менее значимым гемостатическим фактором риска тромбозов АВФ, является угнетение фибринолиза [10]. Получена достоверная взаимосвязь между угнетением фибринолиза и уменьшением содержания АТШ.

В развитии синдрома тромбофилии у гемодиализных больных важную роль, по данным нашего исследования, играют не только нарушения в системе гемостаза, но и ряд других не менее значимых факторов. Пациенты, получающие заместительное диализное лечение, относятся к группе риска из-за наличия дополнительных причин повышенного тромбообразования [2].

По нашему материалу, к числу негемостатических факторов тромбогенности относится повы-



шение вязкости крови в конце сеанса диализа (увеличение уровня натрия после ГД и гематокрита). Синдром гипернатриемии достаточно редко встречается в общей клинической практике. При проведении ГД, особенно на фоне значительной ультрафильтрации и вызванных этим судорог, артериальной гипотонии, приходится вводить гипертонический и физиологический растворы натрия хлорида, что может служить ятрогенной причиной гипернатриемии после ГД [3]. Клинически это проявляется неврологической симптоматикой, обусловленной гиперосмолярностью и гипервязкостью крови, вплоть до тромбоза синуса и комы.

Другими негемостатическими факторами тромбогенности являются увеличение Т- и В-лимфоцитов, индекса ИРИ и ЦИК. Данные показатели отражают наличие текущего иммунного воспаления, причиной которого может быть сама хроническая уремия [7]. Иммунные комплексы могут активировать макрофагально-моноцитарный механизм коагуляции, что приводит к усилению выработки тканевого тромбопластина и всех витамин К-зависимых факторов свертывания. Если рассматривать уремию в качестве причины иммунного воспаления, то ее наличием можно объяснить и увеличение уровня фибриногена крови у 84% гемодиализных пациентов. При сочетании с гиперкоагуляцией состояние иммунного воспаления коррелировало с кардиальной патологией, пожилым возрастом, высокими значениями общего белка, холестерина и мочевины. В то же время установлена зависимость между иммунным воспалением и адекватным ГД. Возможно, факторами, способствующими состоянию иммунного воспаления, является не только сама уремия, но и непосредственно процесс диализа.

Артериальная гипотония и формирование первичной АВФ методом «конец артерии – конец вены» способствовали развитию тромботических осложнений со стороны сосудистого доступа. Поэтому особенностям наложения АВФ и профилактике гипотонии во время процедуры ГД необходимо уделять внимание, чтобы предупредить повторные реконструктивные операции.

Важным моментом является кислотно-щелочное состояние крови. Причем как ацидоз (вследствие снижения уровня АТШ), так и алкалоз до ГД способствуют тромбированию АВФ. Однако в литературе мы не встретили данных о влиянии аци-

доза/алкалоза на повышенное тромбообразование во время диализного лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Расстройства гемостаза распространены у больных, получающих лечение хроническим ГД. Наиболее частым нарушением является гиперкоагуляция.

2. Гемостатическими предикторами тромбозов являются уменьшение уровня АТШ и угнетение фибринолиза.

3. Негемостатическими факторами риска повышенного тромбообразования являются синдром повышенной вязкости крови после диализа, состояние иммунного воспаления, артериальная гипотония и формирование первичной АВФ по методике «конец артерии – конец вены».

4. Ацидоз и алкалоз при лечении хроническим ГД увеличивают риск патологического тромбообразования, что требует четкого контроля за кислотно-щелочным состоянием крови.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. - 528 с.
2. Ильин А.П., Богоявленский В.Ф. Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксипаринопрофилактика и терапия. Пособие для врачей. Ульяновск-Казань: Корпорация технологий продвижения, 2001. - 33 с.
3. Каюков И.Г. Может ли введение изотонического раствора хлорида натрия вызывать гипернатриемию? // Нефрология. - 2002. - Том. 6, № 1. - С. 11-113.
4. Неймарк М.И. Нарушения гемокоагуляции и фибринолиза у больных хронической почечной недостаточностью в процессе лечения гемодиализом и пути их коррекции // Тер. архив. - 1984. - № 7. - С. 48-53.
5. Alwakeel J., Gader A.M., Huriel S. et al. Coagulation inhibitors and fibrinolytic parameters in patients on peritoneal dialysis and haemodialysis // Int. Urol. Nephrol. - 1996. - Vol. 28, № 2. - P. 255-261.
6. Ambuhl P.M., Wuthrich R.P., Korte W. et al. Plasma hypercoagulability in haemodialysis patients: impact of dialysis and anticoagulation // Nephrol. Dial. Transplant. - 1997. - Vol. 12, № 11. - P. 2355-2364.
7. Assouad M., Eknayan G. Does the choice of renal replacement therapy adversely affect the hypercoagulability associated with renal disease? // Am. J. Nephrol. - 1998. - Vol. 18, № 3. - P. 175-178.
8. Coli L., Cianciolo G., Feliciangeli G. et al. Anticoagulation and platelet activation in hemodialysis: clinical results with PMMA // Contrib. Nephrol. - 1999. - Vol. 125. - P. 111-119.
9. Malyszko J., Malyszko J.S., Mysliwiec M. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis // Perit. Dial. Int. - 2001. - Vol. 21, № 2. - P. 158-165.
10. Opatrny K.Jr. Hemostasis disorders in chronic renal failure // Kidney Int. Suppl. - 1997. - Vol. 62. - P. S87-S89.

Поступила в редакцию 16.04.2002 г.



© В.А.Королев, О.В.Глушкова, Г.И.Гордеева, 2002  
УДК [616.379-008.64:616.61]:547.963.4

*В.А.Королев, О.В.Глушкова, Г.И.Гордеева*

## ГЛИКИРОВАННЫЙ ГЕМОГЛОБИН У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

*V.A.Korolev, O.V.Glushkova, G.I.Gordeeva*

## GLYCATED HEMOGLOBIN IN DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

Кафедра терапии и гастроэнтерологии факультета последипломного обучения, кафедра факультетской терапии с курсом эндокринологии Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского, г. Симферополь, Республика Крым, Украина

### РЕФЕРАТ

Целью работы было выявление взаимоотношений между уровнем гликированного гемоглобина (ГГ) и диабетической нефропатией (ДН). Было исследовано 20 больных сахарным диабетом (СД) с использованием метода тиобарбитуровой колориметрии с предварительным изоэлектрофокусированием HbA1c для определения ГГ.

У всех пациентов отмечался неадекватный уровень контроля или высокий сосудистый риск гликемии. У 14 больных наблюдалась микроальбуминурия (0,03-0,39 г/л), у 4 пациентов с ДН-протеинурия (>0,3 г/л) и 2 отмечалась хроническая почечная недостаточность. Во всей группе пациентов не найдено линейной корреляции, но обнаружена параболическая зависимость между уровнями ГГ и протеинурией ( $y = -0.5667 + 0.1621x - 0.0065x^2$ ). Регрессионная ошибка D=3.4303.

**Ключевые слова:** патологический гемоглобин, заболевания почек, сахарный диабет.

### ABSTRACT

The aim of the work was to determine the relationship of glycated hemoglobin (GH) and diabetic nephropathy (DN). We investigated 20 patients with diabetes mellitus (DM) and used the method of thiobarbituric colorimetry with preliminary isoelectrofocusing of HbA1c for the determination of GN. All the patients with DM had an inadequate level or high vascular risk of glucose control. In 14 patients there was microalbuminuria (0.03-0.39 g/l), 4 patients had DN with proteinuria (>0.3 g/l) and 2 patients had chronic renal insufficiency. All the patients did not have linear correlation but had a parabolic dependence between GH level and proteinuria ( $y = -0.5667 + 0.1621x - 0.0065x^2$ ). The regression error D=3.4303.

**Key words:** pathological hemoglobin, renal illness, diabetes mellitus.

### ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) находится на пике распространенности [6], что определяет медицинское и экономическое значение проблемы и требует разработки путей ее решения [3]. При этом основным иницирующим метаболическим фактором является гипергликемия. В связи с этим представляется актуальным разработка предикторов ДН, одним из которых является гликированный гемоглобин (ГГ). Установлено, что ГГ, наряду с повышенным артериальным давлением относится к ведущим определяющим факторам прогрессирования ДН [17], и входит в число существенных самостоятельных предикторов микроальбуминурии (МАУ) [13]. Хотя и не обнаружено ассоциации между HbA1c и началом МАУ или клинической нефропатией [8], однако выявлены повышение риска МАУ у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа (СД 1) со значением HbA1c 10,1% и уменьшение частоты ДН при снижении HbA1c менее 8,1% [18]. Поэтому подчеркивается важность тщательного гликемического контроля, особенно по уровню HbA1c для прогноза СД 1 с МАУ [10] (особенно со

средним уровнем 9%). А сочетание повышенного уровня HbA1c и МАУ – важный фактор риска кардиоваскулярной патологии при СД 2-го типа (СД 2) [11]. При наличии у пациентов уремии ГГ не рекомендуется для гликемического контроля [19]. В то же время риск хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных СД возрастал в 2,7 раза при HbA1c > 9,0% по сравнению с нормогликемией [16].

В связи с вышеизложенным целью настоящей работы явилось установление связи между уровнем ГГ и ДН.

### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 больных СД с наличием ДН, находящихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Крымской республиканской клинической больницы им. Н.А.Семашко. Среди обследованных 11 пациентов были с 1 типом заболевания и 9 со 2-м типом. Возраст обследованных составил от 16 до 66 лет, а длительность заболевания – от впервые выявленного до 30 лет. При постановке диагноза заболевания использовали современную классификацию СД [22], контрольные



параметры, предложенные European Diabetes Polisy Group [14, 15] и разделение ДН, принятое в России [2]. ГГ определяли колориметрическим методом с предварительным изоэлектрофокусированием (ИЭФ) HbA1c – метод «ИЭФ+Диабет-тест» [4], сущность которого заключается в следующем. Сначала готовят градиентные растворы. Для этого создают исходный трис-боратный буфер – к 1 литру дистиллированной воды добавляют 0,01 М борную кислоту (620 мг) и вносят трис ( $C_4H_{11}O_3N$ ) до pH 7,8-8,0 (примерно 500-700мг). Затем готовят три раствора: раствор №1 – 4 мг рибофлавина и 0,04 мл теммеда добавляют к 100 мл исходного буфера; раствор №2 – 0,24 мл теммеда (тетраэтил-метиленамина) и 24 мл раствора №1 добавляют к 600 мл исходного буфера, измеряют pH; раствор №3 – 45 мл раствора №2 добавляют к 55 мл глицерина (ЧДА или ХЧ), тщательно перемешивают, измеряют pH. Значения pH растворов №2 и №3 являются конечными точками графика, по которым определяли значения pH двух градиентных растворов для ИЭФ, соответствующих изоточке гликированного белка. Эти два градиентных раствора готовят путем титрования раствора №3 в раствор №2, соответственно в двух темных сосудах (по 50 – 100 мл). К градиентным растворам добавляют акриламид и метиленбисакриламид, соответственно 68 и 2,03 мг на 1 мл раствора. Темные сосуды с градиентными растворами подписывают (номер, pH, дата приготовления) и хранят при температуре +1 +4° С в холодной камере. Перед исследованием берут капилляры – стандартные (диаметр 1 мм, длина 60 мм). Заполняют капилляры сначала градиентным раствором с более щелочным pH, затем с более кислым pH.

В начале капилляра оставляют свободное место (примерно 1/5 часть капилляра) для внесения исследуемого материала. Осуществляют фотополимеризацию под лучами дневного света (не менее 5-6 часов) до образования гелей. Капилляры с полиакриламидным гелем вставляют в аппарат для электрофореза (использован аппарат ПЭФ-1 с резиновыми пробками с заранее проколотыми иглой отверстиями). Перед исследованием у пациента берут цель-

### Уровни ГГ, тощаковой, постпрандиальной гликемии и суточной экскреции белка у обследованных больных СД

Обследованные больные	Показатели			
	ГГ (%)	тощаковая гликемия, ммоль/л	постпрандиальная гликемия (пик), ммоль/л	СЭБ, г/л
Все больные СД (n=20)				
Средняя арифметическая	10,91	9,22	10,43	0,36
Средняя квадратическая	11,40	9,63	11,27	0,55
Коэффициент линейной корреляции (r) между уровнем ГГ		0,0363	0,154	0,0468
Больные СД 1-го типа (n=11)				
Средняя арифметическая	11,52	9,76	9,19	0,25
Средняя квадратическая	11,97	10,26	10,24	0,38
Коэффициент линейной корреляции (r) между уровнем ГГ		-0,225	0,334	-0,229
Больные СД 2-го типа (n=9)				
Средняя арифметическая	10,16	8,54	11,93	0,49
Средняя квадратическая	10,67	8,79	12,42	0,70
Коэффициент линейной корреляции (r) между уровнем ГГ		0,184	0,051	0,325

Таблица 2

### Определение степенной функции между уровнями ГГ и СЭБ у обследованных больных СД

Linean function  $a=(0,2914), [0,5073], \{-0,0896\}; b=(0,0062), [-0,0219], \{0,056\}$   
 Giperbola function  $a=(1,1801), [0,5047], \{0,7954\}; b=(0,2409), [0,2073], \{0,4004\}$   
 Degree function  $a=(0,0734), [0,1873], \{0,0093\}; b=(0,3805), [-0,1362], \{1,4558\}$   
 Index function  $a=(0,1128), [0,1149], \{0,0713\}; b=(1,0434), [1,0141], \{1,1331\}$   
 Parabola function  $a=(-0,5667), [4,4453], \{-3,3721\}; b=(0,1621), [-0,7057], \{0,6787\}; c=(-0,0065), [0,0275], \{-0,0267\}$

The mistakes of regression  $D1=(3,4303), [0,8134], \{1,9974\}; D2=(3,4996), [0,8394], \{2,4109\}; D3=(4,0627), [1,0153], \{2,4390\}; D4=(4,0652), [1,0349], \{2,5451\}; D5=(3,3610), [0,3888], \{1,3545\},$

где a, b, c – параметры регрессии, D – достоверный коэффициент, ( ) – все больные СД, [ ] – больные СД 1-го типа, { } – больные СД 2-го типа.

ную кровь и готовят гемолизаты любым способом.

Гемолизаты вносят в капилляры при помощи шприца на 2,0 или инсулинового, вставляют капилляры в аппарат для электрофореза, последний заполняют трис-боратным буфером, проводят ИЭФ не менее 14 часов при напряжении не менее 20 в/см и температуре +1 – +4° С (в холодильной камере). После проведения ИЭФ каждый капилляр извлекают из аппарата и растирают в ступке с 2 мл дистиллированной воды до получения однородной массы (для каждого растертого капилляра отдельная пробирка). Далее опыт проводят так же, как и диабет-тест.

**Метод «Диабет-тест».** Помещают 2 мл гемолизата в пробирку с притертой пробкой, приливают 1 мл 0,3 N щавелевой кислоты, перемешивают встряхиванием. Пробы помещают на 1 час на кипящую водяную баню. Охлаждают до комнатной температуры на воздухе.



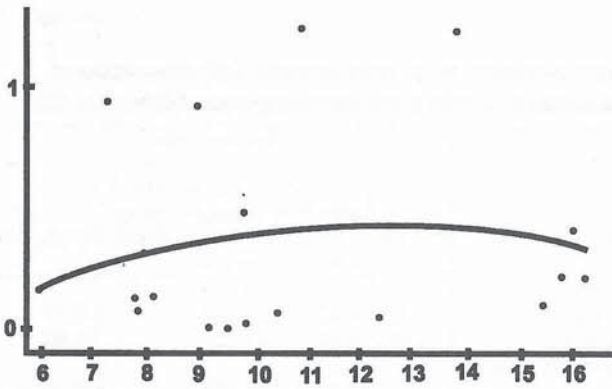


Рис. 1. Зависимость между уровнями ГГ в % (ось абсцисс) и СЭБ в г/л (ось ординат) у всех больных сахарным диабетом.

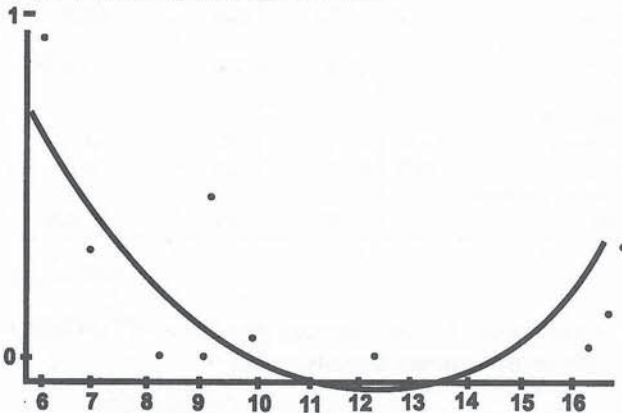


Рис. 2. То же у больных сахарным диабетом 1-го типа.

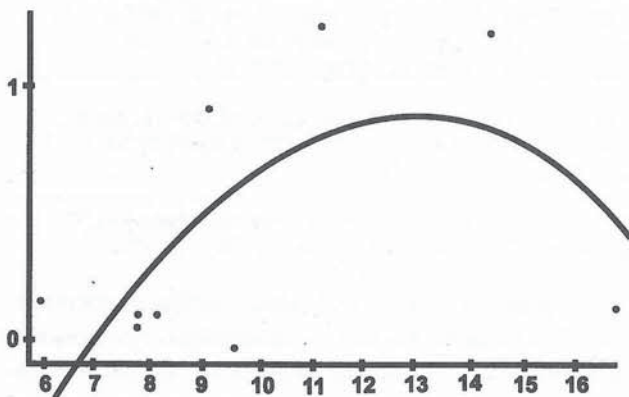


Рис. 3. То же у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Приливают 1 мл 40% трихлоруксусной кислоты (ТХУ), перемешивают встряхиванием. Через 10 минут центрифугируют в течение 10 минут, 3000 об/мин. К 3 мл центрифугата приливают 0,75 мл 0,05 мл тиобарбитуровой кислоты /ТБК/, перемешивают встряхиванием. Инкубируют 40 минут при 40 градусах С на водяной бане. Колориметрируют на спектрофотометре при длине волны 443 нм против холостой пробы. Приготовление холостой пробы: 2 мл Н<sub>2</sub>О + 1 мл 0,3 N щавелевой кислоты + 0,75 мл 0,05 М ТБК – инкубировать вместе с опытными пробами. Расчет проводят по формуле:

$E_{443}$

$0,029 \times 3,3 = \% \text{HbA}_{1c}$ ,

где  $E_{443}$  – значение оптической плотности исследуемой пробы; 0,029 – значение оптической плотности, соответствующее 1% ГГ; 3,3 – коэффициент, учитывающий, что гидролиз неполный и осуществляется на 30%. Количество белка в моче определяли биуретовой реакцией [5]. Статистическую обработку полученных результатов проводили по разработанной нами программе, написанной на языке turbo Paskal с исчислением средней арифметической, средней квадратичной, проведением корреляционного и регрессионного анализов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Почти все обследованные больные СД с наличием ДН при поступлении в стационар по состоянию контроля глюкозы имели неадекватный уровень, либо же высокий сосудистый риск заболевания (табл. 1). При этом ДН в стадии МАУ (суточная экскреция белка (СЭБ) от 0,03 до 0,3 г/л) обнаружена у 14 пациентов, в стадии протеинурии и сохранной азотвыделительной функции почек (СЭБ > 0,3 г/л) – у 4 пациентов, в стадии хронической почечной недостаточности – у 2 обследованных. Не обнаружено статистически достоверной корреляции между уровнями ГГ и протеинурии у всех пациентов ( $r=0,0468$ ), а также с СД 1 ( $r=0,223$ ) и СД 2 ( $r=0,324$ ). Однако при изучении характера изменения выраженности протеинурии в зависимости от изменения уровня ГГ обнаружена параболическая функция у всех больных, так как у этого вида регрессии была наименьшая ошибка анализа (табл. 2).

При этом уравнение регрессии у всех обследованных больных представлено как  $y = 0,5667 + 0,1621x - 0,0065x^2$  (рис.1), у больных СД 1:  $y = 4,4453 - 0,7057x + 0,0275x^2$  (рис.2), а у больных СД 2:  $y = -3,3721 + 0,6787x - 0,0267x^2$  (рис.3). При изучении регрессии между уровнями тощачковой, постпрандиальной гликемии и уровнем ГГ степенная функция была также параболической, соответственно:  $y = 3,4619 + 1,6554x - 0,0842x^2$ ,  $D=209,5958$ ;  $y = 29,47 + 0,4800x - 0,0113x^2$ ,  $D=205,5385$ .

## ОБСУЖДЕНИЕ

При подборе больных с ДН мы исходили из заключения Miako Public Health Center [19] о том, что совместное использование гликемии и HbA<sub>1c</sub> с учетом метода его определения [1] может быть полезно для идентификации групп с высоким риском микрососудистой патологии, так как доказано, что плохой гликемический контроль является одним из ведущих факторов риска появления персистирующей МАУ у больных СД 1 (наряду с преждевременным повышением АД и курением) [9], а у больных СД 2 HbA<sub>1c</sub> >7,0-7,5 – существенный



фактор риска ДН от МАУ к протеинурии [11]. Нам представилось это особенно важным, потому что большинство обследованных больных имели ДН именно в стадии МАУ. Отсутствие линейной корреляции между уровнями ГГ и протеинурии у обследованных с ДН согласуется с другими исследованиями и можно объяснить тем, что первый отражает исключительно состояние гомеостаза глюкозы, а в механизмах развития ДН наряду с метаболическими механизмами (гипергликемия, гиперлипидемия) существенную роль играют и гемодинамические (внутриклубочковая гипертензия и артериальная гипертензия) [7]. В то же время некоторое усиление этой связи, хотя и статистически недостоверной ( $p > 0,005$ ), у больных СД2 подтверждает особую ценность ГГ при данном заболевании [11], имеющем особый вид метаболизма [6]. При этом, как правило, отмечается более сильная корреляционная связь между уровнями ГГ и показателями обмена веществ [20]. Взаимосвязь изменения ГГ и протеинурии подтверждена нами проведением регрессионного анализа, доказывающего, что развитие ДН связано с динамикой уровня ГГ параболической функцией. Наличие схожей функции между изменением ГГ, тощаковой и постпрандиальной гипергликемии свидетельствует об особой важности гипергликемии как ведущего механизма развития ДН и, следовательно, доказывает возможность использования ГГ в качестве предиктора альбуминурии у больных СД.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании проведенных исследований по изучению влияния ГГ на развитие ДН можно заключить, что на фоне неудовлетворительного метаболического контроля у больных СД между уровнем ГГ и развитием ДН устанавливается нелинейная связь параболического характера, проявляющаяся тем, что изменения в содержании указанного индекса гликемии сопровождаются изменениями в количестве суточной протеинурии.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гордеева Г.И., Королев В.А. Контроль диабетической нефропатии//Нефрологический семинар, 2001.–Сб.науч.тр. СПб нефрологического семинара, 18-21 июня 2001, СПб, ТНА, 2001–с.123-124.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. – М.: «Универсум Паблшинг», 2000.
3. Добронравов В.А. Диабетическая нефропатия: эпидемиология, диагностика, течение, особенности почечных функций, прогноз, подходы к терапии.– Автореф. дис. ... д-ра мед.наук.–СПб, 2000.– 35с.

4. Королев В.А., Головская, Белокурченко В.П. и др. Оценка колориметрического метода определения гемоглобина А1с/ /Клин.лаб.диагн.–2001.–N12.–С.12-14.
5. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник/Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.; Под ред. В.В.Меньшикова–М.:Медицина, 1987.–368с.
6. Раков А.П. Роль различных вариантов нарушений углеводного обмена и тканевой инсулинорезистентности в формировании сердечно-сосудистой патологии. Дис. ... д-ра мед.наук.–СПб, 1990.
7. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: итоги XX века, перспективы XXI века//Сахарный диабет.–2000.–N.1.–С.15-18.
8. Agardh CD., Agardh E., Torffvit O. The association between retinopathy, nephropathy, cardiovascular disease and long-term metabolic control in type 1 diabetes mellitus: a 5 year follow-up study of 442 adult patients in routine care// Diab. Res. Clin. Pract.–Vol.35.–N.2-3.–P.113-121.
9. Anonymous. Risk factors for development of microalbuminuria in insulin dependent diabetic patients: a cohort study. Microalbuminuria Collaborative Study// Brit.Med.J.–1993.–Vol. 306 (6887).– P.1235-1239.
10. Bojestig M., Arnqvist H.J., Karlberg B.E., Ludvigsson J. Glycemic control and prognosis in type I diabetic patients with microalbuminuria//Diabetes Care–1996.–Vol.19.–N.4.–P.313-317.
11. Bruno G., Cavallo-Perin P., Barger G. et al. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects// Diabetes Care.–1996.–Vol.19, N.1.–P.43-47.
12. Gebre-Yohannes A., Rahlenbeck S.I. Glycaemic control and its determinants in diabetic patients in Ethiopia// Diab. Res. Clin Pract.–1997.–Vol.35, N.2-3.–P.129-134.
13. Gonzalez-Clemente J.M., Esmatjes E., Navarro P. et al. Microalbuminuria development in short-term IDDM// Diab.Res. Clin. Pract.–1994.–Vol.24, N.1.–P.15-23.
14. Guidelines for Diabetes Care. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group.1998-1999.
15. Guidelines for Diabetes Care. A Desktop Guide to Type 1 Diabetes Mellitus. EDPG, 1998.
16. Hsu C.Y., Bates D.W., Kuperman G.J. et al. Diabetes, hemoglobin A(1c), cholesterol, and the risk of moderate chronic renal insufficiency in an ambulatory population// Am.J.Kidney Dis.–2000.–Vol.36, N 2.–P.272-281.
17. Kohler S.M., Kramer B.K. Current therapeutic management of diabetic nephropathy // Acta Diabetologica.–1994.–Vol.31, N 3.–P.119-125.
18. Krolewski A.S., Laffel L.M., Krolewski M. et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // New Engl. J. Med.–1995.–Vol.332, N 19.–P.1251-1255.
19. Morgan L., Marenah C.B., Jeffcoate W.J., Morgan A.G. Glycated proteins as indices of glycaemic control in diabetic patients with chronic renal failure// Diab. Med.–1996.–Vol.13, N6.–P.514-519.
20. Prendergast C., Smyth O., Murray F. et al. The relationship of blood glucose and haemoglobin A1 levels in diabetic subjects//Ir. J. Med. Sc.–1994.–Vol.163, N 5.– P.233-235.
21. Takahashi Y., Noda M., Tsugane S. et al. Prevalence of diabetes estimated by plasma glucose criteria combined with standardized measurement of HbA1c among health checkup participants on Miyako Island, Japan// Diabetes, Care.– 2000.– Vol.23, N 8.–P.1092-1096.
22. World Health Organization Definition and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Geneva, 1999.–59p.

Поступила в редакцию 11.03.2002 г.



© Н.В.Кабанова, 2003  
УДК [618.3-06:616.12-008.331.1] -08.38.033.1:616-008.841.5

*Н.В. Кабанова*

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГОМЕОСТАЗА У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕТОДА ЭНТЕРОСОРБЦИИ

*N.V. Kabanova*

## CHANGE OF HOMEOSTASIS INDICES IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION UNDER THE INFLUENCE OF ENTEROSORPTION

Кафедра анестезиологии и реаниматологии Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького, Украина

### РЕФЕРАТ

В статье применены результаты комплексного исследования показателей гомеостаза у 54 беременных в третьем триместре с низкорениновым, норморениновым и высокорениновым вариантами артериальной гипертензии (АГ) под влиянием интенсивной терапии энтеросорбентами. Обоснованием к применению метода энтеросорбции у беременных с АГ являются сведения о том, что в условиях нарушения функции почек викарным органом по выведению токсинов является желудочно-кишечный тракт. Лечебный комплекс включал применение кремнийсодержащих энтеросорбентов (аэросил, энтеросгель, полисорб) на фоне провокационной диареи. Под влиянием лечения у беременных с АГ наблюдали стойкий гипотензивный эффект, обратную динамику развития симптомов интоксикации, уменьшение отеков, стабилизацию массы тела. Метод оказывает нормализующее влияние на парциальные почечные функции (диурез, натрийурез), положительно влияя на различные отделы нейрона. У беременных с АГ отмечена стимуляция антирадикальной активности на фоне ингибции и стабилизации перекисного окисления. Уменьшение количества молекул средней массы подтвердило эффект детоксикации. Подчеркивается, что метод энтеросорбции является простым, надежным методом детоксикации. Метод не оказывает отрицательного действия на плод. Клиническая эффективность комплекса доказана возможностью пролонгации беременности. Программа интенсивной терапии с применением метода энтеросорбции наиболее показана беременным с норморениновым вариантом АГ.

**Ключевые слова:** беременность, артериальная гипертензия, гестоз, энтеросорбция, детоксикация, парциальные почечные функции.

### ABSTRACT

The article presents results of complex examination of homeostasis parameters in 54 pregnant women at the third trimester with low renin, normal renin and high renin variations of arterial hypertension (AH) caused by intensive enterosorption therapy. The usage of the enterosorption method was substantiated by the data that in patients with the impaired renal function the gastrointestinal tract is considered to be a vicarious organ for elimination of toxins. The medical complex includes the administration of siliceous enterosorbents (Aerosil, enterogel, polysorb) against the background of provocative diarrhea. Such treatment resulted in hypotensive effects, reverse dynamics of the development of intoxication, reduced edema, stabilization of weight in pregnant women with AH. The method had a normalizing effects on partial renal functions (diuresis, natriuresis) and positive effects on different compartments of the nephron. In pregnant AH women the stimulation of antiradical activity was noted against the background of inhibition and staling of peroxidation. The reduced quantity of average mass molecules has confirmed the effect of detoxication. The method has no negative effects on the fetus. The clinical efficiency of the method is confirmed by the possibility to prolong pregnancy. The program of intensive therapy with the application of the sorption method is mostly indicated to pregnant women with the normal renin variant of AH.

**Key words:** pregnancy, arterial hypertension, hestosis, enterosorption, detoxication, partial renal functions.

### ВВЕДЕНИЕ

Недостаточная эффективность консервативного лечения гестоза, наряду с известными негативными последствиями медикаментозной терапии, «агрессивные» эффекты эфферентных методов диктуют необходимость поиска новых, альтернативных способов лечения [4, 12, 13, 17].

Ограничение естественных возможностей обезвреживания (детоксикации) и выведения из

организма токсических продуктов печенью и почками, попытки стимуляции естественной детоксикации явились теоретическим обоснованием применения *метода энтеросорбции* (ЭС) [1, 2]. В патологических условиях, в частности при повышении сосудистой проницаемости, через естественные мембраны в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) поступают полипептиды, биологически активные аминокислоты, протеолитические фермен-



ты и токсические метаболиты. Применение ЭС при сохраненной функции кишечника обеспечивало усиление процессов элиминации низко- и среднемолекулярных веществ путем их поглощения из содержимого кишечника, элиминации их из крови и предотвращение обратного пассажа токсинов в кровь [6,9,11].

Основными механизмами лечебного действия ЭС являются связывание поступающих в просвет кишечника токсических веществ из крови и предупреждение их обратного всасывания, сорбционная депурация пищеварительных соков, содержащих значительное количество токсичных веществ, модификация липидного и аминокислотного спектра содержимого ЖКТ за счет избирательной сорбции некоторых аминокислот, свободных жирных кислот, сорбция и удаление токсических веществ, образующихся непосредственно в ЖКТ [3,7,11,25].

Наиболее вероятным местом действия энтеросорбентов в просвете ЖКТ являлась проксимальная часть тонкой кишки [9], где происходила наибольшая сорбция креатинина и МСМ [15,16,10,24].

Обоснованием применения метода ЭС у беременных с артериальной гипертензией (АГ) мы считали известные сведения о том, что в условиях нарушения функции почек викарным органом по выведению токсических продуктов является ЖКТ. Полученные эффекты ЭС у беременных с АГ объясняли возможностью мембранного извлечения токсичных и балластных веществ из крови в кишечник в условиях повышенной сосудистой проницаемости через естественные мембраны, с дальнейшим их связыванием на энтеросорбентах и выведением естественным путем [5,14,18].

Цель исследования – разработка программы интенсивной терапии с применением метода ЭС и изучение ее эффективности у беременных с АГ.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Метод ЭС был применен у 54 беременных с АГ: низкорениновым вариантом – 8, норморениновым вариантом – 30, высокорениновым вариантом – 16.

Большинство (38 женщин) было в возрасте 20–30 лет, 8 женщин – 31–35 лет, 8 – моложе 20 лет. У 26 женщин срок беременности составлял 20–29 недель, у 28 – 30–35 недель. 27 беременных с АГ были первобеременными и первородящими. 27 женщин имели повторную беременность и повторные роды. У всех был отягощенный соматический, акушерский и гинекологический анамнез.

Контрольную группу составили 54 здоровых

беременных женщин в сроке 20–35 недель беременности.

У беременных унифицированными методами проводили биохимический анализ крови и мочи с определением концентрации креатинина, мочевины, электролитов (натрий, калий) с последующим расчетом показателей парциальных почечных функций [23]. Исследование центральной гемодинамики проводили методом тетраполярной реографии по М.И. Тищенко с последующим расчетом по интегральной (общей) реограмме ударного объема (УО), частоты сердечных сокращений, сердечного индекса (СИ), ударного индекса (УИ), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПС) [12, 24]. Систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) определяли аускультативным методом Короткова, среднединамическое АД — расчетным методом [22]. Для оценки активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли уровень его метаболитов в крови: диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА). О состоянии антиоксидантной системы судили по активности каталазы, супероксиддисмутазы (СОД), общей антиокислительной активности (АОА) липидов, уровню  $\beta$ -токоферола в крови. В плазме крови определяли: ДК, каталазу,  $\beta$ -токоферол, АОА, в цельной крови – СОД, в эритроцитах – МДА [20]. Для определения уровня молекул среднемолекулярной массы (МСМ) в условных единицах оптической плотности применяли скрининговый метод. Рассчитывали следующие коэффициенты: 280/254 – индекс распределения, 238/260 – пептидно-нуклеотидный коэффициент, 238/280 – коэффициент ароматичности. Радиомунологическим методом проводили определение концентрации эстриола, плацентарного лактогена, прогестерона. Для статистической обработки материала использовали IBM PC/AT 386/387 и статистический пакет «Stadia». Исследования проводили до и после лечения.

Лечебный комплекс включал применение метода ЭС на фоне провокационной диареи. Энтеросорбенты (энтеросгель, полисорб, аэросил) применяли в соответствии с инструкцией к препаратам. В качестве слабительных применяли средства, действие которых основано на увеличении кишечного содержимого (сорбит). Курс лечения составлял 14 дней.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка клинической эффективности метода выявила гипотензивный эффект, снижалась потребность в гипотензивных препаратах. АД стабилизировалось. Достигалась обратная динамика



Таблица 1 АГ после лечения

**Динамика парциальных почечных функций у беременных с низкорениновой АГ под влиянием энтеросорбции,  $\bar{X} \pm t$** 

Показатель	Беременные с АГ, n=8		Здоровые беременные, n=54
	до лечения	после лечения	
Относительная плотность мочи	1009,0±2,47	1009,6±1,45	1013,0±1,0
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	213,7±23,2	123,8±12,2 <sup>aa</sup> <sup>bb</sup>	172,5±8,0
Калий мочи, ммоль/л	56,43±3,42 <sup>b</sup>	61,25±3,67	65,69±2,25
Натрий мочи, ммоль/л	108,3±5,1 <sup>bbb</sup>	125,6±1,7 <sup>abbb</sup>	142,6±2,2
МД, мл/мин	5,39±0,45 <sup>b</sup>	2,77±0,33 <sup>aaa</sup> <sup>b</sup>	3,88±0,25
Мочевина мочи, ммоль/л	305,9±16,5 <sup>b</sup>	339,0±3,8 <sup>a</sup>	355,3±8,7
Креатинин мочи, мкмоль/л	3499,7±140,7 <sup>bbb</sup>	4117,3±296,7 <sup>a</sup>	4432,6±163,7
Фильтрационный заряд натрия, ммоль/мин	24,76±1,23	14,48±0,88 <sup>aaa</sup> <sup>bbb</sup>	25,73±1,06
Экскреция натрия, ммоль/мин	0,56±0,03	0,30±0,03 <sup>aaa</sup> <sup>bbb</sup>	0,51±0,02
Реабсорбция натрия, %	97,32±0,45	97,95±0,15	97,67±0,13
Натрий:калий мочи	1,85±0,28	1,99±0,09 <sup>b</sup>	2,31±0,09
Экскреция воды, %	2,62±0,05 <sup>bb</sup>	2,06±0,15 <sup>aa</sup>	2,27±0,11
Реабсорбция воды, %	97,38±0,05 <sup>bb</sup>	97,95±0,12 <sup>aa</sup>	97,73±0,11
Почечный клиренс натрия, мл/мин	4,12±0,28	2,57±0,28 <sup>aa</sup> <sup>bbb</sup>	4,10±0,29
Почечный клиренс калия, мл/мин	66,49±5,61	40,94±2,82 <sup>aa</sup> <sup>bbb</sup>	65,40±2,78
Реакция мочи	5,38±0,18	5,62±0,17	5,46±0,07
Концентрационный коэффициент	39,44±1,40 <sup>b</sup>	49,24±3,48 <sup>abbb</sup>	49,56±2,21

Примечания: <sup>a</sup>, <sup>aa</sup>, <sup>aaa</sup> – достоверное отличие от показателей до лечения, соответственно для  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ . <sup>b</sup>, <sup>bb</sup>, <sup>bbb</sup> – достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ .

развития симптомов интоксикации: улучшались память, сон, аппетит, повышалась работоспособность, исчезали диспептические расстройства. Заметно уменьшались отеки, стабилизировалась или снижалась масса тела. Первый клинический эффект проявлялся к концу третьих суток, значительное улучшение состояния ощущалось беременными к 7 – 8-м суткам. Усугубления клинической симптоматики гестоза не зарегистрировано. Применение энтеросорбентов не сопровождалось осложнениями, побочными или аллергическими реакциями. У всех женщин беременность была пролонгирована.

**Парциальные почечные функции.** У беременных с низкорениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось уменьшение натрия в моче на 24%, калия в моче – на 14%, мочевины в моче – на 14%, креатинина в моче – на 21%, концентрационный коэффициент уменьшался на 20%, в то время как МД был увеличен на 28%, экскреция воды – на 13%, а ее реабсорбция уменьшалась на 0,4% (табл. 1). У беременных с низкорениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось уменьшение концентрации общего белка в плазме на 4% ( $p < 0,001$ ).

Характерным изменением почечного гомеостаза у беременных с низкорениновой АГ под влиянием энтеросорбции являлось уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 42%, МД на 42% (табл.1). Экскретируемая фракция воды уменьшалась на 21%, реабсорбируемая увеличивалась на 0,6%. У беременных с низкорениновой

АГ после лечения уменьшен натрийурез (уменьшение почечного клиренса натрия на 38%), несмотря на то, что абсолютное содержание натрия в моче увеличивалось на 14%. В уменьшении натрийуреза участвовало и снижение фильтрационной фракции натрия на 42% и экскретируемой его фракции на 46%. Почечный клиренс калия уменьшался на 38%. Увеличивались концентрации креатинина в моче на 15%, концентрационный коэффициент – на 20%, концентрация мочевины в моче – на 10%.

У беременных с низкорениновой АГ под влиянием энтеросорбции отмечалось уменьшение концентрации мочевины в плазме на 8% ( $p < 0,05$ ). У беременных с низкорениновой АГ после лечения по сравнению с контролем отмечалось увеличение удельного веса мочи на 0,3%, в то время как отмечалось уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 28%, МД – на 29%, уменьшение натрия в моче на 12%, фильтрационного заряда натрия – на 44%, его экскреции – на 41%, почечный клиренс натрия уменьшался на 37%, отношения натрий: калий в моче – на 14%, почечный клиренс калия уменьшался на 37%, а концентрационный коэффициент – на 0,6% (см. табл. 1).

У беременных с низкорениновой АГ после лечения по сравнению с контролем отмечалось уменьшение креатинина в плазме на 6% ( $p < 0,05$ ).

У беременных с норморениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 69%, МД – на 77%, экскреции воды – на 27%, повышение ее реабсорбции на 0,6%. Концентрация натрия в моче уменьшилась на 25%, почечный клиренс натрия – на 84%, фильтрационный заряд натрия – на 74%, экскреция натрия – на 82%, его реабсорбция повышалась на 1%, отношение натрий: калий в моче уменьшилось на 40%. Уменьшалась концентрация калия в моче на 20%, почечный клиренс калия – на 71%. Отмечалось увеличение мо-



чевины в моче на 5%, креатинина в моче – на 29%, осмолярность мочи увеличивалась на 29%, концентрационный коэффициент – на 25%, реакция мочи была более щелочной, превышая рН на 5% (табл. 2).

У беременных с норморениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось увеличение мочевины в плазме на 9% ( $p<0,05$ ), уменьшение общего белка на 5% ( $p<0,001$ ) натрия на 3% ( $p<0,001$ ) осмолярности на 1% ( $p<0,001$ ).

Характерным изменением гомеостаза у беременных с норморениновой АГ под влиянием энтеросорбции было увеличение скорости клубочковой фильтрации на 36%, МД – на 58%, экскретируемой фракции воды – на 13%, в то время как реабсорбция фракции воды уменьшалась на 0,3% (см. табл. 2).

Улучшалась натрийуретическая функция почек (увеличивался почечный клиренс на 60%, фильтрационный заряд на 41%, экстретируемая его фракция – на 59%, а реабсорбция натрия уменьшалась на 0,2%). Почечный клиренс калия увеличивался на 45%. Уменьшение концентрации креатинина в моче – на 23% и мочевины – на 6%, концентрационного коэффициента – на 14% объяснялось нами выведением его в просвет кишечника с дальнейшим связыванием на сорбенте.

У беременных с норморениновой АГ под влиянием энтеросорбции отмечалось уменьшение концентрации креатинина в плазме на 9% ( $p<0,05$ ), увеличение содержания натрия на 1,4% ( $p<0,05$ ),

что сопровождалось увеличением осмолярности на 1% ( $p<0,01$ ). Очевидно, что внепочечное выведение креатинина, его сорбция на сорбенте обеспечивает снижение креатининемии.

У беременных с норморениновой АГ после лечения по сравнению с контролем отмечалось уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 51%, МД – на 44%, экскреции натрия – на 57%, фильтрационного заряда натрия – на 56%, отношения натрий:калий в моче – на 40%, реабсорбция натрия увеличилась на 0,8%. Экскреция воды уменьшалась на 16%, ее реабсорбция увеличивалась на 0,4%. Концентрация калия в моче увеличивалась на 22%, почечный клиренс калия уменьшался на 47%, а концентрационный коэффициент увеличивался на 13% (см. табл. 2.). У беременных с норморениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение креатинина в плазме на 7% ( $p<0,01$ ), общего белка – на 5%, натрия – на 1% ( $p<0,05$ ), увеличение калия в плазме на 2% ( $p<0,05$ ).

Таким образом, у беременных с норморениновой АГ под влиянием энтеросорбции отмечалось улучшение показателей парциальных почечных функций, прежде всего натрийуреза, диуреза, характеризующих как функцию клубочков, так и функцию канальцев. Очевидно, механизмом действия принятых сорбентов, у беременных норморениновой АГ являлась сорбция уремических метаболитов (креатинина, мочевины), поступающих в просвет кишечника из крови.

У беременных с высокорениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 26%, МД – на 27%, натрия в моче на 38%, отношений натрий:калий в моче – на 30%, почечного клиренса натрия – на 51%, фильтрационного заряда натрия на 65%, реабсорбция натрия увеличивалась на 1%. Отмечалось уменьшение относительной

### Динамика парциальных почечных функций у беременных с норморениновой АГ под влиянием энтеросорбции, $\bar{X} \pm t$

Показатель	Беременные с АГ, n=30		Здоровые беременные, n=54
	до лечения	после лечения	
Относительная плотность мочи	1013,7±0,9	1011,7±1,0	1013,0±1,0
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	54,1±4,4 <sup>bbb</sup>	84,4±6,9 <sup>aaa bbb</sup>	172,5±8,0
Калий мочи, ммоль/л	82,0±2,54 <sup>bbb</sup>	84,10±2,36 <sup>bbb</sup>	65,69±2,25
Натрий мочи, ммоль/л	107,1±2,2 <sup>bbb</sup>	106,0±2,9 <sup>bbb</sup>	142,6±2,2
МД, мл/мин	0,90±0,09 <sup>bbb</sup>	2,15±0,25 <sup>aaa bbb</sup>	3,88±0,25
Мочевина мочи, ммоль/л	375,6±7,7 <sup>b</sup>	354,7±9,2 <sup>a</sup>	355,3±8,7
Креатинин мочи, мкмоль/л	6254,5±233,9 <sup>bbb</sup>	4810,9±199,8 <sup>aaa</sup>	4432,6±163,7
Фильтрационный заряд натрия, ммоль/мин	6,64±0,57 <sup>bbb</sup>	11,33±0,67 <sup>aaa bbb</sup>	25,73±1,06
Экскреция натрия, ммоль/мин	0,09±0,01 <sup>bbb</sup>	0,22±0,03 <sup>aaa bbb</sup>	0,51±0,02
Реабсорбция натрия, %	98,70±0,07 <sup>bbb</sup>	98,46±0,08 <sup>bbb</sup>	97,67±0,13
Натрий:калий мочи	1,39±0,05 <sup>bbb</sup>	1,38±0,07 <sup>bbb</sup>	2,31±0,09
Экскреция воды, %	1,66±0,07 <sup>bbb</sup>	1,90±0,09 <sup>ab</sup>	2,27±0,11
Реабсорбция воды, %	98,34±0,07 <sup>bbb</sup>	98,09±0,10 <sup>ab</sup>	97,73±0,11
Почечный клиренс натрия, мл/мин	0,64±0,06 <sup>bbb</sup>	1,61±0,23 <sup>aaa bbb</sup>	4,10±0,29
Почечный клиренс калия, мл/мин	19,01±2,16 <sup>bbb</sup>	34,56±3,74 <sup>aaa bbb</sup>	65,40±2,78
Реакция мочи	5,73±0,09 <sup>b</sup>	5,52±0,09	5,46±0,07
Концентрационный коэффициент	66,16±4,20 <sup>b</sup>	56,73±2,19 <sup>abbb</sup>	49,56±2,21

Примечания: <sup>a</sup>, <sup>aaa</sup> – достоверное отличие от показателей до лечения, соответственно для  $p<0,05$  и  $p<0,001$ . <sup>b</sup>, <sup>bbb</sup> – достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для  $p<0,05$  и  $p<0,001$ .

Таблица 2



Таблица 3 что местом приложения метода энтеросорбции у беременных с низкорениновой и норморениновой АГ являлись клубочки и канальцы, а у беременных с высокорениновой АГ – канальцы.

Показатель	Беременные с АГ, n=16		Здоровые беременные, n=54
	до лечения	после лечения	
Относительная плотность мочи	1007,9±1,1 <sup>bb</sup>	1010,4±1,3	1013,0±1,0
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	128,4±7,7 <sup>bbb</sup>	111,1±7,9 <sup>bbb</sup>	172,5±8,0
Калий мочи, ммоль/л	66,40±5,17	83,0±3,75 <sup>a bbb</sup>	65,69±2,25
Натрий мочи, ммоль/л	89,0±4,1 <sup>bbb</sup>	104,8±5,1 <sup>a bbb</sup>	142,6±2,2
МД, мл/мин	2,82±0,14 <sup>bbb</sup>	2,66±0,30 <sup>bbb</sup>	3,88±0,25
Мочевина мочи, ммоль/л	341,1±21,0	342,2±8,5	355,3±8,7
Креатинин мочи, мкмоль/л	4069,1±296,4	4229,5±218,1	4432,6±163,7
Фильтрационный заряд натрия, ммоль/мин	17,54±1,05 <sup>bbb</sup>	17,13±1,21 <sup>bbb</sup>	25,73±1,06
Экскреция натрия, ммоль/мин	0,27±0,02	0,25±0,02	0,51±0,02
Реабсорбция натрия, %	98,32±0,19 <sup>bb</sup>	98,36±0,09 <sup>bbb</sup>	97,67±0,13
Натрий:калий мочи	1,61±0,16 <sup>b</sup>	1,20±0,08 <sup>a bbb</sup>	2,31±0,09
Экскреция воды, %	2,32±0,17	2,18±0,11	2,27±0,11
Реабсорбция воды, %	97,68±0,17	97,75±0,11	97,73±0,11
Почечный клиренс натрия, мл/мин	2,0±0,18 <sup>bbb</sup>	1,88±0,17 <sup>bbb</sup>	4,10±0,29
Почечный клиренс калия, мл/мин	49,62±4,37 <sup>bb</sup>	57,71±5,80	65,40±2,78
Реакция мочи	5,94±0,06 <sup>bbb</sup>	5,71±0,11 <sup>ab</sup>	5,46±0,07
Концентрационный коэффициент	47,41±3,95	47,95±2,61	49,56±2,21

Примечания: <sup>a</sup> – достоверное отличие от показателей до лечения,  $p < 0,05$ . <sup>b</sup>, <sup>bb</sup>, <sup>bbb</sup> – достоверное отличие от группы здоровых беременных, соответственно для  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ .

0,5%, почечного клиренса калия – на 24%, увеличение рН на 8% (табл. 3). У беременных с высокорениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось уменьшение креатинина в крови на 6% [ $p < 0,05$ ].

Характерным изменением почечного гомеостаза у беременных с высокорениновой АГ под влиянием энтеросорбции являлось увеличение содержания натрия на 15% и калия на 20% в моче (см. табл.3). Соотношение натрий:калий мочи уменьшалось на 25%, осмолярность мочи увеличивалась на 25%, а рН мочи уменьшался на 4%.

У беременных с высокорениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение скорости клубочковой фильтрации на 36%, МД – на 31%, уменьшение натрия в моче на 26%, почечного клиренса натрия – на 54%, отношения натрий:калий в моче – на 48%, фильтрационного заряда натрия – на 33%. Уровень калия в моче увеличивался на 21%, реабсорбция натрия – на 0,7%, рН мочи – на 4%. У беременных с высокорениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение креатинина в плазме на 7% ( $p < 0,05$ ), общего белка – на 2% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, метод энтеросорбции оказывал нормализующее влияние на парциальные почечные функции, прежде всего на натрийурез, диурез, положительно влияя на различные отделы нефрона у беременных с низкорениновой, норморениновой, высокорениновой АГ. По динамике парциальных почечных функций можно предположить,

беременных с низкорениновым и норморениновым вариантами АГ.

*Центральная гемодинамика.* У беременных с низкорениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось увеличение систолического АД на 20%, МОК – на 19%, уменьшение общего импеданса на 15%. После лечения у беременных с низкорениновой АГ отмечалось снижение АД сист. на 20%, АД ср. – на 17%. У беременных с низкорениновой АГ после лечения по сравнению с контролем отмечалось увеличение ударного объема на 13%, уменьшение общего импеданса на 15%.

У беременных с норморениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось увеличение ОПС на 13%, систолического АД – на 15%, диастолического АД – на 10%, среднединамического АД – на 13%, увеличение общего импеданса на 17%. После лечения у беременных с норморениновой АГ отмечалось уменьшение ОПС на 17%, систолического АД – на 8%, диастолического – на 19%, среднединамического – на 17%, общий импеданс увеличивался на 7%. У беременных с норморениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось урежение ЧСС на 11%, уменьшение общего импеданса на 10%. У беременных с высокорениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось увеличение систолического АД на 12%, диастолического – на 7%, среднединамического – на 11%. У беременных с высокорениновой АГ после лечения отмечалось уменьшение систолического АД на 9%, а средне-



динамического – на 8%. У беременных с высокорениновой АГ после лечения по сравнению с контролем не было различий в показателях центральной гемодинамики. Таким образом, метод энтеросорбции оказывал разнонаправленное влияние на показатели центральной гемодинамики у беременных с разными вариантами АГ. Наиболее выраженными изменения гемодинамических показателей были у беременных с норморениновой и высокорениновой АГ. Анализ показателей центральной гемодинамики до и после лечения и в сравнении с показателями в группе здоровых беременных свидетельствовал о целесообразности проведения метода энтеросорбции у беременных с норморениновым и высокорениновым вариантами АГ.

Стабильные показатели эстриола, плацентарного лактогена, прогестерона свидетельствовали об отсутствии отрицательного действия на плод и гормональную функцию плаценты.

*ПОЛ и антиоксидантная защита.* У беременных с низкорениновой АГ до лечения по сравнению с группой здоровых беременных отмечалось уменьшение  $\alpha$ -токоферола на 26% ( $2,79 \pm 0,04$  мкмоль/л, в контроле –  $3,79 \pm 0,20$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), АОА уменьшалось на 47% ( $34,88 \pm 1,42\%$ , в контроле –  $65,79 \pm 2,27\%$ ,  $p < 0,001$ ), МДА увеличивалось на 53% ( $10,87 \pm 0,44$  мкмоль/г белка, в контроле –  $5,10 \pm 0,23$  мкмоль/г белка,  $p < 0,001$ ), а ДК – на 36% ( $4,65 \pm 0,13$  усл. ед., в контроле –  $2,99 \pm 0,16$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ). После лечения у беременных с низкорениновой АГ отмечалось увеличение  $\alpha$ -токоферола на 58% ( $6,59 \pm 0,23$  мкмоль/л, в контроле  $3,79 \pm 0,20$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), АОА – на 49% ( $34,88 \pm 1,42\%$ , в контроле –  $68,67 \pm 2,86\%$ ,  $p < 0,001$ ), ДК уменьшалось на 39% (до лечения –  $4,65 \pm 0,13$  усл. ед., после лечения –  $2,85 \pm 0,13$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ). У беременных с низкорениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение  $\alpha$ -токоферола на 42% ( $6,59 \pm 0,23$  мкмоль/л, в контроле –  $3,79 \pm 0,20$  мкмоль/л,  $p < 0,001$ ), МДА – на 49% ( $10,05 \pm 0,40$  мкмоль/г белка, в контроле –  $5,10 \pm 0,23$  мкмоль/г белка,  $p < 0,001$ ). У беременных с норморениновой АГ до лечения по сравнению с группой здоровых беременных отмечалось увеличение МДА на 46% ( $9,42 \pm 0,43$  мкмоль/г белка, в контроле –  $5,10 \pm 0,23$  мкмоль/г белка,  $p < 0,001$ ), ДК – на 37% ( $4,74 \pm 0,16$  усл. ед., в контроле –  $2,99 \pm 0,16$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ), СОД уменьшалась на 50% ( $0,033 \pm 0,004$  Е/мг белка, в контроле –  $0,083 \pm 0,005$  Е/мг белка,  $p < 0,04$ ). После лечения отмечалось увеличение каталазы на 20% (до лечения –  $15,85 \pm 0,83$  мкат/л, после лечения –  $19,82 \pm 1,07$  мкат/л,  $p < 0,006$ ), СОД на 60% (до лечения –  $0,033 \pm 0,004$  Е/мг белка, после лече-

ния –  $0,083 \pm 0,005$  Е/мг белка,  $p < 0,001$ ), уменьшались ДК (до лечения –  $4,74 \pm 0,16$  усл. ед., после лечения –  $3,75 \pm 0,22$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ). У беременных с норморениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение каталазы на 25% ( $19,82 \pm 1,07$  мкат/л, в контроле –  $14,87 \pm 1,37$  мкат/л,  $p < 0,006$ ), СОД – на 20% ( $0,083 \pm 0,005$  Е/мг белка, в контроле –  $0,067 \pm 0,005$  Е/мг белка,  $p < 0,001$ ), АОА уменьшение на 8% ( $60,63 \pm 1,91$ , в контроле –  $65,79 \pm 2,07$ ,  $p < 0,05$ ). Отмечалось увеличение МДА на 45% ( $9,28 \pm 0,47$  мкмоль/г белка, в контроле –  $5,10 \pm 0,23$  мкмоль/г белка,  $p < 0,001$ ), ДК – на 20% ( $3,75 \pm 0,22$  усл. ед., в контроле –  $2,99 \pm 0,16$  усл. ед.,  $p < 0,009$ ). У беременных с высокорениновой АГ до лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение МДА на 45% ( $9,29 \pm 1,25$  мкмоль/г белка, в контроле –  $5,10 \pm 0,23$  мкмоль/г белка,  $p < 0,0$ ), ДК на 50% ( $5,95 \pm 0,41$  усл. ед., в контроле –  $2,99 \pm 0,16$  усл. ед.,  $p < 0,005$ ), уменьшение АОА на 21% ( $52,01 \pm 2,63\%$ , в контроле –  $65,79 \pm 2,27\%$ ,  $p < 0,001$ ). После лечения отмечалось увеличение  $\alpha$ -токоферола на 28% (до лечения –  $3,86 \pm 0,36$  мкмоль/л, после лечения –  $5,33 \pm 0,51$  мкмоль/л,  $p < 0,03$ ). После лечения у беременных с высокорениновой АГ по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение  $\alpha$ -токоферола на 29% ( $5,33 \pm 0,51$  мкмоль/л, в контроле –  $3,79 \pm 0,20$  мкмоль/л,  $p < 0,02$ ), уменьшение АОА на 15% ( $56,0 \pm 2,65\%$ , в контроле –  $65,79 \pm 2,27\%$ ,  $p < 0,008$ ), МДА оставалось увеличенным на 45% ( $9,40 \pm 0,74$  мкмоль/г белка, в контроле –  $5,10 \pm 0,23$  мкмоль/г белка,  $p < 0,001$ ), а ДК – на 47% ( $5,61 \pm 0,44$  усл. ед., в контроле –  $2,99 \pm 0,16$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ).

Таким образом, у беременных с АГ под влиянием метода энтеросорбции наблюдалась стимуляция антирадикальной активности со стабилизацией интенсивности ПОЛ. Наиболее высокой активностью антирадикальной защиты была у беременных с высокорениновой и низкорениновой АГ.

*Показатели токсичности крови.* У беременных с низкорениновой АГ до лечения по сравнению с группой здоровых беременных отмечалось уменьшение  $MCM_{254}$  на 27% ( $0,270 \pm 0,008$  усл. ед., в контроле  $0,366 \pm 0,045$  усл. ед.,  $p < 0,04$ ),  $MCM_{260}$  – на 38% ( $0,205 \pm 0,009$  усл. ед., в контроле –  $0,330 \pm 0,030$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ), пептидно-нуклеотидный коэффициент увеличивался на 31% ( $5,72 \pm 0,36$ , в контроле –  $3,97 \pm 0,22$ ,  $p < 0,002$ ), а коэффициент ароматичности – на 54% ( $4,93 \pm 0,20$ , в контроле –  $2,25 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ). После лечения отмечалось уменьшение  $MCM_{238}$  на 30% (до лечения –  $1,15 \pm 0,02$  усл. ед., после лечения –  $0,80 \pm 0,04$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ), пептидно-нуклеотидного коэффициен-



та на 27% (до лечения –  $5,72 \pm 0,36$ , после лечения –  $4,21 \pm 0,03$ ,  $p < 0,004$ ), коэффициента ароматичности на 24% (до лечения –  $4,92 \pm 0,20$ , после лечения –  $3,74 \pm 0,055$ ,  $p < 0,001$ ). У беременных с низкорениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение  $MCM_{238}$  на 26% ( $0,80 \pm 0,04$  усл. ед., в контроле –  $1,09 \pm 0,03$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ),  $MCM_{254}$  – на 41% ( $0,220 \pm 0,026$  усл. ед., в контроле –  $0,366 \pm 0,040$  усл. ед.,  $p < 0,008$ ),  $MCM_{260}$  – на 42% ( $0,19 \pm 0,08$  усл. ед., в контроле –  $0,33 \pm 0,03$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ), коэффициент ароматичности увеличивался на 40% ( $3,74 \pm 0,05$ , в контроле –  $2,25 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ). У беременных с норморениновой АГ до лечения по сравнению с контролем отмечалось увеличение коэффициента ароматичности на 37% ( $3,55 \pm 0,27$ , в контроле –  $2,25 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ). После лечения отмечалось уменьшение  $MCM_{254}$  на 25% (до лечения –  $0,35 \pm 0,03$  усл. ед., после лечения –  $0,26 \pm 0,01$  усл. ед.,  $p < 0,02$ ),  $MCM_{260}$  – на 33% (до лечения –  $0,31 \pm 0,03$  усл. ед., после лечения –  $0,21 \pm 0,01$  усл. ед.,  $p < 0,005$ ). У беременных с норморениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение  $MCM_{254}$  на 28% ( $0,262 \pm 0,008$  усл. ед., в контроле –  $0,366 \pm 0,040$  усл. ед.,  $p < 0,03$ ),  $MCM_{260}$  – на 36% ( $0,21 \pm 0,01$  усл. ед., в контроле –  $0,33 \pm 0,03$  усл. ед.,  $p < 0,001$ ), пептидно-нуклеотидный коэффициент увеличивался на 41% ( $3,80 \pm 0,20$ , в контроле –  $2,25 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ). У беременных с высокорениновой АГ до лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение  $MCM_{260}$  на 21% ( $0,263 \pm 0,023$  усл. ед., в контроле –  $0,332 \pm 0,030$  усл. ед.,  $p < 0,05$ ), индекс распределения уменьшался на 10% ( $0,88 \pm 0,03$ , в контроле –  $0,97 \pm 0,040$   $p < 0,05$ ), а коэффициент ароматичности увеличивался на 36% ( $3,53 \pm 0,16$ , в контроле –  $2,25 \pm 0,02$ ,  $p < 0,001$ ). После лечения увеличивался индекс распределения на 22% (до лечения –  $0,88 \pm 0,03$ , после лечения –  $1,12 \pm 0,10$ ,  $p < 0,04$ ). У беременных с высокорениновой АГ после лечения по сравнению с контрольной группой отмечалось уменьшение  $MCM_{260}$  на 21% ( $0,26 \pm 0,03$  усл. ед., в контроле –  $0,332 \pm 0,030$  усл. ед.,  $p < 0,05$ ), а пептидно-нуклеотидный коэффициент увеличивался на 38% ( $3,64 \pm 0,35$ , в контроле –  $2,25 \pm 0,23$ ,  $p < 0,001$ ). Таким образом, применение метода энтеросорбции у беременных с АГ позволяло снизить уровень МСМ в крови, что свидетельствовало об эффекте детоксикации. Таким образом, курсовая терапия энтеросорбентами являлась эффективным методом консервативного лечения беременных с АГ; динамика клинических характеристик свидетельствовала о значительной эффективности метода энтеросорбции у беременных с АГ.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Метод энтеросорбции оказывал нормализующее влияние на парциальные почечные функции у беременных с низкорениновой, норморениновой, высокорениновой АГ, по-разному влияя на различные отделы нефрона. Так, у беременных с низкорениновым вариантом АГ преимущественным было влияние метода на функцию клубочков и канальцев, с норморениновым вариантом – на функцию клубочков и канальцев, с высокорениновым вариантом – влияние метода на функцию канальцев.

Анализ парциальных почечных функций до и после применения метода энтеросорбции и в сравнении с группой здоровых беременных свидетельствовал о целесообразности применения метода энтеросорбции у беременных с низкорениновым, норморениновым вариантами АГ.

Высокой являлась и клиническая эффективность метода. Так, у беременных с низкорениновой АГ количество операций в родах уменьшалось в 1,2 раза, ремиссия достигалась у 87,5% (в группе сравнения – 76,9%, в контроле – 23,5%), количество самостоятельных родов увеличивалось в 1,2 раза. Срок лечения составил  $11,9 \pm 0,4$  дня (в группе сравнения –  $12,4 \pm 0,3$  дня; в контрольной группе –  $23,8 \pm 0,5$  дня,  $p < 0,001$ ).

У беременных с норморениновой АГ после лечения количество операций в родах уменьшалось в 4 раза, ремиссия достигалась у 96,7% (в группе сравнения – 92,9%, в контроле – 8,6%), количество самостоятельных родов увеличилось в 2 раза, количество тяжелых форм уменьшалось в 2 раза. Срок лечения составил  $11,8 \pm 0,3$  дня (в группе сравнения –  $13,1 \pm 0,4$  дня,  $p < 0,01$ ; в контрольной группе –  $29,4 \pm 0,2$  дня,  $p < 0,001$ ).

У беременных с высокорениновой АГ после лечения ремиссия достигалась у 93,8% (в группе сравнения – 50,0%, в контроле – 51,5%), количество операций в родах уменьшилось в 1,1 раза, количество самостоятельных родов увеличилось в 1,1 раза. Срок лечения составил  $10,9 \pm 0,2$  дня (в группе сравнения –  $11,7 \pm 0,3$  дня,  $p < 0,05$ ; в контрольной группе –  $22,9 \pm 0,4$  дня,  $p < 0,001$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение энтеросорбции у беременных с АГ было патогенетически обоснованным: метод давал возможность положительно воздействовать на гомеостаз, нормализовал гемодинамику, благоприятно влиял на функцию почек, сдерживал прогрессирование азотемии, вызывал эффект детоксикации, снижал активность ПОЛ, активировал антирадикальную защиту. Проведен-



ное исследование свидетельствует также о том, что у беременных с АГ при помощи метода энтеросорбции возможна коррекция поступления в кровь ряда веществ. Кроме прямого сорбционного эффекта, у беременных с АГ развиваются вторично обусловленные гомеостатические реакции.

Метод энтеросорбции обладает рядом преимуществ: физиологичность, техническая простота, высокий клиренс метаболитов, целесообразность применения в тех случаях, когда проведение других методов нежелательно или невозможно. Для проведения энтеросорбции не требуется больших экономических затрат, оборудования или хирургического вмешательства. Метод энтеросорбции прост, доступен, эффективен, безопасен, хорошо переносится беременными. Применение энтеросорбентов возможно как в стационаре, так и в амбулаторных условиях, не сопровождается осложнениями, побочными и аллергическими реакциями, не приводит к нарушению функции ЖКТ.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барсуков Ю.Ф., Петросов А.В., Зайцев С.Л. и др. Устройством для подачи сорбента при энтеросорбции через зонд // *Анестезиология и реаниматология*. – 1994. – №5. С. 57-58.
2. Беляков Н.А. Энтеросорбция. – Л.: Медицина, 1991. – 336 с.
3. Бобров В.А., Карпов П.Ф. Микробиологические нарушения в кишечнике у больных с хронической почечной недостаточностью и синдромом артериальной гипертензии // *Тер. арх.* – 1993. – №6. – С.41-43.
4. Верещагин И.П., Кахно В.Н., Мартынов Б.А., Струков С.Н., Авдеев К.В. Снижение риска осложнения методов детоксикации // *Мат. IV Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов*. – М., 1994. – С. 43.
5. Гуцин И.В., Ханымов М.А., Черныхов В.Г., Ергина Т.П. Параметры токсичности крови при поздних токсикозах беременных // *Анестезиология и реаниматология*. – 1990. – №4. – С.58-60.
6. Земсков В.С., Шор-Чудновский М.Е., Картель Н.Т. О возможном механизме лечебного эффекта энтеросорбции // *Клин. хирургия* – 1988. – №3. – С.61-62.
7. Кабанова Н.В. Ренальные механизмы артериальной гипертензии у беременных // *Нефрология*. – 2001. – Т.5, №4. – С.35-43.
8. Картель Н.Т., Клименко Л.А. Ионнообменные центры синтетических азотсодержащих углеродных сорбентов // *Укр. хим. журнал*. – 1985. – Т.51 – С. 928-933.
9. Керимова Н.Р. Прогнозирование гестоза и возможности его предупреждения на доклинической стадии. // *Автореф. дис... канд. мед. наук*. – Фрунзе, 1990. – 23 с.
10. Костылева М.Г. Влияние протеолиза пищевых белковых антигенов в желудке на их переваривание и всасывание в тонкой кишке // *Автореф. дис... канд. биол. наук*. – М, 1988. – 19 с.
11. Лукичев Б.Г. Панина И.Ю. Выведение уремических токсинов через желудочно-кишечный тракт // *Нефрология*. – 2001. – Т.5, №2. – С.7-12.
12. Попов А.А., Назаров И.П., Мальцева И.А., Попова Е.А. Использование стресс-протекторных препаратов и БЛОК для профилактики осложнений плазмафереза. // *Мат IV Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов*. – М, 1994. – 56-57.
13. Попов А.А., Леуткина Г.С. Значение эфферентных методов в комплексной терапии беременных с нейроэндокринными симптомами и сочетанным гестозом // *Тез. VI конф. Моск. об-ва гемафереза*. – М., 1998. – С. 60.
14. Румянцев А.Г., Касаткин В.Н., Виноградов В.И., Канаева Е.С., Коробка Л.М. Клинико-патогенетическая характеристика эндотоксемии // *Материнство и детство*. – 1992. – №10-11. – С. 11-14.
15. Рябов С.И., Цюра В.И., Лукичев Б.Г., Шостка Г.Д., Козлов В.В. Энтеросорбция при экспериментальной почечной недостаточности // *Урология и нефрология*. – 1990. – № 6. – С. 44-49.
16. Рябов С.И., Цюра В.И., Лукичев Б.Г., Шостка Г.Д., Наточин Ю.В. Уменьшение экспериментальной креатининемии под влиянием энтеросорбента СКН // *Урология и нефрология*. – 1987. – № 2. – С. 49-52.
17. Садчиков Д.В., Мыльцын А.С., Насекин В.А. Осложнения интенсивной терапии с применением эфферентных методов лечения // *Мат. IV Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов*. – М., 1994. – С. 59-60.
18. Смолин И.В., Тезяков Б.С. Определение степени тяжести гестоза с помощью молекул средней массы // *Здравоохранение Казахстана*. – 1991. – № 12. – С. 26-28.
19. Строев Е.А., Макарова В.Г. Практикум по биологической химии. – М., Высшая школа, 1986. – С.108-209.
20. Хрипунова Г.И., Брилли Г.Е., Чеснокова Н.П. Биохимические маркеры тяжести сочетанного ОПГ-гестоза // *Проблемы ОПГ-гестозов*. – Чебоксары, 1996. – С. 99
21. Шатунова Е.П. Метаболические аспекты клинических вариантов ЕРН-гестозов // *Автореф. дис. ... канд. мед. наук*. – Самара, 1993. – 16 с.
22. Шершнева В.Г., Жуковский Л.И., Фринерман Е.А. и др. Клиническая реография. – К., Здоров'я, 1977. – 168 с.
23. Шюк О. Функциональное исследование почек. – Прага, Авиценум, 1975. – 333с.
24. Jones. J., Burnett P. Creatinine metabolism and toxicity // *Kidney Int.* – 1975. – Vol. 7, № 2. – P. 294-298.
25. Young T., Lee S. Gastrointestinal dialysis in the therapy of uremia // *Kidney Int.* – 1978. – Vol. 13, № 8. – P. 185-187.

Поступила в редакцию 23.12.2002 г.



© В.В.Лампатов, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, 2003  
УДК [611.61:577.15].001.5

*В.В. Лампатов, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев*

## ВЛИЯНИЕ ИНДУКТОРА МИКРОСОМАЛЬНЫХ ФЕРМЕНТОВ СМЕШАННОГО ТИПА НА СЕКРЕЦИЮ ОМНИПАКА В ПОЧКАХ КРЫС

*V.V. Lampatov, V.M. Bryukhanov, Ya.F. Zverev*

## EFFECTS OF THE MIXED TYPE INDUCTOR OF MICROSOMAL ENZYMES ON THE OMNIPAQUE SECRETION IN RAT KIDNEYS

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия

### РЕФЕРАТ

В опытах на крысах исследовали влияние метаклорбензгидрилмочевина на секреторный почечный транспорт омнипака (Тмо). Показано, что индуктор смешанного типа существенно снижает максимальную секрецию рентгеноконтрастного вещества. Наблюдавшийся почечный эффект, возможно, связан с усилением метаболизма омнипака в печени, образовавшиеся гидрофильные метаболиты которого хуже секретируются почечными канальцами.

**Ключевые слова:** омнипак, метаклорбензгидрилмочевина, почки, секреторный транспорт.

### ABSTRACT

The influence of metachlorobenzhydrylurea on the renal secretion of omnipaque was investigated in rats. It was shown that the mixed type inductor significantly decreased the maximal secretion of X-ray contrast substance. The observed renal effect appeared to be connected with the activated opaque metabolism in the liver. Formed hydrophilic metabolites of this substance were worse secreted by the renal tubules.

**Key words:** Omnipaque, metachlorobenzhydrylurea, hepatic metabolism, renal secretion.

### ВВЕДЕНИЕ

В детоксикации организма и поддержании его химического гомеостаза существенная роль принадлежит печени. Микросомальные ферменты гепатоцитов, и в частности цитохром Р-450, осуществляют метаболизм ксенобиотиков, защищая таким образом организм от химической агрессии последних.

Предполагается, что метаболиты чужеродных веществ после прохождения через печень, становясь более гидрофильными, легче удаляются почками. Однако это утверждение нельзя считать бесспорным, поскольку наряду с клубочковой фильтрацией наиболее эффективным путем удаления ксенобиотиков является почечная секреция, а гидрофильные соединения секретируются с трудом [2].

Ранее в нашей лаборатории было показано, что фенобарбитал и 3-метилхолантрен, мощные индукторы различных изоформ цитохрома Р-450, снижают секрецию омнипака у крыс [4].

Синтезированный в проблемной лаборатории Томского университета новый индуктор смешанного типа метаклорбензгидрилмочевина (метаклор-БГМ), по данным Р.Р. Ахмеджанова, выраженно стимулирует как изоформу 2В1/2В2 (фенобарбиталовый тип), так и изоформу 1А1/1А2

(3-метилхолантеновый тип) цитохрома Р-450. В то же время упомянутый индуктор оказывает слабое стимулирующее влияние на ферменты второй фазы биотрансформации [1].

Целью настоящей работы явилось изучение секреторного почечного транспорта омнипака в условиях индукции микросомальных ферментов метаклорбензгидрилмочевинной. Актуальность данного исследования заключается в том, что появляется возможность оценить почечный транспорт рентгеноконтрастного вещества в условиях, когда микросомальные ферменты подвергаются воздействию индуктора, сочетающего свойства фенобарбитала и 3-метилхолантрена. Вместе с тем полученные результаты дали возможность предположить, какими изоформами цитохрома осуществляется возможный метаболизм омнипака в печени. Следует учитывать и то, что индукторы смешанного типа, как правило, являются продуктами интенсивно развивающейся промышленности, которые находятся в окружающей человека атмосфере. Это тем более важно, поскольку рентгенологические исследования чаще всего проводятся на фоне повышенной активности микросомальных ферментов, являющейся следствием воздействия на человека продуктов окружающей среды.



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в условиях острого опыта на беспородных крысах обоего пола массой 180 – 220 г. В первой (контрольной) группе, включавшей 8 крыс, определяли почечный транспорт омнипака следующим образом. Под нембуталовым наркозом крыс катетеризировали и со скоростью 0,1 мл/мин начинали внутривенную инфузию физиологического раствора, содержащего омнипак и инулин, оба в концентрации 1%. Для насыщения транспортной системы инфузию продолжали 40 – 50 мин, после чего каждые 10 минут собирали мочу. Забор крови осуществляли из хвостовой вены через 20-минутные интервалы времени.

Во второй серии экспериментов восьми животным на протяжении трех дней внутрь зондом вводили метахлор-БГМ в дозе 100 мг/кг/день. По окончании введения индуктора делали двухдневный перерыв и на третий день ставили опыт с определением почечного транспорта омнипака, как это описано выше.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по инулину, определяя его в моче и плазме резорциновым методом [3]. Рентгеноконтрастное средство омнипак определяли йодометрическим методом. Результаты обрабатывали с использованием критерия Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Из таблицы видно, что в условиях постоянной инфузии концентрация омнипака в плазме контрольных животных колебалась в пределах 20 мг%, что в условиях относительно стабильной скорости фильтрации определяло величину фильтрационного заряда на уровне  $0,26 \pm 0,01$  мкмоль/мин. Экскреция с мочой омнипака при этом составила  $0,73 \pm 0,02$  мкмоль/мин, что дало возможность рассчитать величину его канальцевого секреторного транспорта. Показатель почечной секреции омнипака практически оставался неизменным, несмотря на некоторые колебания его фильтрационной и экскреторной фракций, что позволяет говорить о достижении максимального секреторного транспорта на уровне  $0,47 \pm 0,01$  мкмоль/мин.

Применение мета-хлор-бензгидрилмочевины вызывало достоверное снижение максимального транспорта до  $0,39 \pm 0,02$  мкмоль/мин. При этом не отмечалось сколько нибудь значимых изменений диуреза в сравнении с интактными животными. Скорость клубочковой фильтрации и плазменная концентрация омнипака также оставались стабильными.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что метахлорбензгидрилмочевина существенно снижает секреторный транспорт омнипака. Эти данные согласуются с ранее полученными, в которых другие индукторы (фенобарбитал и 3-метилхолантрен) достоверно снижали максимальный транспорт омнипака.

Давно известно, что повышение под влиянием индукторов активности микросомальных ферментов приводит к усилению метаболизма попавших в организм веществ. В результате происходят существенные изменения структуры вещества, чаще всего обусловленные присоединением остатков глюкуроновой кислоты. Образованный конъюгат становится более гидрофильным. Важно отметить, что для рентгеноконтрастных веществ образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой является наиболее вероятным путем метаболизма [5].

Глюкурониды, как известно, являются более гидрофильными соединениями, чем исходное вещество, попадающее в печень, а значит, труднее секреторируются почечными канальцами, так как выход секреторируемых веществ из клетки в просвет канальца через апикальную мембрану у млекопитающих является пассивным процессом.

По всей вероятности, в наших опытах снижение максимального канальцевого транспорта омнипака было следствием его метаболизма в печени под действием метахлорбензгидрилмочевины с образованием гидрофильных глюкуронидов, почечная секреция которых существенно затруднена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Примененный нами индуктор смешанного типа снижал секреторный транспорт омнипака. Полу-

### Влияние метахлорбензгидрилмочевины на почечный транспорт омнипака у крыс

Вид действия	Показатели						
	диурез мл/мин	СКФ мл/мин	P мг%	U мг%	Po мкмоль/мин	Uo мкмоль/мин	Tmo мкмоль/мин
Контроль (n = 8)	$0,11 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,01$	$19,9 \pm 1,53$	$574,4 \pm 18,5$	$0,26 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,01$
Мета-хлор- БГМ (n = 8)	$0,099 \pm 0,0005$ P < 0,5	$1,16 \pm 0,048$ P < 0,5	$22,3 \pm 2,86$ P < 0,5	$623,5 \pm 30,5$ P < 0,5	$0,33 \pm 0,02^*$ P < 0,5	$0,72 \pm 0,03$ P < 0,5	$0,39 \pm 0,02^*$ P < 0,5

Примечания: СКФ – скорость клубочковой фильтрации, P – концентрация омнипака в плазме, Tmo – максимальная секреция омнипака, U – концентрация омнипака в моче, Uo – экскретируемая фракция омнипака, Po – фильтрационная фракция омнипака. Звездочками помечены достоверные отличия.



ченные данные, вероятно, можно объяснить тем, что биотрансформация этого рентгеноконтрастного вещества осуществляется изоформами цитохрома, которые выражено стимулируются метаклор-БГМ, а именно P-450 2B1/2B2 и P-450 1A1/1A2. Однако несмотря на существенное снижение максимального транспорта, этот показатель несколько выше полученного нами ранее в опытах с фенобарбиталом [4]. Вероятно, это обусловлено тем, что омнипак метаболизируется не только с участием цитохрома, но и с участием ферментов 2-й фазы, которые выполняют основную роль в образовании конъюгатов с глюкуроновой кислотой. А метаклор-БГМ оказывает слабое влияние на ферменты 2-й фазы метаболизма. Вместе с тем полученное снижение секреторного транспорта омнипака на фоне индукции свидетельствует о том, что образовавшиеся в печени конъюгаты омнипака, в силу своей большей гидрофильности, труднее секреторируются почечными канальцами.

Таким образом, в процессе удаления чужеродных веществ из организма прослеживается вероятная связь почек и печени. Попавшие в организм субстраты, являясь для него чужеродными, неизбежно метаболизируются в печени, причем в условиях индукции метаболизм ксенобиотиков повышается. Образовавшиеся метаболиты чаще всего являются гидрофильными. Учитывая, что

проникновение таких веществ через апикальную мембрану в просвет почечного канальца на последнем этапе секреции затруднено, можно предположить, что это приводит к снижению секреторного транспорта и возрастанию содержания вещества в плазме крови и в почечной ткани. Данное обстоятельство следует иметь в виду при применении рентгеноконтрастных средств, учитывая, что рентгенологические исследования часто проводятся лицам с измененной активностью микросомальных ферментов. Последнее обстоятельство способно изменять кинетику контрастных средств и может обусловить развитие побочных эффектов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ахмеджанов Р.Р. Средства регуляции ферментативных систем детоксикации среди ациклических и гетероциклических азотсодержащих соединений. – Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук. – Томск, 2001. – 43 с.
2. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке. – Л.: Наука, 1979. – 156 с.
3. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул, 1972. – 199 с.
4. Лампатов В.В. Влияние фенобарбитала на секрецию омнипака в почках крыс // Нефрология. – 2001. Т. 5, № 3. – С. 105.
5. Jacobsen P.B., Larsen A., Konarboland R., Skotland T. Biotrasformation of nonionic X-Ray contrast agents in vivo and in vitro // Drug Metab. Dispos. – 1999. Vol.10. – P.1205-1213.

Поступила в редакцию 11.02.2002 г.



© Т.А.Барабанова, Н.Н.Петрищев, А.В.Смирнов, 2003  
УДК [616.61-008.64.001.5:615.849.19]:612.172

*Т.А. Барабанова, Н.Н. Петрищев, А.В. Смирнов*

## ВЛИЯНИЕ ИЗЛУЧЕНИЯ He-Ne-ЛАЗЕРА НА МЕХАНИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*T.A.Barabanova, N.N.Petrishchev, A.V.Smirnov*

## EFFECTS OF HE-NE-LASER ON MECHANICAL ACTIVITY OF THE MYOCARDIUM IN RATS WITH EXPERIMENTAL RENAL FAILURE

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

### РЕФЕРАТ

Миокард крыс с экспериментальной ХПН (хирургическая модель, мочевины сыворотки –  $14.9 \pm 1.2$  ммоль/л) характеризуется снижением силы изометрического сокращения и скорости расслабления. Низкоинтенсивное лазерное облучение миокарда (длина волны 632.8 нм, плотность потока мощности 15 мВт/см<sup>2</sup>) вызывает увеличение максимальной силы изометрического сокращения миокарда уживотных с экспериментальной ХПН в период облучения и в пострадиационный период. Суммарный эффект действия и последствие излучения He-Ne-лазера на миокард крыс с уремией приводит к восстановлению амплитуды сокращений до уровня величин, характерных для контрольных (ложнооперированных) животных. Скорость изометрического сокращения также увеличивается. В физиологическом режиме механических нагрузок отмечается увеличение сократимости под влиянием красного лазера при всех конечностолических длинах и увеличение относительной скорости расслабления при любой фиксированной длине. Облучение лазерным светом миокарда уремиических крыс вызывает восстановление сглаженных ритмоинотропных явлений.

**Ключевые слова:** миокард, экспериментальная хроническая почечная недостаточность (ХПН), He-Ne-лазер, механическая активность.

### ABSTRACT

The myocardium of rats with experimental chronic renal failure (CRF) (surgical model, UR -  $14.9 \pm 1.2$  mmol/l) is characterized by a reduced intensity of isometric contraction and relaxation rate. The low-intensity laser irradiation of the myocardium (wave length 632.8 nm, power flow density 15 mWt/cm<sup>2</sup>) causes an increase of the maximum force of isometric contraction of the myocardium in animals with experimental CRF during the period of irradiation and in the postirradiation period. The total effect and of the action and aftereffect of He-Ne laser radiation on the myocardium of rats with uremia results in the reestablishment of the contraction amplitude up to the values characteristic of the control (sham-operated) animals. The isometric contraction rate also increases. During the physiological regimen of mechanical load the contractability was found to increase under the influence of red laser with all end-systolic lengths, and the relative relaxation rate increased with any fixed length. Irradiation of the uremic rats myocardium with laser light results in the reestablishment of smoothed rhythm-inotropic phenomena.

**Key words:** myocardium, experimental chronic renal failure, He-Ne-laser, mechanical activity.

### ВВЕДЕНИЕ

В ранее опубликованной работе [1] было показано, что излучение He-Ne-лазера (длина волны 632,8 нм, плотность потока мощности 15 мВт/см<sup>2</sup>) оказывает регулирующее влияние на механическую активность миокарда интактных крыс – повышает сократимость и скорость расслабления.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) на механическую активность миокарда крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью (ХПН). При формировании экспериментальной ХПН у крыс наблюдается два периода изменений функционального состояния миокарда. Первый характеризуется компенсаторной гиперактивностью ряда тканей в ре-

зультате увеличения проницаемости клеточной мембраны для Ca<sup>2+</sup>. Амплитуда сокращений миокарда у крыс в этот период (ХПН-I) повышалась в 2 – 2,5 раза [2,3].

В период формирования ХПН-II амплитуда сокращений миокарда снижается на 50 – 60% по сравнению с контрольными (ложнооперированными) животными. В миокарде крыс с ХПН отсутствуют лестница Бюджича и постстимуляционная потенциация (ПСП) [2,3]. Эти особенности сократительной активности миокарда крыс с развивающейся ХПН-II обусловлены нарушением клеточного метаболизма Ca<sup>2+</sup>, активацией фосфолипаз, деградацией фосфолипидов мембран, увеличением микросомальной активности, снижением энергетических запасов и ростом перикисного окисления липидов (ПОЛ) [4,5].



Учитывая роль He-Ne-лазера как фактора, восстанавливающего избирательную проницаемость клеточных мембран, мы исследовали влияние лазерного излучения на поврежденный миокард крыс с экспериментальной ХПН.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались самцы крыс линии Вистар массой 220 – 240 г питомника в Колтушах следующих групп: 1) контрольные животные – ложнооперированные крысы; 2) крысы с резекцией 5/6 почечной ткани – хирургическая модель ХПН.

Механическую активность миокарда исследовали по методике, описанной ранее [2]. После быстрого иссечения препараты сердечной мышцы помещали в ванночку с физиологическим раствором стандартного состава (рН 7.0-7.2, Т- 28°C). Стимуляцию проводили через широкие платиновые электроды, расположенные вдоль мышцы, сверхпороговыми импульсами (длительность межимпульсного интервала – 3,0 с). На концы папиллярной мышцы накладывали лигатуры, образующие петли. Один конец мышцы прикрепляли к датчику силы, а другой – к рычагу прецизионного эргометра, с помощью которого осуществляли нагрузку. В режиме с физиологической последовательностью нагрузок одновременно регистрировали изменение длины и силы. В этом режиме мышца вначале сокращалась изометрически до тех пор, пока сила не становилась равной заданному грузу. Затем она укорачивалась под переменной нагрузкой, пропорциональной изменению длины и скорости ее изменения (ауксотоническое укорочение). После достижения конечносистолической длины (L<sub>кс</sub>) мышца изометрически расслаблялась до уровня предварительной нагрузки, а затем растягивалась по линейному закону.

При регистрации сокращений в изометрическом режиме в качестве измеряемых параметров служили: максимум силы изометрических сокращений (P<sub>0</sub>) и характерное время расслабления изометрического сокращения до 30% от его максимальной амплитуды (t<sub>30</sub>), характеризующее скорость изометрического расслабления.

Для более полной оценки сократимости миокарда, а также его способности к расслаблению использовали описанный выше физиологический режим. Мерой механической функции миокарда является связь между конечносистолической длиной (L<sub>кс</sub>) и конечносистолической силой (P<sub>кс</sub>), а также связь L<sub>кс</sub> и t<sub>30</sub>, где t<sub>30</sub> – характерное время расслабления изолированного миокарда в фазе изометрического расслабления.

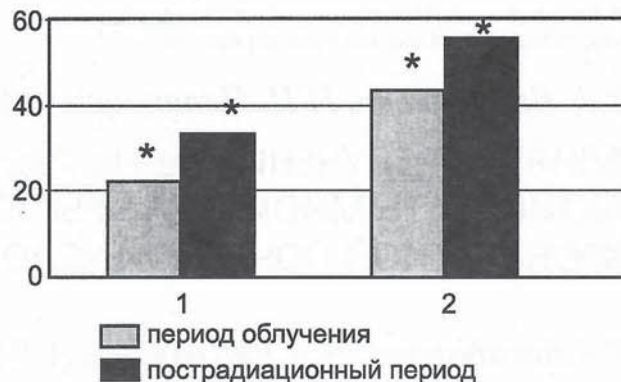


Рис. 1. Влияние лазерного облучения на силу изометрических сокращений папиллярной мышцы миокарда крыс с экспериментальной ХПН, в % к исходному уровню. 1 – 5-минутное действие лазера на миокард контрольных крыс. 2 – 5-минутное действие лазера на миокард крыс с экспериментальной ХПН. \* – p<0,01.

В качестве источника лазерного излучения использован аппарат «Шатл-1» (He-Ne, длина волны 632,6 нм, плотность потока мощности 15 мВт/см<sup>2</sup> экспозиция 5 мин); исследование механической активности миокарда проводилось в процессе облучения и продолжалось в течение 10-минутного пострадиационного периода.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице приведены биохимические показатели крови и мочи через месяц после второго этапа операции. У подопытных крыс, по сравнению с ложнооперированными, наблюдалось достоверное увеличение концентрации мочевины, креатинина, щелочной фосфатазы в сыворотке, а также протеинурия. Эти изменения соответствуют ХПН-II у крыс [6].

*Механическая активность миокарда контрольных (ложнооперированных) крыс при лазерном облучении. Изометрический режим.* При действии на миокард НИЛИ в течение 5 минут наблюдалось увеличение максимальной силы сокращения (P<sub>0</sub>) в среднем на 20 – 25% по сравнению с

### Биохимические параметры крови и мочи крыс после нефрэктомии

Параметр	Группы животных	
	ложнооперированные, n = 10	нефрэктомия (1 месяц), n = 15
<b>СЫВОРОТКА КРОВИ</b>		
Мочевина, ммоль/л	8,1 ± 0,6	14,9 ± 1,2 **
Креатинин, мкмоль/л	77,7 ± 12,8	129,3 ± 42,6 **
Белок, г/л	64,3 ± 4,9	56,6 ± 9,3
Щелочная фосфатаза, У/л	488,3 ± 91,0	703,6 ± 86,6 **
Кальций общий, ммоль/л	2,7 ± 0,2	2,8 ± 0,1
<b>МОЧА</b>		
Суточный диурез, мл	7,0 ± 1,5	11,9 ± 3,7 **
Белок, г/л	0,29 ± 0,13	0,89 ± 0,30 **

Различия достоверны по сравнению с контролем: \*\* - p < 0,01.



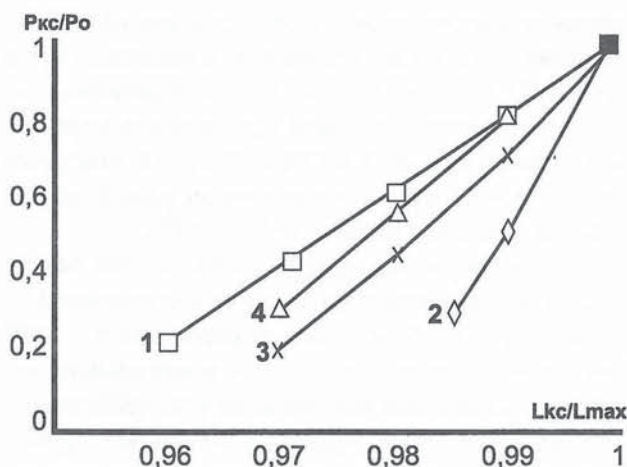


Рис. 2. Влияние лазерного облучения на связь длина-сила в миокарде крыс с экспериментальной ХПН: 1 – контрольный опыт; 2 – крысы с экспериментальной ХПН; 3 – 5-минутное действие лазера; 4 – 5-минутный пострадиационный период.

исходными значениями. Одновременно с ростом силы сокращения регистрировалось незначительное уменьшение характерного времени расслабления  $t_{30}$ , т.е. увеличение относительной скорости расслабления в среднем на 10 – 15 %. При пятиминутном облучении миокарда регистрировался пострадиационный эффект, который превышал выраженность непосредственного действия лазерного облучения (рис.1). Пострадиационный эффект – увеличение максимальной силы сокращений на 5-й минуте последствия – составлял в среднем 25 – 30 %. Наибольший пострадиационный эффект наблюдался на 10-й минуте после пятиминутного облучения. Увеличение максимальной силы сокращения ( $P_0$ ) составило 30 – 35% по сравнению с исходным уровнем. При этом не наблюдалось достоверных изменений скорости изометрического расслабления.

Таким образом, лазерное облучение миокарда ложнооперированных крыс, как и миокарда интактных животных [1], сопровождалось ростом максимальной силы изометрического сокращения ( $P_0$ ) и в период облучения, и в пострадиационный период.

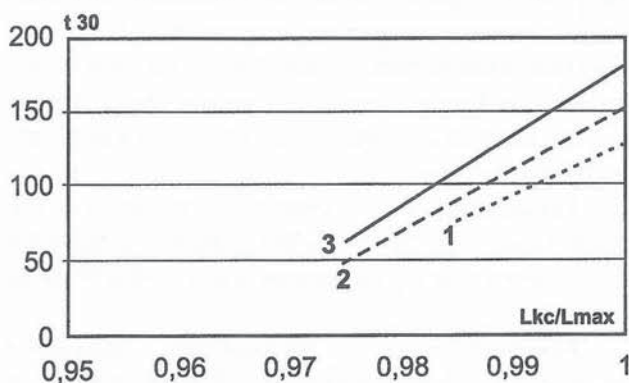


Рис. 3. Влияние лазерного облучения на характерное время расслабления в миокарде крыс с экспериментальной ХПН: 1 – крысы с экспериментальной ХПН; 2 – 5-минутное действие лазера; 3 – 5-минутный пострадиационный период.

**Физиологический режим.** Исследование механической функции миокарда контрольных животных при лазерном облучении в физиологическом режиме механических нагрузок предоставило дополнительные сведения. На рис.2 приведены нормированные связи – конечносистолическая длина – конечносистолическая сила ( $L_{kc} - P_{kc}$ ) для препаратов миокарда крысы до лазерного облучения, на 5-й минуте облучения и 10-й минуте последствия облучения.

При нормировке по оси ординат откладывали значения конечносистолического груза относительно максимальной силы сокращения, развиваемой в изометрическом режиме. Точно так же по оси абсцисс откладывали значение конечносистолической длины по отношению к этой длине в изометрическом режиме. В результате имелась возможность оценить угол наклона связи  $L_{kc} - P_{kc}$  в указанных координатах. Поскольку тангенс угла наклона нормированной связи  $L_{kc} - P_{kc}$  отражает сократимость миокарда [7], по изменению этого параметра можно оценить влияние лазерного облучения на сократимость миокарда. Так, из рис.1 видно, что на 5-й мин облучения тангенс угла наклона связи  $L_{kc} - P_{kc}$  увеличивается на 20% по сравнению с контролем, что свидетельствует об увеличении сократимости. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления  $t_{30}$  ( $L_{kc} - t_{30}$ ) было показано, что увеличению сократимости миокарда при облучении красным лазерным светом при всех конечносистолических длинах сопутствует уменьшение параметра  $t_{30}$ , то есть увеличение относительной скорости изометрического расслабления при больших конечносистолических длинах и увеличение параметра  $t_{30}$ , то есть замедление релаксации при меньших  $L_{kc}$  (рис.3).

Пострадиационный эффект пятиминутного облучения красным лазерным светом выражался в увеличении тангенса угла наклона связи  $L_{kc} - P_{kc}$  на 15% по сравнению с контролем. Поскольку угол наклона нормированной связи  $L_{kc} - P_{kc}$  отражает сократимость миокарда, можно говорить об увеличении сократимости миокарда при лазерном облучении (632,8 нм) при всех фиксированных длинах. Однако выраженность эффекта в период последствия несколько ниже эффекта облучения. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления  $t_{30}$  ( $L_{kc} - t_{30}$ ) не наблюдалось достоверных изменений параметра  $t_{30}$  по сравнению с пятиминутным действием красного лазера (см. рис.2). Пострадиационный эффект действия лазерного облучения на 5-й и 10-й минутах облучения был одинаковым.

Таким образом, при исследовании действия He-Ne-лазера на механическую активность миокар-



да в физиологическом режиме нагружения получены дополнительные сведения: увеличение сократимости миокарда под действием облучения сопровождается увеличением относительной скорости изометрического расслабления при больших конечносистолических длинах и замедлением релаксации при меньших  $L_{кс}$ . Однонаправленные сдвиги регистрировались на миокарде интактных крыс [1].

*Механическая активность миокарда крыс с экспериментальной ХПН.* При изучении механической функции миокарда крыс с ХПН в *изометрическом режиме* было показано, что у крыс исследованной группы амплитуда изометрических сокращений уменьшается в среднем на  $50 \pm 6,6\%$ . Характерное время расслабления  $t_{30}$  значительно увеличивается (на  $60 \pm 3,4\%$ ). Таким образом, при развитии экспериментальной ХПН в миокарде крыс наблюдается уменьшение как силы изометрического сокращения, так и относительной скорости изометрического расслабления.

При исследовании механической функции препаратов миокарда крыс в *физиологическом режиме* наблюдается резкое уменьшение тангенса угла наклона нормированной связи конечно-систолическая длина – конечно-систолическая сила ( $L_{кс} - P_{кс}$ ) на  $60 \pm 4,7\%$  по сравнению с контролем. Поскольку угол наклона нормированной связи  $L_{кс} - P_{кс}$  отражает сократимость миокарда, можно говорить о значительном снижении сократимости миокарда крыс данной группы. При изучении связи конечно-систолическая длина – характерное время расслабления ( $L_{кс} - t_{30}$ ) было показано, что уменьшению сократимости миокарда у крыс с ХПН сопутствует замедление релаксации.

Таким образом, развитие ХПН (при мочеvine крови  $14,9 \pm 1,2$  ммоль/л) сопровождалось снижением силы сокращения и скорости расслабления как в изометрическом, так и в физиологическом режиме нагружения.

*Механическая активность миокарда крыс с ХПН при лазерном облучении. Изометрический режим.* На папиллярных мышцах крыс с ХПН при облучении миокарда в течение 5 мин наблюдалось увеличение максимальной силы сокращения ( $P_0$ ) в среднем на  $43 \pm 2,3\%$  от исходного уровня, сопровождающееся уменьшением характерного времени расслабления  $t_{30}$ , т.е. увеличением относительной скорости расслабления на  $24 \pm 5,3\%$ . При пятиминутном лазерном облучении миокарда крыс с ХПН отмечается наличие пострадиационного эффекта. Наибольший пострадиационный эффект наблюдался через 5 мин после прекращения облучения. Уве-

личение максимальной силы сокращения ( $P_0$ ) составило  $55 \pm 1,8\%$  по сравнению с исходным уровнем. При этом наблюдалось значительное увеличение относительной скорости изометрического расслабления ( $30 \pm 3,6\%$ ). Через 10 мин после прекращения облучения увеличение максимальной силы сокращения составило  $50,5 \pm 4,2\%$ .

Таким образом, наряду с увеличением максимальной силы изометрического сокращения ( $P_0$ ) при лазерном облучении миокарда крыс с ХПН регистрируется так же, как и у контрольных животных, отчетливо выраженное последствие – пострадиационный эффект. Суммарный эффект действия и последствия лазерного облучения миокарда крыс с ХПН приводит к восстановлению амплитуды сокращения до величин, характерных для контрольных животных.

*Физиологический режим.* Исследование механической функции миокарда крыс с ХПН при лазерном облучении в физиологическом режиме механических нагрузок показало, что на 5-й минуте действия лазера тангенс угла наклона связи  $L_{кс} - P_{кс}$  увеличивается на  $40 \pm 3$ , по сравнению с исходным уровнем, что свидетельствует об увеличении сократимости миокарда крыс с экспериментальной ХПН под влиянием облучения. При изучении связи конечно-систолическая длина – характерное время расслабления  $t_{30}$  ( $L_{кс} - t_{30}$ ) было показано, что увеличению сократимости миокарда при лазерном облучении при всех конечносистолических длинах ( $L_{кс}$ ) сопутствует уменьшение параметра  $t_{30}$ , т.е. увеличение относительной скорости изометрического расслабления при любой фиксированной  $L_{кс}$  (см. рис.3).

У крыс данной группы в физиологическом режиме наблюдался ярко выраженный пострадиационный эффект пятиминутного облучения на 5-й минуте последствия, который составлял  $35 \pm 5,0\%$  по сравнению с эффектом действия лазера. Суммарный эффект облучения составлял в этот период  $75 \pm 6,8\%$ . Увеличению сократимости миокарда сопутствовало ускорение релаксации при всех конечносистолических длинах (рис.). На 10-й минуте последствия сохранялся полученный эффект без дальнейших достоверных изменений исследуемых параметров.

Таким образом, облучение He-Ne-лазером миокарда крыс с ХПН ( $u_r = 14,9 \pm 1,2$  ммоль/л) приводило к значительному восстановлению сократимости миокарда.

*Ритмоинотропные отношения в миокарде крыс с экспериментальной ХПН при лазерном облучении.* При исследовании связи частота – сила поступали следующим образом. Препарат



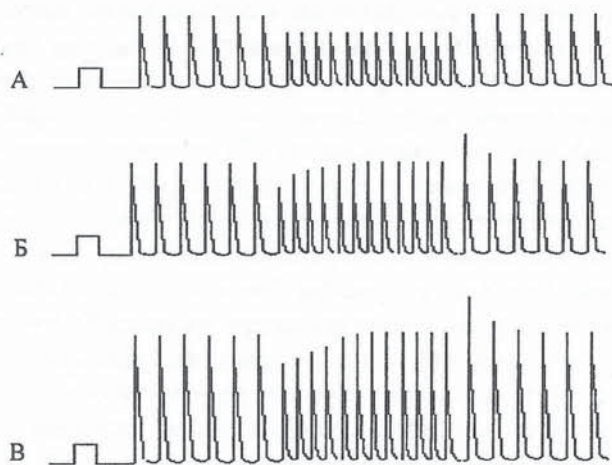


Рис. 4. Переходные процессы при изменении частоты стимуляции в миокарде крыс с экспериментальной ХПН. Калибровка 100 мВ. А – крыса с экспериментальной ХПН; Б – 5-минутное действие лазера; В – 5-минутный пострадиационный период.

«вработывался» при базовом интервале между стимулами 3 секунды в течение 30 минут. После достижения стационарной амплитуды сокращений с базового периода стимуляции переключали стимулятор на новый период стимуляции (1 с) и записывали переходный процесс сокращений, т.е. динамику величин сокращений до достижения нового стационарного уровня. После установления стационарного уровня сокращений при новом периоде сокращений ступенчато переключали стимулятор на базовый ритм и вновь записывали переходный период. Таким образом, осуществляли следующую программу изменения межимпульсного интервала: 3 с – 1 с – 3 с.

Рис. 4, А иллюстрирует изменение силы сокращений препаратов миокарда крыс с экспериментальной ХПН при переходе от стимуляции с межимпульсным интервалом 3,0 с к стимуляции с межимпульсным интервалом 1,0 с. На рис.4, А показан переходный процесс до лазерного облучения. При переходе с базового периода стимуляции на период стимуляции с интервалом 1,0 с не наблюдается выраженной лестницы Боудича: величина стационарной амплитуды сокращений при высокой частоте стимуляции падает. Рост диастолического тонуса отсутствует. При переходе с высокой частоты стимуляции при межимпульсном интервале 1,0 с на базовую частоту, когда интервал равен 3,0 с, первое сокращение на базовой частоте не изменялось по сравнению с величиной сокращения на базовой частоте до изменения периода стимуляции. Разность между величиной первого сокращения после перехода с высокой частоты на базовую и стационарной величиной сокращения на базовой частоте отсутствует.

На рис. 4, Б представлен переходный процесс, наблюдающийся на 5-й минуте облучения препарата миокарда крыс. При увеличении частоты стимуляции сила сокращения вначале падает, а затем растет, однако стационарные сокращения при высокой частоте стимуляции не превосходят величину сокращений при базовой частоте. Переходный процесс с хорошо выраженной лестницей Боудича быстрый, его крутизна достаточно большая, требуется всего 8 – 10 сокращений, чтобы достичь стационарного уровня, не наблюдается рост диастолического напряжения. При переходе с высокой частоты стимуляции при межимпульсном интервале 1,0 с на базовую частоту, когда интервал равен 3,0 с, наблюдалась хорошо выраженная постстимуляционная потенциация (ПСП). Разность между величиной первого сокращения после перехода с высокой частоты на базовую и стационарной величиной сокращения на базовой частоте составляет  $34 \pm 1,3\%$ .

На рис.4, В представлен переходный процесс, регистрируемый на 5 минуте последствия при пятиминутном облучении препарата. При переходе с базового периода стимуляции на период стимуляции с интервалом 1,0 с наблюдается снижение силы сокращений, затем ее увеличение. Однако стационарные сокращения при высокой частоте стимуляции не превосходят их величину при базовой частоте. Крутизна переходного процесса большая, требуется всего 8 – 10 сокращений до достижения нового стационарного уровня. Переходный процесс с хорошо выраженной лестницей Боудича и постстимуляционной потенциацией. Первое сокращение на базовой частоте после перехода с высокой частоты увеличивается по сравнению с величиной сокращения на базовой частоте до изменения периода стимуляции на  $30 \pm 2,1\%$ . На 10-й минуте последствия пятиминутного облучения дополнительных изменений не наблюдалось – сохранялся полученный эффект.

Таким образом, полученные результаты показывают, что облучение He-Ne-лазером в течение 5 мин и последствие пятиминутного облучения приводит к нормализации связи частота-сила в миокарде крыс с экспериментальной ХПН, восстановлению сплаженной частотной зависимости силы сокращений, регистрируемой до действия облучения.

*Действие лазерного облучения на потенциацию покоем.* В миокарде крыс с экспериментальной ХПН после трехминутного периода покоя амплитуда первого сокращения составила  $146 \pm 5,0\%$  (рис. 5). Таким образом, у крыс данной группы наблюдается ярко выраженная потенциация покоем.



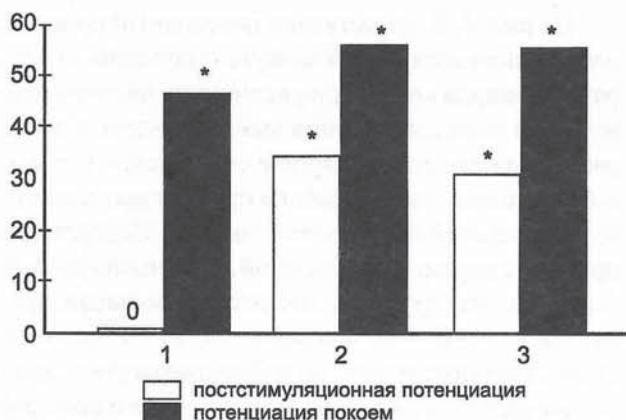


Рис. 5. Влияние лазерного облучения на постстимуляционную потенциацию и потенциацию покоем папиллярной мышцы миокарда крыс с экспериментальной ХПН: 1 – миокард крыс с экспериментальной ХПН; 2 – 5-минутное действие лазера; 3 – 10-минутный пострадиационный период; \* –  $p < 0,01$ .

При действии лазера в течение 5 мин, после трехминутного прекращения стимуляции амплитуда первого сокращения составила  $155 \pm 2,8\%$ . Потенциация покоем, наблюдаемая при 5 и 10 минутного последствия пятиминутного облучения, практически не изменялась по сравнению с приростом амплитуды сокращения после периода покоя при пятиминутном облучении.

Таким образом, облучение лазерным светом в течение 5 минут и его 10 минутное последствие не вызвало достоверных изменений прироста амплитуды сокращения после периода покоя по сравнению с исходным уровнем.

Полученные результаты показывают, что сглаженные ритмоинотропные явления (связь частота – сила, ПСП) в миокарде крыс с экспериментальной ХПН восстанавливаются до нормальных после лазерного облучения.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе влияние НИЛИ на механическую функцию миокарда крыс с экспериментальной ХПН исследовалось не только в изометрическом, но и в физиологическом режимах механических нагрузок, при этом оценивали как процесс сокращения сердечной мышцы до и после действия облучения лазером, так и процесс расслабления, а также изменения ритмоинотропных отношений в миокарде крыс данной группы.

Результаты исследований свидетельствуют о влиянии НИЛИ (632,8 нм) на уровень и кинетику внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах крыс с ХПН. На это косвенно указывают характерные изменения тангенса угла наклона нормированной связи  $L_{кс} - P_{кс}$ . При лазерном облучении регистрируется выраженный положительный инотропный эффект. Установлено, что между параметрами со-

кращения и расслабления в определенных ситуациях имеется тесная корреляция. Поскольку при облучении миокарда имеет место выраженный инотропный эффект, можно полагать, что по крайней мере частично влияние облучения на расслабление опосредуется через изменение силы сокращений. В данном контексте появляется задача выделения чисто расслабляющего (лузитропного) эффекта облучения. Это можно реализовать путем изучения влияния лазера на расслабление в строго контролируемых механических условиях, т.е. при фиксированных значениях длины и нагрузки. Для разделения инотропного и лузитропного влияния лазерного облучения препарата миокарда использовали режим с физиологической последовательностью нагрузок, который позволил учесть влияние механических переменных. Было показано, что увеличению сократимости миокарда при пятиминутном облучении при всех конечносистолических длинах ( $L_{кс}$ ) сопутствует увеличение относительной скорости изометрического расслабления также при любой фиксированной  $L_{кс}$  (см. рис.2).

Рост силы сокращений и ускорение релаксации миокарда крыс с экспериментальной ХПН с относительно высоким уровнем мочевины под влиянием лазерного излучения, как и сохранение нормальной ритмоинотропии, возможно только в результате восстановления метаболизма кальция в кардиомиоцитах. Результаты исследования свидетельствуют о восстанавливающем действии облучения He-Ne-лазером на миокард крыс с ХПН в условиях нарушения избирательной проницаемости клеточной мембраны, мембран саркоплазматического ретикулума и  $Ca^{2+}$ -обменивающих энергетически зависимых систем кардиомиоцитов, вызванных перегрузкой  $Ca^{2+}$  и активацией ПОЛ.

Восстанавливающее действие НИЛИ с длиной волны 632,8 нм на сократимость кардиомиоцитов обусловлено его влиянием на транспорт потенциалобразующих ионов клеточной мембраны: уменьшается ток  $Ca^{2+}$  и  $Na^{+}$ , увеличивается ток  $K^{+}$ , ускоряется реполяризация, активируя  $Ca^{2+}$ -АТФазу, повышается активность антиоксидантной системы в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудов. Подобное влияние НИЛИ имеет место при действии на миокард крыс с ишемией [8]. В этом случае НИЛИ восстанавливает обмен  $Ca^{2+}$  в миоцитах, цитоплазма которых характеризуется избытком внутриклеточных ионов  $Ca^{2+}$ .

Восстанавливая метаболизм  $Ca^{2+}$  в кардиомиоцитах, НИЛИ вызывало увеличение силы сокращения и ускорение релаксации при всех конечносистолических длинах путем фосфорилирования тропонина, увеличения средства тропонина к



кальцию и ускорения распада кальцийтропониновых комплексов при сохранности  $\text{Ca}^{2+}$ -обменивающих энергетически зависимых систем кардиомиоцитов [7].

Возможно также, что при лазерном облучении миокарда происходит мобилизация дополнительно ионизированного кальция из комплекса кальсеквестрин-кальций, находящегося в терминальных цистернах саркоплазматического ретикула. Об этом свидетельствуют и изменения ритмоинотропных отношений при облучении препаратов миокарда крыс с экспериментальной ХПН: сглаженные ритмоинотропные явления (связь частота – сила, ПСП) в миокарде крыс восстанавливаются до нормальных после облучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что при развитии уремической кардиомиопатии, характеризующейся накоплением избытка ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме, основным действующим фактором лазерного излучения также, как и при ишемии миокарда [8], является активация тока  $\text{K}^+$ , снижение тока  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$ , что приводит к восстановлению обмена  $\text{Ca}^{2+}$  между

цитоплазмой и внешней средой, а следовательно, к восстановлению механических свойств миокарда уремиических крыс.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барабанова Т.А., Михайлова И. А., Петрищев Н.Н. Влияние излучения He-Ne-лазера на механическую активность миокарда крыс. Рос. физиол. журн. 2002; 88(7): 865-872.
2. Барабанова Т.А., Пенчул Н.А. Миокард, паратиреоидный гормон и хроническая почечная недостаточность. Нефрология 1998; 2(2): 88 – 94.
3. Барабанова Т.А., Пенчул Н.А. Экспериментальная хроническая почечная недостаточность, фуросемид и сократимость миокарда. Нефрология 1998; 2(3): 80-84.
4. Massry S.G., Goldstein D. Role of parathyroid hormone in uremic toxicity. *Kidney Int* 1978; 13(8): 39-42.
5. Massry S.G., Smogazzewski M. Parathyroid hormone, chronic renal failure and the liver. *Kidney Int*; 1997; 62: 5-7.
6. Ormrod D., Miller T. Experimental uremia. *Nephron* 1980; 26: 249-254.
7. Григорян С.С., Изаков В.Я., Мархасин В.С. и др. Проблема сократимости миокарда. Успехи физиол. наук 1983; 13(2): 82-97.
8. Олесин А.И., Максимов В.А., Мажара Ю.П., Павров Р.Н., Лобасов Н.А., Дьячук Г.И. Биологическое действие лазерного излучения на функциональное состояние кардиомиоцитов. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 1992; 5-6: 17-20.

Поступила в редакцию 23.11.2002 г.



© А.И.Гоженко, А.С.Федорук, С.И.Доломатов, И.В.Погорелая, 2003  
УДК [616.61-002-02:661.849.31-12]-08.001.5

*А.И.Гоженко, А.С.Федорук, С.И.Доломатов, И.В.Погорелая*

## ВЛИЯНИЕ АРГИНИНА, ПРЕДУКТАЛА И СОРБИЛАКТА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК КРЫС ПРИ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ

*A.I.Gozhenko, A.S.Fedoruk, S.I.Dolomatov, I.V.Pogorelaya*

## EFFECTS OF ARGININE, PREDUCTAL AND SORBILACT ON RENAL FUNCTION OF RATS WITH SUBLIMATE NEPHROPATHY

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

### РЕФЕРАТ

Цель работы – выяснение эффективности применения аргинина для коррекции острой почечной недостаточности (ОПН) при сулемовой нефропатии и определение оптимальных сочетаний с другими препаратами. Опыты проведены на 51 белых крысах-самцах линии Вистар. Животные содержались на низконатриевом рационе питания (содержание натрия до 50 мкмоль/сутки). У крыс контрольной группы и четырех групп животных с ОПН, вызванной п/к введением сулемы (5 мг/кг массы тела на изотоническом растворе) через 24 часа после введения (период олигурии) изучена функция почек в условиях водного диуреза. Крысам четырех подопытных групп вводили сулему, аргинин хлорид; аргинин и предуктал 5 мг/кг внутрибрюшинно; аргинин хлорид и гиперосмолярный инфузионный раствор сорбилакт. Результаты исследований свидетельствуют, что предлагаемый подход к терапии почечных повреждений при сулемовой, а, скорее всего, и других токсических нефропатиях, является перспективным, т.к. он наиболее патогенетически обоснован. Выбор препарата, обладающего вазодилаторным действием – аргинина или сорбилакта, во многом зависит от характера нарушений водно-солевого обмена и гемодинамики, учитывая возможные системные эффекты этих препаратов.

**Ключевые слова:** белые крысы, сулемовая нефропатия, острая почечная недостаточность, фармакологическая коррекция.

### ABSTRACT

The aim of the work was to follow the effectiveness of arginine for correction of acute renal insufficiency (ARI) at sublimite nephropathy and to determine the optimum combinations with other medicines. Experiments were carried out in 51 white male Wistar rats. The animals were kept on a low sodium diet (sodium content up to 50 mkmol/day). The function of the kidneys was investigated in rats of a control group and four groups of animals with ARI caused by subcutaneous injection of corrosive sublimite (5 mg/kg of body mass in isotonic solution) in 24 hours after injection (oliguria period) under conditions of water diuresis. Corrosive sublimite, arginine chloride, arginine and preductal were injected to the 4 groups of rats intraperitoneally (5 mg/kg); arginine chloride and hyperosmolar infusion solution sorbilact. It was shown that the proposed approach is perspective for treatment of kidneys affected by sublimite and most likely of all other toxic nephropathies since it is pathogenetically substantiated. Choice of the medicine possessing a vasodilatation effect - arginine or sorbilact - mainly depends on the character of disorders of the water-salt metabolism and hemodynamics.

**Key words:** white rats, sublimite nephropathy, pharmacological correction of ARI.

### ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе сулемовой нефропатии важная роль принадлежит первичному повреждению проксимальных канальцев с последующим снижением почечного кровотока и клубочковой фильтрации пропорциональными степени угнетения реабсорбции в канальцах и развитием в конечном итоге острой почечной недостаточности (ОПН) [1]. Разработка патогенетически обоснованной терапии ОПН строится, как правило, на основе восстановления, в первую очередь, почечного кровотока и фильтрации [2]. Соответственно, при этом снижается не только степень ретенционной азотемии, но и улучшается кислородное обеспечение почечной паренхимы. Однако этим не исчерпываются способы нормализации функционального состояния канальцев, в связи с чем применяют мембранопротекторы, энергопротекторы, антиоксиданты и ряд других препаратов. В после-

дние годы активно изучается роль оксида азота в регуляции тонуса сосудов, в том числе и почечных, где он выступает как один из основных сосудорасширяющих медиаторов [4]. Предполагают, что регуляция синтеза NO может способствовать восстановлению почечного кровотока, фильтрации при нефропатии и, в целом, гомеостатических почечных функций. Однако ранее нами показано, что при сулемовой нефропатии восстановление в почках кровотока и фильтрации при применении гиперосмолярного раствора сорбилакт не сопровождается адекватным улучшением канальцевых процессов и лишь только дополнительное введение энергопротектора предуктала значительно повышает реабсорбционные возможности канальцев [3]. Вместе с тем эти данные не позволяют утверждать, что описанные ренальные эффекты отражают принципиальную общую закономерность, а могут быть лишь отражением специфич-



Таблица 1

**Схема эксперимента с использованием аргинина, предуктала и сорбилакта для лечения ОПН**

Подопытные группы	Время введения препаратов, водной нагрузки и забоя животных		
	0 часов	+12 часов	+24 часа
Контрольная группа			Водная нагрузка, и забой через 2 часа
Аргинин, 1-я группа	Аргинин 300 мкг/кг в/б, водная нагрузка, забой через 2 часа	-	-
Сулема+аргинин, 2-я группа	Сулема 5 мг/кг в/м		Аргинин 300 мг/кг в/б, водная нагрузка, забой через 2 часа
Сулема+аргинин через 24 часа+предуктал через 12 и 24 часа, 3-я группа	Сулема мг/кг в/м	Предуктал 5 мг/кг в/б	Аргинин 300 мг/кг+предуктал 5 мг/кг в/б, водная нагрузка, забой через 2 часа
Сулема+аргинин+сорбилакт через 12 и 24 часа, 4-я группа	Сулема 5 мг/кг в/м	Сорбилакт 5 мл/кг в/б	Аргинин 300 мг/кг+сорбилакт 5 мл/кг в/б, водная нагрузка, забой через 2 часа

ческих свойств используемых веществ. С целью уточнения наших предположений и выяснения возможности применения аргинина для коррекции ОПН при сулемовой нефропатии и определения оптимальных сочетаний с другими фармпрепаратами выполнена настоящая работа.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты проведены на 51 белой крысе-самце линии Вистар. Животные содержались на низконатриевом рационе питания (содержание натрия до 50 мкмоль/сутки). У крыс контрольной группы и четырех групп животных с ОПН, вызванной п/к введением сулемы (5 мг/кг массы тела на изотоническом растворе), через 24 часа после введения (период олигурии) изучена функция почек в условиях водного диуреза (5% от массы тела отстоявшейся водопроводной воды металлическим зондом вводили в желудок). Мочу собирали в обменных клетках в течение двух часов. Крысам четырех подопытных групп вводили сулему, аргинин хлорид, аргинин и предуктал 5 мг/кг внутривентриально, аргинин хлорид и сорбилакт (табл. 1). В опытах использовали L-аргинингидрохлорид (Clintec, Германия), предуктал (Servier, Франция), гиперосмолярный инфузионный раствор сорбилакт, в состав которого входит сорбитол (200 г/л), лактат натрия (281 г/л), натрия хлорид (6 г/л), кальция хлорид (0,1 г/л), магния хлорид (0,2 г/л), осмолярность – 1400 мосмоль/л (Львовский филиал Киевского НИИ гематологии и переливания крови, Украина). Определяли величину диуреза, осмолярность мочи криоскопически на осмометре 3D3, измеряли pH мочи. В моче определяли концентрации белка по реакции с сульфосалициловой кислотой, креатинина по реакции с пикриновой кислотой, аммония фотометрически на

СФ-46, натрия и калия методом фотометрии пламени на пламенном фотометре ФПА-2, а также концентрацию титруемых кислот, рассчитывали экскреции данных веществ. В плазме крови определяли концентрации креатинина, натрия и калия, рассчитывали клиренс указанных веществ, фильтрационный заряд и фракционную экскрецию натрия, реабсорбцию воды и натрия (абсолютную и относительную) и клиренс безнатриевой воды.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Введение сулемы через 24 часа приводит к развитию олигурического периода ОПН, о чем свидетельствует снижение диуреза во всех четырех группах, по сравнению с контролем, а также увеличение экскреций изучаемых веществ, особенно при перерасчете на 100 мкл/Ссг (табл. 2, 3). При этом ведущими звеньями патогенеза являются резкое снижение клубочковой фильтрации, судя по динамике клиренса креатинина с развитием ретенционной азотемии, о чем свидетельствует гиперкреатинемия. Вторым основным нарушением является повреждение канальцевого отдела нефрона (протеинурия) с угнетением реабсорбции натрия: увеличение концентрации и экскреции натрия на фоне пятикратного уменьшения фильтрационного заряда вследствие снижения особенно относительной реабсорбции этого катиона (см. табл.3). Введение аргинина здоровым крысам практически не влияло на функциональное состояние почек, но аргинин оказывал определенное влияние на функцию почек при сулемовой нефропатии, однако его действие, в первую очередь, связано с незначительным повышением клубочковой фильтрации до  $120 \pm 29$  мкл/мин, следствием чего является снижение азотемии, судя по достоверному уменьшению концентрации креатинина в плазме крови до  $156 \pm 21$  мкмоль/л. Следует отметить, что при этом уменьшалась протеинурия до  $0,17 \pm 0,03$  мг/2, хотя выделение белка действующими нефронами по-прежнему оставалось значительно повышенным –  $0,21 \pm 0,05$  мг/100 мкл фильтрата. При этом почечные потери натрия даже возросли: за



**Функция почек белых крыс через 24 часа после введения сулемы, сулемы с аргинином, предукталом и сорбилактом в условиях водного диуреза ( $\bar{X} \pm m$ )**

Исследуемые показатели	Контроль n=14	Сулема 1-я группа, n=10	Сулема+аргинин, 2-я группа, n=9	Сулема+аргинин+предуктал, 3-я группа, n=9	Сулема+аргинин+сорбилакт, 4-я группа, n=9
Диурез, мл/2 ч	4,13±0,13	1,40±0,16 p<0,001	1,49±0,12 p<0,001	2,27±0,20 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,01	1,59±0,12 p<0,001; p <sub>3</sub> <0,02
Концентрация креатинина в плазме, мкмоль/л	65,14±1,35	262,14±14,13 p<0,001	155,70±20,51 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,05	96,17±10,52 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	149,86±3,43 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
Концентрационный индекс креатинина, ед.	12,16±0,56	6,76 ± 0,35 p<0,001	9,09±1,61	12,11±1,08	7,28±0,32 p<0,001; p <sub>3</sub> <0,001
Клиренс креатинина, мкл/мин	415,88±14,97	78,75±10,58 p<0,001	120,01±29,16 p<0,05	233,92±37,12 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	95,54±5,94 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05
Реабсорбция воды, %	91,67±0,39	84,96±0,82 p<0,001	86,51±1,70 p<0,01	91,39±0,79 p <sub>1</sub> <0,001	86,13±0,57 p<0,001; p <sub>3</sub> <0,02
Концентрация белка в моче, мг/л	0,034±0,002	0,44±0,04 p<0,001	0,12±0,02 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001	0,06±0,008 p<0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,13±0,01 p<0,001 p <sub>3</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,001
Экскреция белка, мг/2 ч	0,14±0,01	0,62±0,09 p<0,001	0,17±0,03 p <sub>1</sub> <0,001	0,14±0,01 p <sub>1</sub> <0,001	0,22±0,03 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,05
Экскреция белка, мг/100 мкл Ссг	0,034±0,003	0,78±0,06 p<0,001	0,21±0,05 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,01	0,07±0,01 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,23±0,03 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001
Концентрация калия в моче, ммоль/л	5,64±0,60	14,36±0,69 p<0,001	38,05±2,51 p<0,001 p <sub>1</sub> <0,001	12,08±1,37 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,001	6,33±0,93 p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01
Экскреция калия, мкмоль/л	23,25±2,61	20,54±3,32	57,24±6,56 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001	26,49±1,95 p <sub>2</sub> <0,001	25,93±3,97 p <sub>3</sub> <0,001
Соотношение натрия и калия в моче, ед.	0,08±0,01	0,18±0,03 p<0,01	0,03±0,02 p<0,05 p <sub>1</sub> <0,05	0,10±0,01 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01	0,16±0,01 p<0,001; p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001

p – показатель достоверности отличий в сравнении с контролем; p<sub>1,3</sub> – показатель достоверности отличий в сравнении с соответствующей группой; n – число наблюдений.

счет повышения фильтрационного заряда на фоне снижения относительной реабсорбции до 99,55±0,06%. Повышалось также выделение калия, в еще большей степени возрастало выделение кислот, аммиака. Полученные данные дают основание утверждать, что введение аргинина может индуцировать образование оксида азота в сосудах клубочка, вызывая их вазодилатацию и повышая клубочковую фильтрацию. Действие аргинина на канальцевые процессы практически отсутствует, за исключением уменьшения протеинурии. Возрастание потерь натрия и калия в этих условиях, скорее всего, есть результат функциональной перегрузки из-за увеличения фильтрационных зарядов натрия и калия. Следовательно, при сулемовой нефропатии L-аргинингидрохлорид, обладая определенными, скорее всего сосудистыми, позитивными эффектами, все же не может рассматриваться как препарат, пригодный для патогенетической монотерапии. В поисках препаратов и лекарственных средств, пригодных для использования в комплексной терапии экспериментальной нефротоксической ОПН совместно с аргинином, мы обратили внимание на гиперосмолярный препарат нового поколения, сорбилакт и мембранопротектор

предуктал, комбинация которых дает высокий терапевтический эффект [4]. В пятой серии изучено совместное влияние аргинина и сорбилакта на функцию почек в олигурический период ОПН при сулемовой нефропатии.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Аргинин и сорбилакт обладают близким по эффекту механизмом воздействия на почки, в основе которого находится вазодилатация. Установлено, что при совместном применении они практически не усиливают действие друг друга – азотемия равна таковой при введении аргинина, фильтрация даже несколько снижается (см. табл.2). По большинству остальных показателей, особенно по транспорту натрия (см. табл. 3), данные идентичные, аналогично и по калийурезу (см. табл. 2, 3). Полученные результаты позволили нам высказать предположение о том, что при отсутствии канальцевой протекции дальнейшее увеличение фильтрации нецелесообразно и даже невозможно.

Совсем иная реакция почек при сулемовой нефропатии наблюдалась после совместного введения аргинина и предуктала. Последний обладает энергопротективным действием на уровне канальцев.



**Почечный транспорт у белых крыс через 24 часа после введения сулемы, сулемы с аргинином, предукталом и сорбилактом в условиях водного диуреза ( $\bar{X} \pm m$ )**

Изучаемые показатели	Контроль n =14	Сулема 1-я группа n =10	Сулема+аргинин, 2-я группа, n=9	Сулема+аргинин+пре- дуктал, 3-я группа, n=9	Сулема+аргинин+сор- билакт, 4-я группа, n=9
Концентрация натрия в моче, ммоль/л	0,41±0,05	2,47±0,37 p<0,001	4,24±0,20 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001	1,14±0,07 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001	3,96±0,49 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>3</sub> <0,01
Экскреция натрия мкмоль/2 ч	1,70±0,21	3,48±0,69 p<0,001	6,24±0,52 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01	2,55±0,16 p<0,001	6,33±0,93 p<0,001; p <sub>3</sub> <0,01
Экскреция натрия/100 мкл Ссг	0,42±0,07	4,53±0,76 p<0,001	6,83±0,89 p<0,001	1,17±0,11 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001	6,47±0,73 p<0,001; p <sub>3</sub> <0,001
Концентрация натрия в плазме, ммоль/л	143,57±1,96	129,64±0,65 p<0,001	126,25±2,56 p<0,01	136,25±1,78 p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,01	128,93±1,20 p<0,001; p <sub>3</sub> <0,01
Фильтрационный заряд натрия, мкмоль/мин	59,77±2,62	10,22±1,39 p<0,001	15,45±4,02 p<0,05	31,81±4,97 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001	12,28±0,67 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,05
Экскретируемая фракция натрия, мкмоль/мин	0,014±0,002	0,03±0,005 p<0,05	0,05±0,004 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01	0,02±0,001 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001	0,05±0,008 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001; p <sub>3</sub> <0,01
Абсолютная реабсорбция натрия, мкмоль/мин	59,77±2,62	10,19±1,39 p<0,001	15,39±4,02 p<0,01	31,79±4,98 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001	12,23±0,67 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001
Относительная реабсорбция натрия, %	99,98±0,01	99,71±0,05 p<0,001	99,55±0,06 p<0,01; p <sub>1</sub> <0,05	99,93±0,02 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001	99,58±0,05 p<0,01; p <sub>2</sub> <0,001
Клиренс натрия, мл/2 ч	0,012±0,001	0,03±0,005 p<0,02	0,05±0,004 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01	0,02±0,001 p<0,05; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,001	0,05±0,008 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,05
Концентрационный индекс натрия, ед.	0,003±0,0004	0,02±0,002 p<0,001	0,03±0,001 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001	0,008±0,001 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,001	0,03±0,004 p<0,001; p <sub>3</sub> <0,01
Клиренс безнатриевой воды, мл/2 ч	4,11±0,13	1,37±0,16 p<0,001	1,44±0,11 p<0,01	2,26±0,20 p<0,001; p <sub>1</sub> <0,01; p <sub>2</sub> <0,05	1,54±0,11 p<0,001; p <sub>3</sub> <0,05

p – показатель достоверности отличий в сравнении с контролем; p<sub>1,3</sub> – показатель достоверности отличий в сравнении с соответствующей группой; n – число наблюдений.

Диурез достоверно возростал, по сравнению с остальными группами, хотя и не до нормы (см. табл. 2). В три раза повышалась фильтрация, а уровень креатинина в плазме крови снижался почти до нормы. Уменьшались протеинурия, экскреция натрия (см. табл. 3). Причем резкое уменьшение выделения натрия происходило на фоне трехкратного увеличения заряда этого катиона за счет увеличения как абсолютной, так и относительной реабсорбции. В результате этого уменьшается клиренс натрия, возрастает клиренс безнатриевой воды, нормализуется соотношение натрия и калия в моче (см. табл. 3). Таким образом, в основе значимого улучшения функции почек находились совместное увеличение фильтрации и нормализация канальцевого транспорта воды и натрия

Следовательно, ранее обнаруженное явление наиболее благоприятного нефропротекторного действия при сулемовой нефропатии совместного применения вазодилаторов и энергопротекторов полностью подтвердилось при исследовании эффектов аргинина и предуктала. Важно отметить, что энергопротекция не только способствует нормализации канальцевого транспорта, но и повышает степень вазодилатации под действием аргинина. Это объясняется тем, что к прямому эффекту NO на приносящую артериолу присоединяется уменьшение канальцево-клубочковой

отрицательной обратной связи, реализуемой через внутрипочечную ренин-ангиотензиновую систему.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предлагаемый подход к терапии почечных повреждений при сулемовой, а скорее всего и других токсических видов нефропатии является перспективным, т. к. он наиболее патогенетически обоснован. Выбор препарата, обладающего вазодилаторным действием, – аргинина или сорбилакта – во многом зависит от характера нарушений водно-солевого обмена и гемодинамики, учитывая возможные системные эффекты этих фармпрепаратов.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис... д-ра мед. наук.-Киев, 1987.-38 с.
2. Гоженко А.И. Состояние кровотока в корковом веществе почек при нефротоксической форме острой почечной недостаточности// Кровообращение.-1986.-Т.19,№3.-С.57-59.
4. Гоженко А.И., Федорук А.С. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности//Нефрология.-2000.-Т.4,№1.-С.67-71.
3. Freedman B.I., Yu H., Anderson P.J. et al. Genetic analysis of nitric oxide and endothelin in end-stage renal disease// Nephrol.Dial.Transplant.-2000.-Vol.15, N11.-P.1794-1800.

Поступила в редакцию 19.05.2002 г.



© Е.М.Костерева, А.Н.Васильев, А.А.Михайлов, Т.В.Антонова, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:614.47

*Е.М. Костерева, А.Н. Васильев, А.А. Михайлов, Т.В. Антонова*

## ПРОБЛЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*E.M.Kostereva, A.N.Vasiliev, A.A.Mikhajlov, T.V. Antonova*

## PROBLEMS OF VACCINATION OF CHRONIC RENAL PATIENTS ON HEMODIALYSIS

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

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, гепатит В, вакцинация.  
**Key words:** chronic renal failure, hemodialysis, hepatitis B, vaccination.

Вирусные гепатиты являются глобальной общемировой проблемой, которая давно вышла за пределы только инфекционной патологии. Вирусные гепатиты с гемоконтактным механизмом инфицирования – важная проблема центров гемодиализа, о чем свидетельствуют многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов. Среди этой группы заболеваний вирусный гепатит В (ГВ) остается одной из наиболее широко распространенных и опасных инфекций. Считается, что вирусом гепатита В в мире инфицировано около 2 миллиардов человек, а ежегодно умирает примерно 2 миллиона больных ГВ. ГВ характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью, склонностью к хронизации процесса, развитию цирроза печени и гепатокарциномы. Источником инфекции являются больные острым и хроническим гепатитом В и бессимптомные носители вируса, многие из которых не догадываются о наличии болезни. Среди пациентов отделений гемодиализа, по литературным данным, гепатит В выявляется чаще, чем в общей популяции данного региона, а доля инаппарантных и безжелтушных форм составляет 95% [1]. Безусловным достижением ушедшего столетия можно считать получение эффективных средств специфической профилактики этой инфекции. Важнейшим направлением в борьбе с гепатитом В в настоящее время является массовая вакцинация населения.

В начале 70-х годов было показано, что у лиц, которым вводили подогретую сыворотку, содержащую HBsAg, образовывались защитные антитела (анти-HBs), предохранявшие в дальнейшем от развития новой инфекции. Задачей вакцинации является стимуляция выработки антител к вирусу

гепатита В в короткие сроки и с достаточно высоким титром, обеспечивающим иммунитет. Основой действия всех вакцин против гепатита В является контакт с поверхностным антигеном вируса (HBsAg), индуцирующий выработку антител (анти-HBs), которые накапливаются и обеспечивают иммунитет к вирусу гепатита В, в отличие от естественного развития инфекционного процесса, когда накапливаются прежде всего антитела к антигену ядра (HBcAg). Поскольку инфицирующим компонентом вируса является его ядро, то вакцины, содержащие только поверхностный антиген, не представляют риска для заражения гепатитом В [4].

К настоящему времени разработано два типа вакцин против ГВ: плазменные и дрожжевые генно-инженерные. Плазменные вакцины представляют собой высокоочищенный HBsAg, получаемый из крови хронических носителей вируса ГВ (ВГВ) с высоким содержанием HBsAg. Вакцину готовят с включением HBsAg разных субтипов, что обеспечивает ее поливалентность. Современные плазменные вакцины считаются безопасными в отношении заражения другими вирусами благодаря применению современных высокотехнологичных методик изготовления, инактивации и контроля безопасности [2]. Наиболее известны вакцины Heprovax В (США), Nevac В (Франция). С 1987 г. в практику внедрены генно-инженерные вакцины. Их преимуществом является полное отсутствие человеческой плазмы, что исключает необходимость ее инактивации и контроля безвредности, определяющих дороговизну плазменных вакцин. Эффективность и иммуногенность рекомбинантных вакцин в общей популяции очень высока и сравнима с плазменными (92 – 98%) [4]. Получают та-



кие вакцины на дрожжевых клетках, экспрессирующих HBsAg. В нашей стране применяются рекомбинантные вакцины Engerix B (Бельгия), Recombivax B, HB-Vax (США), Комбиотех ЛТД (Россия).

Эффективность вакцин обычно характеризуется их иммуногенностью – способностью стимулировать выработку анти-HBs и оценивается по степени сероконверсии – проценту лиц, вырабатывающих анти-HBs против гепатита В с определенной концентрацией, и среднему геометрическому титру анти-HBs, вырабатываемых этими лицами после первичной вакцинации. В общей популяции, по данным различных авторов, сероконверсия определяется как создание концентрации анти-HBs, равной и более 1 мМЕ/мл. Еще одна важная характеристика вакцины – это ее защитная эффективность (серопротекция) – способность противостоять острым проявлениям заболевания и циркуляции в крови антигенов вируса ГВ. Концентрация 10 мМЕ/мл обычно считается пороговой для обеспечения иммунитета против ГВ [8].

Важнейшая задача вакцинации – обеспечить достаточно длительный иммунитет против ГВ. Скорость наступления сероконверсии HBsAg – анти-HBs и длительность иммунитета зависят от концентрации HBsAg. Наиболее надежное защитное действие у большинства вакцин отмечают при сравнительно большом содержании HBsAg в миллилитре вакцины – 20 мкг. С течением времени титр поствакцинальных антител снижается. Скорость этого снижения зависит от уровня анти-HBs, определяемого через месяц после последней инъекции. В общей популяции стандартная вакцинация проводится одной дозой вакцины внутримышечно по схеме 0–1–6 (через 1 и 6 месяцев после первой дозы). Дозы и режим введения одинаковы как для плазменных, так и для рекомбинантных вакцин. Имеет значение место введения вакцины – мышцы плеча. Известно, что введение вакцины в ягодичную мышцу снижает эффективность вакцинации. Иммунитет против ГВ после первичной вакцинации у здоровых людей сохраняется от 5 до 10 лет.

Побочные действия современных вакцин выражены слабо. Наблюдаются местные реакции и (редко) небольшая лихорадка. Тяжелые реакции встречаются крайне редко и не всегда связаны собственно с вакцинацией против ГВ [2, 3]. Противопоказаниями к вакцинации служат острые инфекции и установленная аллергия к компонентам вакцин.

Получение адекватного защитного ответа зависит от фонового иммунного статуса вакцинируемого. У лиц с угнетенным иммунитетом процесс

антителообразования закономерно нарушен. К группе больных с нарушенным антителообразованием относятся пациенты отделений хронического гемодиализа, у которых изменения в иммунном статусе появляются уже на начальных стадиях ХПН. Частота сероконверсии у них составляет только 50% [5]. Результаты ряда исследований, основанных на изучении пикового содержания анти-HBs после вакцинации, позволяют предположить, что для создания иммунитета у таких пациентов, относящихся к группе высокого риска, необходим более высокий уровень анти-HBs, чем в общей популяции, – около 100 мМЕ/мл [11]. Это достигается применением в ходе вакцинации более высоких доз HBsAg и увеличением кратности введения вакцины. Титры анти-HBs оценивают через месяц после завершения вакцинации.

Бесспорно, вакцинацию больных ХПН следует по возможности проводить на додиализном этапе, когда выраженность иммуносупрессии еще не слишком велика. Вакцинацию больных ХПН, в том числе и на фоне лечения гемодиализом, рекомендуется проводить двойными дозами вакцины, внутримышечно по схеме: 0–1–2–6. При необходимости для усиления эффекта иммунизации проводят дополнительную вакцинацию через 12 месяцев [3]. Нередко эта схема не обеспечивает необходимого результата. До настоящего момента не существует единого мнения по поводу дальнейшей тактики в отношении пациентов, не ответивших на вакцинацию. В случае неэффективной вакцинации, т.е. тогда, когда после методически правильно проведенной вакцинации не произошло образования анти-HBs в соответствующем титре, рекомендуют провести повторную вакцинацию. К.-П. Майер [2] рекомендует проводить повторную вакцинацию сразу же, если титр анти-HBs меньше 10 мМЕ/мл; через 3 – 6 месяцев, если титр анти-HBs колеблется от 11 до 100 мМЕ/мл; через 1 год, если титр анти-HBs более 100, но менее 1000 мМЕ/мл. Существует также мнение о необходимости ежемесячного контроля титра анти-HBs у диализных пациентов для обеспечения возможности своевременной адекватной реакции на их снижение [3]. У лиц, не достигших иммунной защиты при дополнительных вакцинациях, можно попытаться получить иммунный ответ с помощью смены препарата или метода введения вакцины. Описан метод дробного внутрикожного введения малых доз вакцины (5 мкг в/к каждые 2 недели), как дополнение к основному курсу вакцинации [3], обеспечивающий сероконверсию у 97,2% иммунизированных пациентов. Появились сообщения о применении экспериментальной рекомбинантной вакцины preS1-preS2, созданной



путем добавления к HBsAg других антигенов внешней оболочки вируса гепатита В [6,10]. Введение этой вакцины позволило получить результат у 71% пациентов, резистентных к ранее проведенной иммунизации.

Более низкая иммуногенность вакцины против ГВ при применении ее у пациентов диализных центров побудила исследователей к использованию коммерческих вакцин в сочетании с иммуномодуляторами. В качестве средств, повышающих функциональные способности макрофагов, использовали колониестимулирующий (GM-CSF) фактор гранулоцитов/макрофагов [9]. Применение его за 24 часа до бустерной вакцинации привело к появлению анти-HBs у 50% пациентов, ранее не отреагировавших на 3–10-кратное введение вакцины. Описано применение малых доз интерлейкина-2 (ИЛ-2) в качестве адьюванта при вакцинации против ГВ [12,14], интерферонов-альфа и -гамма [7,13]. Эффективность применения этих средств при вакцинации исследована недостаточно, имеющаяся информация часто противоречива, однако это направление повышения эффективности вакцинации привлекает еще и тем, что предполагает ограничение частоты ревакцинаций, а следовательно, и введения уремическим больным вместе с рекомбинантным HBsAg значительных доз гидроокиси алюминия, используемой в современных вакцинах в качестве адьюванта. Подсчитано, что в течение первичной вакцинации больной получает 5 – 7 мг гидроокиси алюминия, оказывающей в больших дозах угнетающее действие на кроветворение, костную и нервную системы диализных пациентов [3].

К сожалению, до настоящего момента в отделения хронического гемодиализа в основном поступают пациенты, ранее не вакцинированные против ГВ. Поэтому все вопросы, связанные с первичной вакцинацией, приходится решать уже во время начавшегося лечения. Курс вакцинации длится 6 месяцев, поэтому в течение всего этого времени, до появления защитных антител, существует реальная угроза инфицирования пациента ГВ. Абсолютно не нуждаются в вакцинации только пациенты с наличием в крови HBsAg. Проведение первичной иммунизации лицам, уже имеющим иммунную защиту (анти-HBs(+), или анти-HBc(+)) или хроническое носительство вируса ГВ, безопасно, но не приносит большой пользы. Для уменьшения расходов рекомендуют проведение предварительного обследования [2]:

- Если в сыворотке отсутствуют анти-HBc, то дополнительное обследование не требуется – пациент подлежит вакцинации.

- Если анти-HBc(+), то необходимо исследовать сыворотку на анти-HBs. При анти-HBs(+) счита-

ют, что пациент уже имеет иммунную защиту, и первичная вакцинация не показана.

- Если анти-HBs(-), но анти-HBc(+), необходимо дополнительное исследование сыворотки пациента на HBsAg и ВГВ ДНК. При HBsAg(+) и ВГВ ДНК(+) вакцинация не проводится. Если же HBsAg(-), то иммунитет вызывает сомнения, и проводится вакцинация.

Активная вакцинация, проводимая анти-HBc(+) лицам, часто дает эффект усиления и защитные антитела образуются очень быстро. В случае отсутствия анти-HBs после завершения курса иммунизации необходимо исключать хронический ГВ.

Проблемы вакцинации диализных больных можно проиллюстрировать данными, полученными в ходе вакцинации против гепатита В больных отделения хронического гемодиализа НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

В 1999 – 2001 гг. проведена вакцинация против ГВ 52 пациентов, у которых не были выявлены маркеры текущего ГВ и противопоказания к вакцинации. Вакцинацию проводили вакциной Engerix – В (Smith Kline Beecham) в дозе 40 мкг в/м по схеме: 0–1–2–6 мес. Результаты оценивали на основании количественного определения антител к HBsAg тест – системами ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск).

У 37 вакцинированных больных титр анти-HBs оценили через месяц после завершения вакцинации. Сероконверсия (титр анти-HBs – от 10 до 100 мМЕ/мл) выявлена у 27 человек (72,9%), причем протективный титр (анти-HBs >100 мМЕ/мл) определен только у 11 человек (29,7%). Не ответили на вакцинацию (титр анти-HBs < 10 мМЕ/мл) 10 человек (27%). Следует отметить, что максимальный уровень анти-HBs не превышал 640 мМЕ/мл и определялся лишь у единичных больных.

У 15 больных поствакцинальные анти-HBs были исследованы через год после вакцинации. Сероконверсия выявлена у 9 человек (60%), протективный титр – у 3 человек (20%), у 6 человек (40%) анти-HBs определены в титре < 10 мМЕ/мл.

Таким образом, при достаточной частоте выявления поствакцинальных анти-HBs протективный титр их зарегистрирован менее, чем у половины вакцинированных больных, что определяет необходимость дополнительной подготовки иммунокомпromетированных пациентов к проведению вакцинации. Отсроченные результаты вакцинации свидетельствуют о быстром истощении специфического иммунитета в этой группе больных и обосновывают целесообразность динамического наблюдения (мониторинга) уровня поствакцинальных антител для оценки специфического иммуни-



тата и определения момента ревакцинации. При выборе тактики вакцинации больных терминальной ХПН оправданной представляется вакцинация на додиализном этапе лечения. Вопрос о подготовке больных к вакцинации требует дальнейшего изучения.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зубкин М.Л., Селькова Е.П., Стаханова В.М. и др. Гепатит В в центрах гемодиализа Москвы: клиничко-эпидемиологическая характеристика // Нефрология и диализ. – 2001. – Т.3, – №4 – С.442-446.
2. Майер К.- П. Гепатит и последствия гепатита. – М: ГЭОТАР Медицина, 1999. – С.51-62.
3. Савин Е.А. Вирусные гепатиты. Частные аспекты проблемы. – СПб: Наука, 1996 – С. 85-94, 191-150.
4. Соринсон С.Н. Вирусные гепатиты. – СПб.: Теза, 1998 – 325 с.
5. Тареев Е.М., Ермоленко В.М., Ананьев В.А. и др. Вирусные гепатиты у больных, находящихся на поддерживающем ГД. Особенности клиники. Вопросы эпидемиологии // Вестник АМН СССР – 1979 –№ 4 – С.20-26.
6. Bertino J.S., Tirrell P., Greenberg R.N. A comparative trial of standard or high-dose S. Subunit recombinant hepatitis B vaccine versus a vaccine containing S. Subunit, Pre-S1, and Pre-S2 particles for revaccination on healthy adult nonresponders // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol.175, № 3. – P. 678-681.
7. Grob P.J., Joller-Jemelka H.I., Binswanger U. et al. Interferon as an adjuvant for hepatitis B vaccination in non- and low-responder populations // Europ. J. Clin. Microbiol. –1984 – Vol. 3, №3. – P.195-8.
8. Hall A.J. Hepatitis B vaccination: protection for how long and against what? // Brit. Med. J. – 1993. – V.307. – P.176-177.
9. Hess G., Kreiter F., Kusters W., Deusch K. The effect of granulocyte – macrophage colony – stimulating factor (GM – CSF) on hepatitis B vaccination in haemodialysis patients // J. Viral. Hepat. – 1996 – Vol.3. – P. 149-153.
10. Hourvitz A., Mosseri R., Solomon A. et al. Reactogenicity and immunogenicity of a new recombinant hepatitis B vaccine containing Pre-S antigens: a preliminary report // J. Viral Hepat. – 1996. – Vol.3, № 1.– P. 37-43.
11. Jilg W., Schmidt M., Deinhardt F. Persistence of specific antibodies after hepatitis B vaccination // J. Hepatol. – 1988. – Vol.6. – P.201-7.
12. Mauri J.M., Valles M. and the Collaborative Group of Girona. Effects of recombinant interleukin-2 and revaccination for hepatitis B in previously vaccinated, non responder, chronic uraemic patients // Nephrol. Dial. Transplant. – 1997. – Vol.12. – P.729-732.
13. Quiroga J.A., Castillo I., Porres J.C. et al. Recombinant gamma-interferon as adjuvant to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients // Hepatology – 1990. – Vol.12, № 4, Pt 1.– P.661-663.
14. Zannolli R., Morgese G. Hepatitis B vaccine: current issues. [Review] // Ann. Pharmacotherapy. – 1997. – Vol.31, № 9. – P.1059-67.

Поступила в редакцию 18.06.2002 г.



© Л.В.Брегель, Т.Г.Кондратьева, В.М.Субботин, С.С.Голубев, 2003  
УДК [616.13-002.292+616.61-002.252.27]-053.32

*Л.В. Брегель, Т.Г. Кондратьева, В.М. Субботин, С.С. Голубев*

## СЛУЧАЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА У РЕБЕНКА В ОТДАЛЕННОЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ КАВАСАКИ

*L.V.Bregel, T.G.Kondratieva, V.M.Subbotin, S.S.Golubev*

## A CASE OF INTERSTITIAL NEPHRITIS IN A CHILD IN A LATE STAGE OF KAWASAKI DISEASE

Кафедра педиатрии Иркутского государственного института усовершенствования врачей, Иркутская областная клиническая больница, Иркутский диагностический центр, Россия

**Ключевые слова:** системный васкулит Kawasaki, лейкоцитурия, нефробиопсия, интерстициальный нефрит.  
**Key words:** systemic Kawasaki vasculitis, leukocyturia, nephrobiopsy, interstitial nephritis.

Диагноз болезни Kawasaki (БК) – системного васкулита, начинающегося в раннем детском возрасте – устанавливается при выявлении типичных клинических признаков острой стадии (лихорадка свыше 5 дней без других причин и в сочетании с диффузной эритемой слизистых полости рта, двухсторонним катаральным конъюнктивитом, негнойным шейным лимфаденитом, полиморфной экзантемой, изменениями кожи конечностей [7, 10, 12]. Лабораторные данные демонстративны, хотя и неспецифичны (лейкоцитоз с «левым» сдвигом, повышение уровня СОЭ, тромбоцитов, фибриногена, С-реактивного протеина, нередко трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактат- и креатинфосфаткиназы). Важное значение в диагностике принадлежит обнаружению характерного поражения коронарных сосудов с помощью ЭКГ, ЭХО-КГ, коронарографии. Несмотря на относительно благоприятный прогноз, нельзя считать утешительными отдаленные исходы заболевания, включающие инфаркт миокарда и внезапную сердечную смерть.

Вопросы, касающиеся сердечных проявлений и осложнений БК, широко освещены в работах преимущественно зарубежных ученых и в отдельных публикациях в России [1, 2, 10, 12].

Анализу клинико-лабораторных изменений со стороны органов мочевыделительной системы пока не уделялось должного внимания, хотя частота этих проявлений достигает 34 – 38% по данным разных авторов [3]. Клиническая манифестация поражений мочевыделительной системы распространяется от уретрита до синдрома острой почечной недостаточности [6, 7, 14, 15]. Описаны цистит [3], нефротический синдром [10], гемолитико-уремический синдром [8, 16], легко протекающий гломерулонеф-

рит [12], стеноз почечных артерий с реноваскулярной гипертензией [9] на фоне БК. Однако преимущественно встречаются в литературе описания тубулярных нарушений. Канальцевое происхождение этих нарушений подтверждается низкой относительной плотностью мочи в первые 4 недели болезни, аминоацидурией, ферментурией, асептической лейкоцитурией, протеинурией, микрогематурией, результатами биопсий почек, указывающих на эозинофильно-лимфоцитарную инфильтрацию интерстициальной ткани [4, 11, 13].

Мы наблюдали 50 больных с поражением мочевыделительной системы при БК в возрасте от 5 месяцев до 16 лет, соотношение мальчики/девочки=1:1. У пациентов преобладали тубулярные нарушения (19 из 50, 38%) и дизметаболические нарушения (12 из 50, 24%). В одном случае хронический интерстициальный нефрит при болезни Kawasaki был подтвержден данными нефробиопсии. Приводим описание наблюдения.

Ребенок, Ольга П. 7 лет, заболела в январе 1997 г., отмечались кореподобная сыпь, увеличение подчелюстных лимфатических узлов, 2-сторонний катаральный конъюнктивит, яркая гиперемия слизистых рта, повышение температуры тела до 39,2°C в течение 2 дней, затем до 38°C еще 4 дня. Через неделю появились отеки и гиперемия правого коленного сустава, приглушение тонов и систолический шум на верхушке сердца. В общем анализе крови – Нв 130г/л, L 6,8x10<sup>9</sup>, СОЭ 13мм/час, СРБ ++. Общий анализ мочи: относительная плотность 1005, белка нет, L 12-16. Проба Нечипоренко: L 500, Э 0. Получала лечение антибиотиками. Явления артрита регрессировали. Через 2 недели началось шелушение губ, стоп, появились боли в области сердца, стойко сохранялся «беспричинный» субфебрилитет. Впервые осмотрена кардиологом. На ЭКГ синусовый ритм с ЧСС 100/мин, нормальное положение электрической оси сердца. При



2-мерной эхокардиографии обнаружены пролапс митрального, аортального и легочного клапанов, гиперэхогенная плотность стенок венечных артерий, картина «ожерелья» правой коронарной артерии и сужение просвета левой. При УЗС органов брюшной полости правая почка 74x24мм, левая 80x34мм, лоханки и чашечки не расширены, акустическая плотность паренхимы обычная, подвижность почек не нарушена.

Диагностирована болезнь Kawasaki, коронарит, асептическая лейкоцитурия, катаральный цистит. Проведено 5 в/в введений веноглобулина (общая курсовая доза 1г/кг), аспирин 20 мг/кг/сут в течение 2 месяцев, нитроглицерин 10 дней. На фоне лечения состояние девочки улучшилось, нормализовалась температура тела, купированы боли в сердце, зарегистрирована положительная динамика коронарита по эхокардиографическим данным (уменьшение акустической плотности стенок коронарных артерий, исчезновение картины «ожерелья»).

На протяжении следующих 3 лет нарушений самочувствия ребенка не отмечалось, развивалась по возрасту. Однако в сентябре 2000 г. на фоне острого фарингита с субфебрилитетом зафиксирована микрогематурия без отека и гипертензионного синдромов. Общий анализ крови – без патологии. В общем анализе мочи относительная плотность 1003, белка нет, L 2-3, Э 25-30 в поле зрения. В пробе Нечипоренко L 5700, Э 1400. В пробе Зимницкого относительная плотность 1006-1011. Лечение не получала.

В декабре 2000 г. эпизод лихорадки в течение 4 дней, головная боль, боли в животе, вновь микрогематурия. Девочка госпитализирована в нефрологическое отделение, температура тела 38,2°C, кожа с легким желтушным оттенком, яркая разлитая гиперемия слизистых полости рта. Губы яркие, сухие, язык малиновый, выраженная инъекция сосудов склер, увеличение до 1,5-2 см подчелюстных и переднешейных лимфоузлов. Отеков нет. Суставы обычной конфигурации. Дыхание проводится во все отделы легких равномерно. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, ЧСС 92/мин, мягкий систолический шум на верхушке. Границы сердца не расширены. АД на руках 90/60мм рт.ст. Печень выступает на 1,5-2 см из-под края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез в пределах 1200-1500 мл/сутки. Данные лабораторного обследования: Общий анализ крови: Э  $4 \times 10^9$ , НВ 129 г/л, L  $5 \times 10^9$ , п1 с7 л29 м10 э2, тромб.  $340 \times 10^9$ /л, СОЭ 21 мм/час. Биохимический анализ крови: креатинин 0,6 мг/дл (N 0,5-1,1), мочевины 4,2 ммоль/л, общий белок 70 г/л, альбумин 43 г/л, общий билирубин 0,5 мг/дл (N 0,2-1,0), АСТ 202 у/л (N 9-48), АЛТ 102 у/л (N 1-49). Коагулограмма: фибриноген 2,3 г/л, РФМК 4,0, ПТИ 128%. ВСК по Ли-Уайту – 4 мин. Иммунограмма: иммуноглобулин А 2,8, иммуноглобулин М 1,0, иммуноглобулин G 15, ЦИК 20. ИФА на маркеры гепатитов А,В,С, хламидии, уреоплазмы, CMW – отрицательный, иммуноглобулин G к герпесу 30 Ед. Анализ крови на LE-клетки 3-кратно – отрицательный. Общий анализ мочи: относительная плотность 1000, белок 1,74 г/л, L нет, Э большое количество в поле зрения. Проба Нечипоренко: L 23500, Э 75000. Проба Зимницкого: относительная плотность 1001-1023, дневной диурез 385 мл, ночной диурез 810 мл. Суточная протеинурия: 0,165 г/сутки. В посевах мочи на стерильность 3-кратно роста нет.

На УЗС органов брюшной полости и почек определяется усиление сосудистого рисунка печени и умеренная гепатомегалия, правая почка 92x33 мм, левая – 96x37 мм, снижение дифференциации слоев, чашечно-лоханочная система не расширена, подвижность почек в норме. Цистоскопия: дистальный катаральный цистит. У-сцинтиграфия почек: резко выраженное нарушение экскреторной функции обеих почек.

Был заподозрен острый интерстициальный нефрит, но непонятна его этиология. В динамике отмечалось стойкое ускорение СОЭ до 20-30 мм/час; уровень АСТ и АЛТ нормализовался в течение 1,5 недели. Сохранялся низкий удельный вес мочи, микропротеинурия, микрогематурия и незначительная лейкоцитурия.

Для уточнения диагноза проведена нефробиопсия. Гистологически обнаружены скопления лимфоцитов, макрофагов, фибробластов в стенках артерий мелкого и среднего калибра, разрастание вокруг сосудов соединительной ткани с лимфоцитарно-макрофагальной инфильтрацией без вовлечения канальцев. Клубочки интактны. При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к иммуноглобулинам А, М, G выявило небольшое количество иммуноглобулина М в интерстиции при отсутствии иммуноглобулинов А и G. Заключение биопсии: морфологические признаки слабо выраженного хронического воспалительного процесса в артериальных сосудах – васкулита с очаговым периваскулярным фиброзом и вторичным также преимущественно периваскулярным очаговым хроническим интерстициальным компонентом с отложением Ig M (очаговый хронический интерстициальный нефрит).

На этом основании сделано заключение о том, что у девочки протекает хронический васкулит с вовлечением почек. Клинические признаки начала заболевания соответствуют признакам БК. Хотя проведено лечение иммуноглобулином и аспирином, васкулит приобрел хроническое течение, клинически не проявляя себя в течение 3 лет, в результате чего развилось одно из осложнений БК в виде хронического интерстициального нефрита. Следует отметить, что в острой стадии БК доза аспирина была субтерапевтической – 20 мг/кг/сут при рекомендуемой 80 – 100 мг/кг/сут.

С учетом отсутствия признаков активного процесса в настоящее время назначена длительная низкодозная терапия аспирином (10мг/кг/сутки), плаквенил и аевит.

Данное наблюдение свидетельствует о необходимости длительного наблюдения детей с перенесенным острым эпизодом БК ввиду субклинического характера этого системного васкулита в хронической стадии.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Брегель Л.В., Белозеров Ю.М., Субботин В.М. Болезнь Kawasaki – клиника, диагностика, лечение// Методические рекомендации. - Иркутск: ООО « ДМ- Сервис», 1998.- 28с.
2. Там же. -20с.



3. Кремер Г.И. Синдром Кавасаки у детей// Российский педиатрический журнал.- 1998.- Т. 2, № 1.- С. 19-21.
4. Akira A., Hiroyuki S. The histopathological study on the kidney involved with Kawasaki disease - with a comparative study on the coronary arterial lesions// J. J. Coll. Angiol.- 1989.- Vol.29, №6.-P. 453-460.
5. Asami T., Nakano T., Sakai K. Renal tubular disorder in Kawasaki disease// Acta Medica et Biologia.- 1989.- Vol.37, №3.-P. 125-128.
6. Mac Ardle B.M., Chambers T.L. Acute renal failure in Kawasaki disease// J. Royal Soc. Med.- 1983.- Vol.76, №6.- P.615-616.
7. Borderon J.C., Grimpe E. Kawasaki disease in France: A one-year prospective study// Medecine et Maladies Infectieuses- 1998.- Vol.28. - P. 550-559.
8. Ferriero D.M., Wolfsdorf J.I. Hemolytic uremic syndrome associated with Kawasaki disease// Pediatrics.- 1981.- Vol.68, №3.- P. 405-406.
9. Foster B.I., Bernard C., Drummond K.N. Kawasaki disease complicated by renal artery stenosis// Arch. Dis. Chil.- 2000.- Vol.83, №3.- P. 253-255.
10. Lee B.W., Tay J.S., Yip W.C. Kawasaki syndrome in Chinese children// Ann. Trop. Paediat.- 1989.-Vol. 9, №3.- P. 147-151.
11. Nardi P.M., Hallre I.O. Renal manifestations of Kawasaki disease// Pediatr. Radiol.- 1985.- Vol.15, №2.- P. 116.
12. Roberti I., Reisman L., Churg J. Kawasaki disease// Pediat. Nephrol. -1993.- Vol.7.- P. 479-489.
13. Salcedo I.R., Greenberg G.L. Renal histology of mucocutaneous lymph node syndrome// Clin. Nephrol.- 1988.- Vol.29.- P. 347-351.
14. Sevin C., Heidet L., Gagnadoux M.F. Acute renal insufficiency in Kawasaki disease// Vasc. Surg.- 1991.- Vol.13, №1.-P. 47-57.
15. Senzaki H., Suda M., Noma S., Kawaguchi H. Acute heart failure and acute renal failure in Kawasaki disease// Acta. Paediatr. Jpn.- 1994.- Vol.36, №4.- P. 443-447.
16. Tucker L.B. Vasculitis Kawasaki disease and hemolytic uremic syndrome// Current Opinion Rheumatol.- 1994.- Vol.6, №5.- P. 530-536.

Поступила в редакцию 3.02.2002 г.



© С.В.Лапин, А.А.Тотолян, 2003  
УДК [616.16:616.613]-07-097

*С.В.Лапин, А.А.Тотолян*

## ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ ВАСКУЛИТАХ

*S.V. Lapin, A.A. Totolyan*

## IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS OF LESIONS TO THE KIDNEYS WITH VASCULITES

Лаборатория клинической иммунологии, Центр Министерства здравоохранения РФ по молекулярной медицине Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

**Ключевые слова:** почки, васкулиты, иммунология.  
**Key words:** kidneys, vasculites, immunology.

Почки являются одним из наиболее васкуляризованных органов в организме, и практически все васкулиты приводят к тем или иным нарушениям в их работе. Невозможно обойти вниманием значение серологических иммунологических тестов в диагностике васкулитов. Иммунологические тесты не только улучшают клиническую диагностику этих состояний, но и позволяют выделить ряд форм васкулитов, отличающихся единством патогенеза и в определенной степени клинических проявлений. Это относится к ANCA-ассоциированным васкулитам, гипокомплементемическим и иммунокомплексным васкулитам. Некоторые формы характеризуются наличием уникального серологического маркера васкулита, как, например, антитела к базальной мембране клубочка при синдроме Гудпасчера.

До недавнего времени отсутствие других диагностических подходов, кроме клинических и морфологических, в значительной мере затрудняло их выявление. Проведение иммунологического обследования может сократить время постановки окончательного диагноза и избавить от анализа зачастую неоднозначных клинических данных. В данном обзоре мы рассмотрим место иммунологических тестов в диагностике поражений почек при системных васкулитах.

Общепринятой классификации васкулитов на сегодняшний день не существует. Отмечаются значительные противоречия в их номенклатуре. Этиологическая и патогенетическая классификация затруднена чрезвычайно широким спектром причин возникновения васкулитов и неоднозначностью иммунологических механизмов, участвующих в развитии процесса. Васкулиты обычно подразделяются на инфекционные, вызванные непосредственной инвазией микроорганизма в стен-

ку сосуда, и неинфекционные васкулиты, имеющие в своей основе аутоиммунный генез [4]. Неинфекционные васкулиты (табл. 1) представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, при которых развивается воспалительное поражение сосудистой стенки. К неинфекционным васкулитам также относят иммунокомплексные васкулиты, индуцированные инфекцией, полагая, что в основе процесса лежат аутоиммунные механизмы образования иммунных комплексов [10].

Гистологическое исследование биопсий ткани является основным методом подтверждения диагноза васкулита. Наибольшее распространение получила морфологическая номенклатура системных васкулитов, основанная на калибре пораженных сосудов, выработанная согласительной конференцией Чапелл-Хилл (табл. 2) [11]. Однако она не включает множество вторичных васкулитов и используется только для системных форм этих заболеваний. Американский колледж ревматологов в 1990 году опубликовал классификационные критерии васкулитов, на которые можно ориентироваться при описании основных форм, однако они неадекватны для клинической диагностики [15].

Большинство васкулитов сосудов крупного и среднего калибра могут манифестировать клиникой ишемического поражения почек, которая сопровождается артериальной гипертензией и гематурией. Некротизирующие гранулематозные васкулиты, поражающие сосуды мелкого калибра, приводят к клинике быстро прогрессирующего гломерулонефрита, при котором сочетается поражение клубочка и сосудов. При иммунокомплексных васкулитах поражаются клетки мезангия клубочка, что приводит к мезангиопролиферативным и фокально-сегментарным формам гломерулонефри-



Таблица 1

**Перечень неинфекционных васкулитов**

Основные группы	Представители**
Васкулиты крупных и средних сосудов	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гигантоклеточный васкулит (б. Хортон)</li> <li>• Синдром дуги аорты (аортоартериит Такаюсу)</li> <li>• Первичный гранулематозный васкулит нервной системы</li> <li>• Узелковый полиартериит</li> </ul>
ANCA*-ассоциированные васкулиты сосудов мелкого калибра	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гранулематоз Вегенера</li> <li>• Синдром Черджа-Стросса</li> <li>• Микроскопический полиангиит</li> <li>• Лекарственно индуцированные ANCA-ассоциированные васкулиты</li> <li>• Гиперчувствительный ангиит (с. Гудпасчера)</li> <li>• Изолированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит</li> </ul>
Иммунокомплексные васкулиты	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Пурпура Геноха-Шонлейна</li> <li>• Криоглобулинемический васкулит</li> <li>• Васкулиты при СКВ, ревматоидном артрите, с. Шегрена</li> <li>• Гипокомплементемический уртикарный васкулит</li> <li>• Сывороточная болезнь и лекарственный иммунокомплексный васкулит</li> <li>• Иммунокомплексный васкулит, связанный с инфекцией</li> <li>• Паранеопластический иммунокомплексный васкулит</li> <li>• Поликлональная гипергаммаглобулинемическая пурпура</li> </ul>
Другие васкулиты и васкулопатии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Болезнь Кавасаки</li> <li>• Болезнь Бехчета</li> <li>• Облитерирующий тромбангиит (б. Бюргера)</li> <li>• Гемолитическо-уремический синдром и тромбоцитопеническая тромбоцитическая пурпура</li> <li>• Узловатая эритема</li> <li>• Синдром Когана</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> <li>• Возвратный полихондрит</li> <li>• Эмболические феномены (миксома, эндокардит)</li> <li>• Гранулематозные васкулиты при воспалительных заболеваниях кишечника и саркоидозе.</li> </ul>

Примечания: \*\* все названия приведены в соответствие с русским переводом МКБ 10; \* ANCA – антинейтрофильные цитоплазматические антитела.

тов. Нарушения функций системы комплемента приводит к мезангиокапиллярным формам. В случае вторичных гломерулонефритов, развивающихся на фоне системных заболеваний соединительной ткани, в поражении почек может участвовать одновременно несколько патогенетических механизмов [9].

*Иммунологическая диагностика васкулитов сосудов крупного и среднего калибра.* Аортоартериит Такаюсу и височный (гигантоклеточный) артериит – наиболее часто встречающиеся формы первичных васкулитов. В клинике этих заболеваний ведущую роль играет поражение аорты и ее крупных ветвей, включая почечные артерии. Ишемическое поражение почек отмечается более чем в половине случаев аортоартериита, оно приводит к вторичной реноваскулярной гипертензии и снижению функции почек [13].

Узелковый полиартериит является старейшим из описанных в литературе васкулитов. Первое описание этого заболевания принадлежит Куссмаулю и Майеру [14]. Узелковый полиартериит с одинаковой частотой поражает женщин и мужчин, чаще в возрасте между 40 и 60 годами. При морфологическом исследовании биоптатов характерен воспалительный васкулит, сегментарно поражающий артерии мелкого калибра и приводящий к развитию микроаневризм. Приблизительно у 30% больных отмечаются признаки инфекции вирусом гепатита В, однако роль ВГВ в развитии заболевания не установлена. Могут поражаться сосуды практически любого органа, наиболее типична картина периферической невропатии. Признаки поражения почек в виде умеренной протеинурии отмечаются у 40 – 60% больных и обусловлены ишемией в результате стеноза почечных артерий.

Специфических серологических маркеров васкулитов сосудов крупного калибра не существует. Хотя антинейтрофильные антитела отмечаются при узелковом полиартериите менее чем в 10% случаев, а антифосфолипидные антитела встречаются при аортоартериите Такаюсу и других формах васкулопатий, они не могут считаться маркерами этих заболеваний.

Васкулиты крупных сосудов протекают с выраженными признаками воспалительной реакции. Фебрильная лихорадка отмечается практически у всех больных и часто сопровождается потерей веса. Выраженное увеличение СОЭ является патогенетическим признаком васкулитов сосудов крупного калибра и обычно превышает 30 мм/час.

Лабораторный мониторинг острофазового ответа может быть использован как для диагностики, так и для контроля эффективности лечения больных [19]. Острофазовый ответ представляет собой комплексное проявление активации различных механизмов иммунной системы. Он характеризуется выбросом цитокинов, экспрессией и секрецией полиаффинных сывороточных белков, адгезионных молекул, стимуляцией пролиферативных процессов, появлением в кровотоке растворимых форм рецепторов и т.д. Острофазовый ответ чрезвычайно гетерогенен как по составу, так и по уровню синтеза воспалительных белков. Надежно зарекомендовало себя в клинике количественное определение С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А, уровни которых повышаются в сотни раз, что обеспечивает необходимый динамический диапазон для оценки выраженности воспаления.



**Номенклатура и определения васкулитов в соответствии с согласительной конференцией в Чапелл-Хилл (Chapel-Hill, Univ. of North Carolina, USA) 1994 года по номенклатуре системных васкулитов [11]**

Гигантоклеточный (височный) артериит, или болезнь Хортона	<b>Васкулиты крупных сосудов</b> Гранулематозный артериит аорты и ее крупных ветвей, предпочтительно поражающий экстракеребральные сосуды. Обычно поражает височную и глазничную артерии. Отмечается у лиц старше 50 лет и сопровождается ревматической полимиалгией.
Артериит Такаясу	Гранулематозное воспаление аорты и ее основных ветвей. Встречается у больных моложе 50 лет.
Узелковый полиартериит	<b>Васкулиты средних сосудов</b> Некротизирующее воспаление средних и мелких артерий без гломерулонефрита или васкулита артериол, капилляров и венул.
Болезнь Kawasaki	Артериит, поражающий крупные, средние и мелкие артерии, ассоциирован с слизисто-кожным лимфодулярным синдромом. Часто поражаются коронарные артерии, могут вовлекаться вены. Обычно встречается у детей.
Гранулематоз Вегенера*	<b>Васкулиты мелких сосудов</b> Гранулематозное воспаление, вовлекающее дыхательные пути и некротизирующий васкулит, поражающий артерии и мелкие сосуды, включая капилляры, венулы и артериолы. Часто сопровождается клиникой быстро прогрессирующего гломерулонефрита.
Синдром Черджа–Стросса*	Гранулематозное эозинофильное воспаление верхних и нижних дыхательных путей и некротизирующий васкулит, поражающий средние и мелкие сосуды, сопровождающийся астмой и эозинофилией.
Микроскопический полиангиит*	Некротизирующее воспаление мелких сосудов, поражающее капилляры, венулы и артериолы, гистологически напоминающее узелковый полиартериит. Обычно сопровождается клиникой быстро прогрессирующего гломерулонефрита.
Пурпура Геноха–Шонлейна	Васкулит с иммунными отложениями, преимущественно содержащими IgA, поражающий сосуды мелкого калибра. Обычно поражает кожу, сосуды брыжейки и клубочка. Нередко отмечаются артрит или артралгии.
Эссенциальный криоглобулинемический васкулит	Васкулит, сопровождающийся отложениями иммунных комплексов в стенках мелких сосудов на фоне обнаружения криоглобулинов в сыворотке. Обычно сопровождается кожной пурпурой и гломерулонефритом.
Кожный лейкоцитокластический ангиит	Изолированный кожный лейкоцитокластический ангиит, без системных проявлений или гломерулонефрита.

Примечание: \* ANCA – ассоциированные васкулиты.

Иммунохимическое количественное определение СРБ может использоваться в качестве скринингового метода, позволяющего выявлять острое воспаление. По сравнению с СОЭ увеличение СРБ сыворотки крови значительно чаще свидетельствует об органической природе заболевания, в то время как диагностическая значимость только СОЭ очень мала.

В норме концентрация СРБ составляет меньше 5 мг/л, в то время как при острых воспалитель-

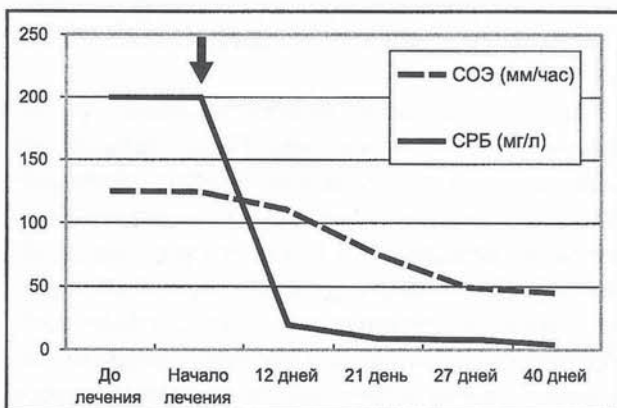


Рисунок. Динамика СОЭ и СРБ в ответ на иммуносупрессивную терапию при гигантоклеточном васкулите [13].

ных процессах она может достигать до 300 мг/л, причем значимое увеличение наблюдается уже через 6 часов после начала процесса.

На фоне иммуносупрессивной терапии снижение острофазовых реактантов происходит с разной скоростью. Так, при успешном лечении височного артериита кортикостероидными гормонами уровни фибриногена и СРБ снижаются быстрее всего, и у 70% больных достигают нормальных значений в течение 2 недель терапии [6]. Ответ СОЭ несколько замедлен, у половины больных этот показатель нормализуется через 1 – 2 месяца после начала патогенетической терапии (рисунок).

На сегодняшний день измерение СРБ можно рассматривать в качестве основного метода оценки воспаления. Иммунологическое обследование больного с ревматологическим заболеванием должно обязательно включать измерение концентрации СРБ в сыворотке крови и повторяться с регулярными интервалами времени для наблюдения за ходом заболевания [5].

Другим неспецифическим маркером активности васкулитов сосудов крупного калибра служат антиэндотелиальные антитела (АЭА) [7]. Они со-



ставляют гетерогенную группу антител, направленных к антигенным детерминантам эндотелиальных клеток. Точная природа антигенов не установлена, и неясно, могут ли они представлять собой белки, конститутивно экспрессированные на поверхности эндотелиальных клеток, либо их продукция индуцируется под действием воспалительных цитокинов. Возможно, что некоторые антигены являются компонентами плазмы крови, адсорбированными на поверхности эндотелиоцита. АЭА не представляют ценности в качестве диагностического маркера, т.к. они встречаются при самых разнообразных васкулопатиях. АЭА выявляются только на фоне выраженной клинической активности заболевания, что позволяет ориентироваться на их содержание для определения фазы заболевания. Они могут играть определенную роль в патогенезе васкулитов, в связи с тем что способны модулировать экспрессию эндотелиальных молекул адгезии и факторов воспаления. АЭА, обнаруженные в сыворотке больных СКВ, способны усиливать высвобождение IL-6 из эндотелиоцитов, таким образом участвуя в патогенезе системной воспалительной реакции.

Эта разновидность аутоантител встречается прежде всего при классических васкулитах – аортоартериите Такаясу, болезни Кавасаки и пурпуре Шенлейн-Геноха и при васкулопатиях, в частности облитерирующем тромбангите (болезни Бюргера). Часто АЭА обнаруживаются при СКВ. АЭА отмечаются у большинства больных с активной формой ANCA-ассоциированных васкулитов. У детей с пурпурой Шенлейна-Геноха наличие АЭА класса IgA коррелирует с частотой поражения почек. Показано, что АЭА служат надежным маркером активности процесса при облитерирующем тромбангите. При синдроме Бехчета они встречаются у 50% больных, особенно у больных с выраженным кожным васкулитом. В качестве маркера заболевания комплексы-фиксирующие АЭА обнаружены при гемолитико-уремическом синдроме и тромботической тромбоцитопенической пурпуре [8].

Существует определенная связь между антифосфолипидными и антиэндотелиальными антителами. У больных с антифосфолипидным синдромом и идиопатическим ливедо обычно выявляются антиэндотелиальные антитела. Предполагается, что антикардиолипиновые антитела способны взаимодействовать с фосфолипидами эндотелия. Антигены антикардиолипиновых антител, в частности комплексы фосфолипидов и b2 гликопротеина 1, способны связываться с поверхностью эндотелиальных клеток, приводя к повреждению эндотелия. Имеются работы, посвященные высокой встречаемости АЭА и антикардиолипиновых антител при

раннем атеросклерозе у лиц до 50 лет с низким содержанием холестерина сыворотки крови.

Наличие АЭА характерно для вторичных ангиопатий, в частности для диабетической микроангиопатии, коронарной недостаточности после пересадки сердца, васкулопатиях при склеродермии, дерматомиозите и рассеянном склерозе, невоспалительных иридоциклитах.

Критерии для определения АЭА в клинике окончательно не разработаны. На сегодняшний день можно сказать, что АЭА могут служить неспецифическим маркером ангиопатий различного генеза, и мониторинг их содержания в сыворотке крови больного позволяет установить активность патологического процесса.

В качестве маркеров активности васкулита измеряется сывороточная концентрация факторов, продуцируемых поврежденной клеточной стенкой в ответ на иммунное поражение. С этой целью используется мониторинг содержания VIII фактора (фактор Виллебранда), тромбомодулина и фибронектина, синтезируемых эндотелиоцитами в ответ на повреждение. Также используется определение растворимых форм эндотелиальных молекул адгезии sICAM-1, sVCAM и L-селектина. Несмотря на разнообразие данных об их применении в клинике, их значение в диагностике васкулитов на настоящий момент окончательно не определено [13].

*Диагностика и мониторинг ANCA-ассоциированных васкулитов.* Васкулиты сосудов мелкого калибра и капилляров в соответствии с иммунологическими признаками подразделяются на иммунокомплексные и ANCA-ассоциированные васкулиты. ANCA представляют собой семейство аутоантител, насчитывающее около 10 представителей, направленных к различным компонентам гранул нейтрофилов. К ANCA-ассоциированным васкулитам относятся гранулематоз Вегенера (ГВ), микроскопический полиартериит (МПА), изолированный быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями (БПГН) и синдром Черджа–Стросса (СЧС) [12].

Роль ANCA в развитии некротических васкулитов однозначно не установлена. Предполагается, что циркулирующие в крови ANCA могут взаимодействовать с экспрессированными на поверхности клеток протеиназой 3 (PR3) и миелопероксидазой (MPO) [18]. Это приводит к индукции окислительного взрыва, миграции нейтрофилов под эндотелий, образованию гранулемы и некротизирующего васкулита. Большое количество экспериментальных и клинических данных поддерживает эту теоретическую модель, указывая на ANCA в качестве основ-



**Показания для назначения лабораторного теста для выявления ANCA в клинике\*****Показания для назначения иммунофлюоресцентного ANCA теста:**

1.	Признаки воспалительной реакции (лихорадка, слабость, миалгии, потеря веса, увеличение СОЭ) без видимой причины или локализации воспалительного процесса.
2.	Наличие характерных проявлений васкулита – пурпуры, некрозы кончиков пальцев, полиневропатии, протеинурии и гематурии, летучих легочных инфильтратов, артралгиях.
3.	Наличие признаков синдрома Вегенера, синдрома Черджа–Стросса, узелкового периартериита и других аутоиммунных заболеваний, сопровождающихся ANCA.
4.	Быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

После получения положительного ответа в методе непрямой иммунофлюоресценции должен быть выполнен иммуноферментный тест для установления конкретной антигенной специфичности ANCA.

Примечание: \* – рекомендуется совместное выявление антинуклеарного фактора, антинейтрофильных антител и антител к базальной мембране клубочка в качестве скринингового обследования при подозрении на поражение почек при системном васкулите.

ного патогенетического агента развития некротизирующих гранулематозных васкулитов.

Все ANCA-ассоциированные васкулиты характеризуются некротизирующим гранулематозным поражением артериол, частым поражением почек и легких. Начальными признаками этих заболеваний являются неспецифические жалобы, такие как лихорадка, слабость, артралгии, миалгии и потеря веса в сочетании с увеличением СОЭ и СРБ. Прдромальный период длится до года, что позволяет поставить диагноз системного васкулита уже на этом этапе. К сожалению, ANCA-ассоциированные васкулиты редко диагностируются до развития почечных и легочных осложнений, которые приводят к значительной инвалидизации больных. Скрининговый иммунофлюоресцентный тест по выявлению антинейтрофильных антител позволяет осуществлять раннюю диагностику этих состояний (табл. 3) [17]. В качестве субстрата метода используются нейтрофилы здорового донора, фиксированные этанолом. При флюоресцентной микроскопии можно отметить несколько основных типов свечения в цитоплазме нейтрофилов. Характерный цитоплазматический тип ANCA или cANCA (cytoplasmic) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме между долями ядра лейкоцита. Это преобладающий тип ANCA в сыворотке больных

ГВ (табл. 4). Антинейтрофильные антитела, определяющие перинуклеарный тип свечения, очерчивают доли ядра. Так называемый pANCA-тип (perinuclear) антинейтрофильных антител отмечается при СЧС, МПА и многих других аутоиммунных и инфекционных заболеваниях. Неспецифический тип свечения или xANCA, встречается редко и был описан при разных аутоиммунных заболеваниях, преимущественно при воспалительных заболеваниях кишечника и аутоиммунных заболеваниях печени. Так как наличие антинуклеарного фактора может затруднять определение типа свечения нейтрофилов, рекомендуется совместное выполнение обоих тестов [3].

Каждому типу свечения в реакции флюоресценции соответствует ряд антител к конкретным клеточным антигенам, которые определяются с помощью более специфичных методов. Антитела, дающие классический cANCA-тип свечения, направлены против протеиназы 3 (PR-3), которая локализуется в азурофильных гранулах нейтрофила, наряду с другими сериновыми протеиназами, в частности, катепсином G и эластазой. Большая часть сывороток, индуцирующих перинуклеарный тип иммунофлюоресценции, реагирует с миелопероксидазой (MPO) – основным микробицидным ферментом азурофильных гранул, генерирующим кислородные радикалы. Реже в pANCA-позитивной сыворотке выявляются антитела к эластазе.

Миелопероксидаза и эластаза представляют собой катионные белки, которые связываются с отрицательно заряженной ядерной мембраной при фиксации нейтрофила этанолом, чем объясняется перинуклеарный тип флюоресценции в присутствии этих разновидностей ANCA.

Описано несколько разновидностей ANCA, взаимодействующих с другими

**Частота обнаружения ANCA при васкулитах**

Заболевание	Встречаемость (%) ANCA	
	cANCA/PR3	pANCA/MPO
Классический узелковый полиартериит	<10	15
Гранулематоз Вегенера	90	20
Микроскопический полиангиит	20	70
Быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями	20	80
Синдром Черджа-Стросса	10	70



белками нейтрофильных гранул – лактоферрином, катепсином G и BPI (bactericidal/permeability increasing protein). Эти разновидности ANCA выявляются значительно реже, и необходимость их определения в клинике не доказана.

Системный ГВ проявляется образованием гранулем верхних дыхательных путей, сливными гранулемами в легких и клиникой быстро прогрессирующего гломерулонефрита. Изолированное поражение дыхательных путей встречается при ограниченной форме заболевания. При биопсии почек отмечается экстракапиллярно-пролиферативный гломерулонефрит с полунуниями без иммунных отложений. Кроме того, при системных формах ГВ отмечается пурпура на нижних конечностях, увеиты и ретроорбитальный васкулит, множественные мононевриты.

Основным иммунологическим маркером ГВ является выявление цитоплазматического типа ANCA, связанного с антителами к протеиназе-3. Перинуклеарный тип ANCA при ГВ встречается значительно реже и не исключает диагноз этого заболевания. Выявляемость ANCA зависит от системности процесса, тяжести и активности заболевания в момент исследования.

Повышенные титры cANCA при ГВ являются клинически значимыми и коррелируют с активностью заболевания. Высокий титр служит основанием для патогенетической иммуносупрессивной терапии. Титр cANCA увеличивается в среднем за месяц до начала клинического обострения заболевания и достигает максимальных значений при активности процесса и значительно снижается, вплоть до исчезновения аутоантител при стойкой клинической ремиссии. Снижение титра аутоантител может занять до полугода, СРБ лучше отражает уменьшение активности аутоиммунного воспаления на фоне эффективной терапии.

Необходимость ежемесячного мониторинга ANCA для оценки активности заболевания находится под вопросом, так как далеко не всегда наблюдается выраженное снижение титров при снижении клинической активности. Однако было показано, что терапия, проводимая на основании мониторинга cANCA, способна эффективно предотвращать рецидивы ГВ [10].

Другим системным васкулитом, поражающим сосуды легких и почек, является СЧС. Морфологически СЧС представлен аллергическим гранулематозным ангиитом, богатым эозинофилами, морфологически близким узелковому полиартерииту. При клиническом осмотре отмечается история бронхиальной астмы, полипов носа, синусита, полиневропатий и мигрирующих эозинофильных инфильтратов в легких. Частота поражения почек при СЧС

окончательно не установлена, по всей видимости, поражение почек встречается реже, чем при ГВ и МПО. По гистологическим признакам поражение клубочков напоминает экстракапиллярно-пролиферативный гломерулонефрит при МПО, но в интерстиции обычно наблюдаются эозинофильные гранулемы. Антитела типа pANCA, направленные против миелопероксидазы, выявляются у 75% больных СЧС. При СЧС кроме ANCA часто обнаруживаются антиэндотелиальные антитела и повышенные уровни воспалительных эозинофильных белков (ЕСР) в сыворотке.

Из системных васкулитов МПА был выделен в отдельную нозологическую категорию сравнительно недавно. От узелкового полиартериита МПА отличается мелким калибром поражаемых сосудов и может быть выявлен только микроскопически. При МПА образуются аневризмы, типичные для узелкового полиартериита. Обычно МПА сопровождается капилляритом в легких. Если классический узелковый полиартериит течет без признаков гломерулонефрита, то МПА практически всегда поражает клубочки и является причиной быстро прогрессирующего гломерулонефрита. При исследовании биопсий почки отмечается фокально-сегментарный и экстракапиллярно пролиферативный гломерулонефрит, сходный с поражением почек при ГВ.

Быстро прогрессирующий гломерулонефрит может дебютировать изолированно, без признаков системного васкулита. Типичные продромальные симптомы некротизирующих васкулитов могут быть слабо выражены или отсутствовать. Так как морфологические признаки поражения почек при БПГН неотличимы от таковых при МПА, он часто рассматривается как ограниченная форма МПА.

Антитела типа pANCA, реагирующие с миелопероксидазой, встречаются у большинства больных МПА и БПГН. Чувствительность pANCA при этих заболеваниях превышает 90%, но они также могут выявляться при ряде других заболеваний. Таким образом, отрицательный результат скринингового теста позволяет исключить диагноз ANCA-ассоциированного васкулита. Характерно что у больных БПГН с cANCA-типом свечения отмечается более агрессивное течение заболевания и частое развитие тяжелой почечной недостаточности. У большинства pANCA-позитивных больных БПГН сопровождается легочными инфильтратами и/или кровоизлияниями в альвеолы, что типично для клиники МПА [12].

Другой причиной развития БПГН могут быть антитела к базальной мембране клубочка, служащие маркером синдрома Гудпасчера или гиперчувствительного ангиита. Синдром Гудпасчера



является классическим аутоантитело-опосредованным аутоиммунным заболеванием, вызываемым аутоантителом класса IgG, направленным к неколлагеновому домену  $\pm 3$  цепи коллагена IV типа. Этот домен участвует в связывании фибрилл коллагена IV в составе базальных мембран почек и легких. Реакция антитела с аутоантигеном приводит к развитию БПН с линейными отложениями IgG по базальной мембране клубочка и легочным геморрагиями.

Антитела к базальной мембране клубочка могут выявляться с помощью непрямой иммунофлюоресценции с использованием ткани здоровой почки человека в качестве субстрата. Использование ткани лабораторных животных неприемлемо в связи с высоким уровнем неспецифического окрашивания. В настоящее время методом выбора является определение антител к рекомбинантному антигену  $\alpha 3$  цепи коллагена IV типа с помощью иммуноферментного анализа.

У 30 – 40% больных с синдромом Гудпасчера наряду с антителами к базальной мембране клубочка выявляются рANCA, в связи с чем эти тесты должны выполняться совместно.

Антинейтрофильные цитоплазматические антитела отмечаются при лекарственных васкулитах, сопровождающихся гломерулонефритом, в частности вызванных пропилтиоурацилом, пеницилламином, миноциклином и аллопуринолом.

Существует несколько работ о встречаемости рANCA при СКВ, но данные значительно разнятся, что не позволяет однозначно решить вопрос об их значении при этом заболевании. Эти разночтения обусловлены тем, что при СКВ, благодаря высокой аффинности ДНК к миелопероксидазе, циркулирующие в крови рибонуклеиновые кислоты из разрушенных клеток способны связываться с миелопероксидазой, выступающей субстратом в иммуноферментных тестах для определения рANCA, что приводит к высокой частоте ложноположительных результатов.

Выявление ANCA чувствительный, но не специфичный тест для диагностики васкулитов, что требует большой осторожности в интерпретации результатов анализа и не исключает необходимости морфологической верификации диагноза поражения почек.

*Иммунологическая диагностика иммунокомплексных васкулитов и криоглобулинемии.* В отличие от ANCA-ассоциированных васкулитов, которые приводят к легочно-почечному поражению, иммунокомплексные васкулиты, такие, как пурпура Геноха-Шонлейна (ПГШ) и смешанная криоглобулинемия, манифестируют кожно-почечным синдромом. Кожа, благодаря ее обильной васкуляризации и мел-

кому калибру сосудов, поражается иммунокомплексными (лейкоцитокластическими) васкулитами. Термин лейкоцитокластический васкулит используется для описания процесса, обнаруживаемого микроскопически в стенке сосуда. Основными его признаками являются фибриноидный некроз стенок сосуда с инфильтрацией полиморфноядерными нейтрофилами, некоторые из которых разрушаются с образованием характерного ядерного дебриса. Разновидностью лейкоцитокластических васкулитов является их лимфоцитокластический вариант, встречающийся при ПГШ, также обусловленный отложениями иммунных комплексов, содержащими IgA, и сопровождающийся высоким содержанием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Этиологические причины развития лейкоцитокластических васкулитов чрезвычайно разнообразны. Обычно лейкоцитокластический васкулит развивается на фоне другого аутоиммунного заболевания или представляет собой реакцию гиперчувствительности в отношении экзогенного агента. В число возможных причин развития кожного васкулита входят различные инфекционные заболевания, сопровождающиеся геморрагической сыпью, прием лекарственных препаратов, сывороточная болезнь, паранеопластические процессы, заболевания соединительной ткани, дефицит факторов комплемента, васкулиты при пересадках органов и т.д. Все эти состояния характеризуются появлением в сыворотке крови больного избыточных количеств антигена, стимулирующего образование ЦИК, которые оседают в стенках мелких сосудов.

Сложно предоставить окончательно сформированную концепцию механизмов образования избыточных количеств ЦИК, приводящих к иммунокомплексному поражению сосудов. Образование иммунных комплексов является частью нормальных процессов взаимодействия антитела с антигеном. Экзогенный растворимый антиген в плазме крови или в ткани приводит к развитию гуморальных ответов, с помощью которых он может быть удален. Связывание антигена со специфическими антителами приводит к образованию иммунных комплексов, которые должны захватываться рецепторами к Fc-фрагментам молекул антител и к комплементу на клетках ретикулоэндотелиальной системы и клеток крови. Нарушение процесса образования иммунных комплексов и их элиминации приводит к их накоплению в циркуляции и отложению в стенках сосудов.

Кроме того, иммунные комплексы могут образовываться за счет способности иммуноглобулинов к полимеризации и кристаллизации за счет Fc-фрагментов, а также образования ревматоид-



ного фактора. При ряде иммунокомплексных заболеваний, например при ревматоидном артрите, синдроме Шогрена, множественной миеломе, криоглобулинемиях и ПГШ, ЦИК могут состоять исключительно из иммуноглобулинов. При ПГШ и IgA-нефропатии показан дефект гликозилирования Fc-фрагмента IgA, что приводит к его полимеризации, нарушению клиренса IgA1 печенью и поражению клубочка.

Классическим клиническим проявлением иммунокомплексных васкулитов являются плотные на ощупь геморрагические высыпания на нижних конечностях. При иммунокомплексных васкулитах может отмечаться сетчатое ливедо, появляться узелки в подкожной клетчатке по типу узловой эритемы. В тяжелых случаях возможно развитие некротических изъязвлений, затрагивающих большую поверхность кожи. При обследовании больших контингентов больных иммунокомплексным васкулитом было установлено, что у 40% больных отмечались изменения в мочевом осадке, преимущественно в виде микроскопической гематурии, у 30% – артралгии, у 5% – абдоминальный синдром. Лихорадка и миалгии выявляются в этом случае у 20% и 10% больных соответственно [13].

Поражение почек при иммунокомплексных васкулитах зависит от количества ЦИК и способности мезангия клубочка к их элиминации. В большинстве случаев иммунокомплексные васкулиты проявляются преимущественно морфологической картиной мезангиального гломерулонефрита. Эти поражения сопровождаются увеличением мезангиального матрикса и его гиперклеточностью, а также мезангиальными отложениями IgM, IgA и C3. В случае образования иммунных комплексов, содержащих только иммуноглобулины при ПГШ, криоглобулинемии, ревматоидном артрите и IgA-нефропатии также отмечаются преимущественно мезангиальные формы гломерулонефритов с отложениями причинного антитела в мезангии клубочка. В ряде случаев, значительные отложения иммунных комплексов приводят к развитию фокального и сегментарного гломерулонефрита или диффузно-пролиферативного гломерулонефрита. В редких случаях возможно развитие клиники БПН сопровождающегося образованием полулуний. При иммунофлюоресцентной микроскопии в этом случае отмечаются отложения гранулярные отложения IgG, IgM и комплемента.

Имеется два основных подхода к выявлению иммунных комплексов. Прежде всего это анализ биопсий ткани с непосредственной визуализацией отложений иммунных комплексов с помощью прямой иммунофлюоресценции. Так с помощью прямой иммунофлюоресценции обнаруживаются отложения IgA

в сосудах кожи и мезангии клубочка при ПГШ, что является одним из важнейших лабораторных исследований при установлении диагноза.

На практике широко используется определение ЦИК в сыворотке крови. Оптимального лабораторного теста для обнаружения ЦИК не существует, что обуславливает значительный скепсис по отношению к ценности данного показателя со стороны как лабораторных специалистов, так и клиницистов. Это связано с полиморфизмом иммунных комплексов, состав, масса и заряд которых очень непостоянны. Так как абсолютное содержание ЦИК у больного является условным показателем, единичное определение ЦИК бессмысленно, и этот тест должен выполняться в динамике. Хотя выявление ЦИК признано полезным, дополнительным лабораторным параметром при дифференциальной диагностике иммунокомплексных васкулитов, использование конкретных тестов затруднено их плохой воспроизводимостью, трудоемкостью и низкой специфичностью. В нашей стране в подавляющем числе лабораторий используется осаждение ЦИК с помощью полиэтиленгликоля. Это грубый тест, позволяющий установить присутствие в сыворотке молекулярных комплексов большой молекулярной массы. Наилучшим тестом для обнаружения ЦИК являются реакция связывания C1q фактора комплемента [19]. Другим широко распространенным методом является тест на лимфоидной клеточной линии Raji, который основан на бласттрансформации лимфоцитов при связывании на их мембране агрегатов иммуноглобулинов и комплемента. Биологическая активность ЦИК может быть установлена в реакции непрямого фагоцитоза ЦИК гранулоцитами. К сожалению, большинство тестов для выявления ЦИК достаточно дороги, что ограничивает их доступность в клинике.

Обнаружение иммунных комплексов в сыворотке отмечается при ряде патологических процессов, при которых взаимодействие антигена и антитела протекает непосредственно в кровяном русле. Криоглобулинемия, ревматоидный артрит, СКВ, а также хронические инфекционные воспалительные процессы, такие, как подострый септический эндокардит, обычно сопровождаются чрезвычайно высокими концентрациями ЦИК. В случае ревматоидного артрита ЦИК коррелируют с активностью заболевания.

Наблюдение за динамикой содержания ЦИК может быть использовано при оценке клинической активности иммунокомплексных заболеваний, вследствие чего должно выполняться проспективно, наряду с определением других показателей, в частности острофазового ответа СОЭ, СРБ. Для



## Типы криоглобулинемий

Тип криоглобулинемии	Этиология	Состав преципитата	Диагностические тесты
Моноклональная криоглобулинемия; I тип	Плазматочные дискразии, лимфопролиферативные заболевания	Моноклональный компонент (обычно IgM)	Криоглобулины; состав криопреципитата; электрофорез и иммунофиксация криопреципитата.
Эссенциальная (смешанная) криоглобулинемия; II тип	Хроническая инфекция вирусом гепатита С	Моноклональный ревматоидный фактор (обычно IgM) совместно с поликлональным IgG	Криоглобулины; ревматоидный фактор; состав криопреципитата; электрофорез и иммунофиксация криопреципитата.
Поликлональная криоглобулинемия; III тип	Системные заболевания соединительной ткани, другие аутоиммунные заболевания	Поликлональный ревматоидный фактор	Выявление криоглобулинов; ревматоидный фактор; состав криопреципитата.

правильной интерпретации данных выявления ЦИК необходимо иметь представление о концентрации иммуноглобулинов сыворотки, их клональности и наличии ревматоидного фактора. При СКВ и ревматоидном артрите содержание ЦИК достоверно коррелирует с активностью процесса и может применяться с целью мониторинга состояния пациента. Одновременно с содержанием ЦИК необходимо выполнять тесты, оценивающие систему компонента, таким, как СН50, С3 и С4 [1]. Потребление компонента наряду с увеличением содержания ЦИК служит признаком текущей активности иммунокомплексного васкулита и требует активной иммуносупрессивной терапии.

Определение ЦИК в сыворотке менее информативно по сравнению с анализом биопсий ткани. Это связано с непостоянством выявления и зачастую – с отсутствием значимых концентраций ЦИК, даже при наличии морфологических и клинических доказательств иммунокомплексного повреждения ткани. Кроме того, высокое содержание ЦИК может обнаруживаться у клинически здоровых людей. Выявление иммунных комплексов *in situ* с помощью прямой иммунофлюоресценции несомненно превосходит обнаружение ЦИК по чувствительности и информативности. Таким образом, если в развитии заболевания подозреваются аутоиммунный процесс, то при возможности должна осуществляться биопсия ткани с иммунофлюоресцентным обследованием биоптата.

Одной из разновидностей ЦИК являются криоглобулины – иммунные комплексы, состоящие исключительно из иммуноглобулинов, и способные образовывать нерастворимые комплексы при температурах ниже температуры ядра человеческого тела. Они вызывают криоглобулинопатии, проявляющиеся триадой, сочетающей разнообразные поражения кожи от пурпура до геморрагического некроза кожи, боли в суставах и гломерулонефрита, который отмечается у 50% больных [16]. Также часто наблюдается лимфаденопатия и

спленомегалия, периферическая нейропатия и синдром Рейно. Наиболее часто этот вид патологии встречается у 40 – 50-летних людей, причем женщины поражаются в 3 раза чаще мужчин.

Выделяют 3 типа криоглобулинопатий (табл. 5). Криоглобулины первого типа характеризуются присутствием в плазме моноклонального иммуноглобулина, обычно IgM или IgG. Основными причинами его возникновения являются лимфопролиферативные заболевания, в частности множественная миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфоцитарный лейкоз и различные формы лимфом.

При втором типе отмечаются криоглобулины смешанного состава, включающие в себя моноклональный компонент, обычно РФ класса IgM, и поликлональный IgG. Этот тип криоглобулинемий часто встречается изолированно, представляя собой эссенциальную (смешанную) криоглобулинемию. Основным инфекционным агентом, приводящим к развитию смешанной криоглобулинемии, является гепатит С.

Третий тип криоглобулинемий представлен поликлональным РФ, направленным против поликлональных иммуноглобулинов. Это наиболее часто встречающийся тип криоглобулинемий. Он отмечается при системных заболеваниях соединительной ткани, аутоиммунных заболеваниях печени и воспалительных заболеваниях кишечника, постстрептококковом гломерулонефрите, бактериальном эндокардите, цитомегаловирусных инфекциях.

Поражение почек преимущественно вызывает эссенциальная криоглобулинемия у больных с хроническим вирусным гепатитом С. По литературным данным, у 20% больных хроническим вирусным гепатитом С отмечаются криоглобулины второго и третьего типов.

Клиника поражений почек на фоне криоглобулинемии II типа дебютирует в виде изолированной протеинурии с микроскопической гематурией и прогрессирующим снижением их функции. В подавляющем большинстве случаев в криопреципитате



обнаруживается ревматоидный фактор класса IgM, содержащий легкие цепи к-типа, и направленный к поликлональному IgG.

В почечной ткани развивается мезангиокапиллярный гломерулонефрит, гистологически отличающийся от идиопатических форм. Он характеризуется значительной инфильтрацией клубочка лимфоцитами и моноцитами, а также образованием крупных эозинофильных, PAS-положительных гиалиновых масс в просвете капилляра. В интерстициальной ткани почки обнаруживаются признаки васкулита мелких и средних сосудов.

При анализе криоглобулинов особое значение имеет аккуратность забора крови и доставка материала в лабораторию. Так как достаточно лишь минутного снижения температуры крови для выпадения криоглобулинов и их сорбции на эритроцитах, необходим контроль всех этапов доставки и обработки материала. Кровь должна забираться в теплый шприц, и пробирка должна доставляться в лабораторию в термосе с температурой 35-40°C.

Количественной оценкой объема криоглобулинов является криокрит, отражающий объемную долю криоглобулинов в сыворотке. Должна быть определена концентрация иммуноглобулинов в составе криопреципитата и установлено наличие моноклонального компонента в преципитате с помощью электрофореза с иммунофиксацией. У больных с подтвержденной криоглобулинемией необходимо определение серологических маркеров гепатита С.

Наличие криоглобулинов сопровождается снижением содержания факторов комплемента C4 и C1q, что позволяет думать о потреблении комплемента по классическому пути при этом заболевании. Потребление факторов комплемента сыворотки является важным лабораторным параметром, отражающим активность иммунокомплексных васкулитов [2]. Хотя потребление факторов комплемента при иммунокомплексных васкулитах отмечается не всегда, его выявление свидетельствует о высокой активности процесса. Выраженное потребление комплемента часто отмечается при нефритах при СКВ, кожных васкулитах при системных заболеваниях, остром отторжении трансплантата, гемолитическо-уремическом синдроме и уртикарных гипокомплементемических васкулитах.

Гипокомплементемические васкулиты являются формой васкулита мелких сосудов, при котором на коже появляются уртикарные элементы (везикулы), сохраняющиеся до 4 дней. В сыворотке крови отмечается низкое содержание факторов комплемента. Поражение почек отмечается сравнительно редко, морфологически отмечается мезангиокапил-

лярный гломерулонефрит. У большинства этих больных отмечаются аутоантитела, направленные на C1q фактор классического пути комплемента, что приводит к его активации и появлению уртикарной сыпи. Гипокомплементемический васкулит, сопровождающийся антителами к C1q, встречается при СКВ.

Антитела, направленные против факторов комплемента, встречаются при других аутоиммунных заболеваниях с поражением почек. Так, C3-нефритогенный фактор (C3Nef) представляет собой аутоантитело, направленное против C3-конвертазы альтернативного пути активации комплемента. Аутоантитело блокирует центры фермента, ответственные за связывание с ингибиторами C3-конвертаз – факторами Н и фактором I. Таким образом, C3Nef препятствует инактивации C3-конвертазы, что позволяет активной C3-конвертазой активировать C3 фактор комплемента непосредственно в крови [19].

Присутствие C3Nef является маркером мезангиокапиллярного гломерулонефрита 2-го типа или болезни плотного осадка, сопровождающимся отложениями C3 и терминальных компонентов системы комплемента на базальной мембране. В сыворотке больных отмечаются низкие показатели СН-50 и снижение содержания C3.

В клинике применяются как функциональные тесты, позволяющие судить о состоянии системы комплемента в целом, так и непосредственное определение содержания конкретных факторов комплемента в сыворотке крови. Среди функциональных тестов наиболее часто используемым является исследование общей гемолитической активности сыворотки (СН-50). Этот тест оценивает наличие в сыворотке факторов системы комплемента, достаточных для достижения 50% гемолиза стандартного количества сенсibilизированных эритроцитов барана. Хотя этот тест является чувствительным и надежным методом выявления потребления комплемента, для получения достоверных данных абсолютно необходима быстрая заморозка сыворотки крови пациентов либо непосредственное определение СН-50 в течение 2 часов после забора крови. Обычные при рутинных исследованиях задержки являются основной причиной ложно заниженных уровней СН-50. Для мониторинга иммунокомплексных заболеваний, таких, как васкулитов, нефритов и СКВ, требуется измерение отдельных компонентов каскада комплемента.

Иммунохимический анализ для определения отдельных компонентов системы комплемента в клинике чаще всего предполагает измерение содержания C3 и C4. Совместное снижение их концентрации свидетельствует о классическом пути



Таблица 6 Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3., № 1, – С. 35-50.

**Причины потребления комплемента**

Классический путь	Альтернативный путь
Иммуноглобулины классов IgG (IgG1, IgG2, IgG3) и IgM	Иммуноглобулины класса IgA
Липополисахарид Гр- бактерий,	Полисахариды Гр+ бактерий
СРБ, связавшийся бактериальной клеточной стенкой	Компоненты клеточной стенки паразитов и грибы
Вирусные гепатиты	Респираторные вирусы
Полианионы (полинуклеотиды)	Нефритогенный фактор
Кристаллы уратов	Диализные мембраны

активации комплемента, например при волчаночном гломерулонефрите, изолированное снижение С3, указывает на активацию альтернативного пути при ПГШ (табл. 6).

Большей диагностической ценностью, по сравнению с оценкой содержания факторов комплемента, обладает определение продуктов их распада. Это связано с тем, что синтез компонентов комплемента, как часть острофазовых ответов, может усиливаться при воспалении, что может маскировать их потребление. Улучшение диагностической значимости выявления потребления комплемента достигается путем определения факторов С4а, С3д и Ва.

В связи с индивидуальными вариациями содержания компонентов комплемента для мониторингов активности заболевания необходимы серийные измерения CH50, С4 и С3.

Таким образом, иммунологические тесты в значительной мере облегчают диагностику и ведение больных с поражением почек в результате аутоиммунных заболеваний. Иммунологическая лабораторная диагностика предлагает широкий спектр тестов для диагностики и клинического мониторинга васкулитов, однако это не исключает необходимость морфологической диагностики и использования методов медицинской визуализации. Надо учитывать, что их результаты должны интерпретироваться в клиническом контексте при каждом конкретном случае, и информативность положительного результата всегда выше при наличии убедительных клинических данных, свидетельствующих о признаках васкулита.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Лапин С.В., Тотолян А.А. Антиядерные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение //

2. Лапин С.В., Тотолян А.А. Диагностика поражений почек при системных аутоиммунных заболеваниях // Нефрология -2002. –Т.6. – №2 – С.79-86

3. Лапин С.В., Тотолян А.А. Возможности иммунологической лаборатории в диагностике аутоиммунных заболеваний. // Медицинская иммунология -2002. – Т.4, №2 – С.209.

4. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни. - М: Медицина, 1997. – 520 с.

5. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А., Алешина и др. Медицинские стандарты иммунологического обследования больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы (проект) // Медицинская иммунология -2002. – Т.4, №2 – С.379.

6. Вест С.Д. Секреты ревматологии/ Пер с англ. – М.–СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект», 1999. – 768 с..

7. Ansell B.M., Bacon P.A., Lie. J.T., Yazici H. The vasculites - science and practice – Chapman&Hall Medical, UK, 1st ed. – 1996.

8. Balow J.E., Fauci A.S. Vasculitic diseases of the kidney//Diseases of the Kidney – Little, Brown and Company, USA, UK, 6 ed. - 1997.

9. Glasscock R.J., Brenner B.M. The major glomerulopathies //Harrison's Principles of Internal MedicineMc.- USA: GRAW–Hill Inc, 13th ed., 1994.

10. Jennette J.C. Small-Vessel Vasculitis//New Engl. J. Med. – 1997. –Vol. 337, N. 21. –P.1512-1523

11. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference // Arthritis Rheum - 1994. - Vol. 37 – P. 187-192

12. Kallenberg C.G.M. ANCA their clinical significance // Manual of biological markers of autoimmune diseases. – NL.: Kluwer Academic Publishers, - 1996.

13. Karter L., De La Faille H.B. Multi-systemic autoimmune-diseases: an integrated approach – ELSEVIER, NL, - 1995.

14. Kussmaul A., Maier R. Ueber eine bisher nicht beschreibene eigenthumliche Arterienerkrankung (Periarteritis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellahmung einhergeht // Dtsch. Arch. Klin. Med. – 1866. – Vol. 1. –P. 484-518

15. Mills J.A. Michael B.A., Bloch D.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of systemic vasculitis // Arthritis Rheum – 1990. – Vol. 33 –P.1094-1121

16. Ponticelli C., D'Amico G. Mixed cryoglobulinemia // Diseases of the Kidney. – USA, UK: Little, Brown and Company, 6 ed. – 1997.

17. Schmitt W.H., Gross W.L. Vasculitis in the seriously ill patient: Diagnostic approached and therapeutic options in ANCA-associated vasculitis / /Kidney Int. – 1998. – Vol. 53, Suppl. 64. –P. S-39-S-44

18. Vassilopoulos D., Hoffman G.S. Clinical utility of testing for antineutrophil cytoplasmic antibodies // Clin. Diagn.Lab. Immunol.– 1999. Vol. –P. 645-651

19. Ward A.M., Wild G.D., Riches P. G., Sheldon J. PRU Handbook of autoimmunity. – PRU Publications, 2nd ed., 2001. – 177 p.

Поступила в редакцию 21.11.2002 г.



© Н.П.Ванчакова, 2003  
УДК 616.61-008.64-036.92-085.38-08:519.4

*Н.П. Ванчакова*

## ОПЫТ БАЛИНТОВСКИХ ГРУПП В ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*N.P. Vanchakova*

## EXPERIENCE OF BALINT GROUPS WITH PRACTICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND CHRONIC HEMODIALYSIS

Курс психосоматической медицины с основами психотерапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

**Ключевые слова:** балинтовская группа, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, психические расстройства, психологические и социальные факторы.

**Key words:** Balint group, chronic renal failure, hemodialysis, mental disorders, psychological and social factors.

Несмотря на то что опыт работы балинтовских групп в мире большой, в российских клиниках они используются редко. В определенной степени это связано с большим удельным весом ургентной помощи в работе многопрофильных стационаров и других служб здравоохранения, что смещает акценты в подготовке врачей в зону формирования именно таких навыков. Но не менее важной причиной остаются стереотипы представлений о критериях профессионального роста врачей. Целями и задачами балинтовских групп являются повышение компетентности медицинского персонала в профессиональном межличностном общении, расширение представлений о лечебном процессе и психопрофилактике. Этот метод повышения профессионального роста и психотерапии был создан английским врачом психоаналитиком Михаэлем Балинтом в середине XX века [6]. Он сконцентрировал внимание на роли личности пациента в общей медицине и объединил естественнонаучные, пациент центрированные, соматические, биологические знания в новом направлении психотерапии. М. Балинт – представитель психосоматического направления, понимаемого как раздел медицины, включающий класс заболеваний, в происхождении которых психосоциальные факторы играют значительную роль, и понимаемого как целостный подход, рассматривающий больного во всем многообразии его биопсихосоциальной сущности. Такой подход основывается на том, что пациент приходит к врачу не только с болезненными симптомами, но и со страхом, психологическими и со-

циальными проблемами, часто связанными с его заболеваниями. Игнорирование проблем больного, концентрация только на болезненных симптомах, препятствуют эффективности лечебного процесса.

Фокусом исследовательской и практической деятельности балинтовских групп являются отношения врач-больной, которые отражают отношения пациента в окружающем мире и влияние врача на пациента. Работа групп проводится в форме постоянно действующих дискуссионных семинаров с врачами о проблемах их медицинской практики. Приоритетными задачами являются обучение навыкам выявления реальных жизненных трудностей и проблем пациентов, играющих роль в генезе и протекании болезненных расстройств. А также постижение истинных потребностей пациента, раскрытие мотивов выбора врача, развитие чувствительности к тому что неосознанно происходит во время взаимодействия врача и пациента. В результате исследовательской деятельности балинтовских групп был определен круг психотерапевтических методик, пригодных для врача общей практики, и создан опыт эффективных краткосрочных бесед с пациентом, который легко реализуется на практике.

В связи с техническим прогрессом медицины и эффективной борьбой с терминальными и предтерминальными состояниями неуклонно увеличивается выживаемость больных при тяжелых хронических заболеваниях. Возник новый круг проблем, обусловленных не только биологическими, но и новыми психосоциальными факторами. Классическим примером такого типа являются паци-



енты с хронической почечной недостаточностью, получающие хронический гемодиализ. Хронический гемодиализ при хронической почечной недостаточности является особой специфической формой жизни, обеспечиваемой аппаратурой. Число таких больных растет, появляются пациенты с большой длительностью этой формы жизни, которая в отдельных наблюдениях приближается к сроку жизни без гемодиализа. Все это формирует свой круг психосоматических и патопсихологических проблем. Качество жизни в таких наблюдениях зависит не только от качества гемодиализа, но и от формирующихся психических расстройств и социально-психологической дезадаптации. В процессах адаптации таких больных активное участие принимают медицинские работники, особенно врачи. Одной из наиболее прогрессивных форм их обучения и повышения квалификации в обозначенном направлении являются балинтовские группы. В состав такой группы входят врачи, работающие в одном или в различных медицинских учреждениях, которые не связаны между собой служебно-иерархическими отношениями [4].

В общей сложности известно три варианта групп. *Первый вариант.* Группа из 8 – 12 участников один раз в неделю встречается с руководителем группы для полуторачасовых занятий. Группа работает в течение 2 – 3 лет. *Второй вариант.* Группа из 6 – 15 человек с разным стажем работы, но работающих в одном учреждении, встречаются 1 – 2 раза в месяц для 4 – 5-часовых семинаров. Группа работает в течение 2 – 3 лет. *Третий вариант* больше подходит для циклов повышения квалификации врачей. Группа из 6 – 12 человек участвует в краткосрочном семинаре. Занятия проводятся ежедневно от 1,5 до 4 часов, но количество их должно быть равно числу участников группы. Предметом анализа в группе является обсуждение случаев из клинической практики участников. Это может быть обсуждение клинического наблюдения из прошлой практики, отношение с которому и характер терапевтической практики продолжают беспокоить врача, или вызывать у его дискомфортные воспоминания, остающиеся для него непонятными. Либо это могут быть пациенты из текущей терапевтической ситуации, вызывающие у врача беспокойство. В связи с тем, что объектом исследования является врач и его отношения с пациентом, пациент – как лицо, с которым врач строит профессиональные отношения. Основными принципами работы группы становятся доверительность, корректность и запрет на использование доверительной информации за пределами группы. Только в таких условиях врач

может прояснить свои чувства и отношение к пациенту и то, как он на самом деле воспринимает больного.

В практику работы кафедры и клиники прпедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова были введены балинтовские группы в циклах повышения квалификации по нефрологии и гемодиализу. Использовался краткосрочный вариант, который позволял на протяжении короткого периода времени сформировать группу и провести анализ одного проблемного пациента каждого участника группы. Предметом исследования были не техника отпуска процедур гемодиализа, а эмоциональные и поведенческие стереотипы пациентов, реакции врачей на пациентов, сложившиеся отношения, качество жизни пациентов.

Исследование системы отношений врач-больной установило, что пациент переносит на врача определенные отношения [3], эмоциональные и поведенческие стереотипы, которые сходны с его отношениями с объектами его реальной жизни (значимые лица ближайшего окружения). Ведущее место занимают родители, воспитатели, с которыми связаны переживания любви, комфорта, наказания. В эту же группу могут входить сестры, братья, соперники. Могут быть и более современные фигуры, но их анализ все же уводит к более ранним. Реакции переноса более вероятны по отношению к лицам, которые выполняют специальные функции: возлюбленные, руководители, педагоги, психотерапевты, врачи, актеры и т.п. Роль врача особенно активизирует реакции переноса. Явление это бессознательное. Больной переносит на врача гамму нежных и часто смешанных с враждебностью чувств: нежно-дружеские или злобно-ревнивые. Реакция переноса может быть позитивной и негативной. Появление этих реакций всегда создает дополнительные трудности в системе отношений врач-больной, так как могут носить не только умеренный, но и бурный характер. На характер и выраженность реакции переноса у больных с хронической почечной недостаточностью и гемодиализом оказывали влияние аффективные и личностные расстройства.

Эмоциональные реакции врача на пациента – это феномен контрпереноса [3]. Эмоции врача – это отраженные сигналы, идущие от больного, находящегося в состоянии внутреннего конфликта. Для больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении гемодиализом, типично существование широкого спектра конфликтов, обусловленных нарушением нескольких компонент системы внутриличностных отношений. Ведущее место в этих переживаниях занимали



соматическая озабоченность и выраженная тревожность. Выраженность соматической озабоченности имела обратную корреляцию с социальной адаптацией. У больных с хронической почечной недостаточностью и гемодиализом имеют место как невротические, так и психосоматические конфликты. Психосоматический конфликт у таких больных представлен противоборством стремления к независимости и потребностью в зависимости, в помощи и опеке, так как они тяжело больны и не могут обходиться без этого. В структуре этого конфликта лежит и столкновение между социально принятыми нормами и нарастающей тенденцией к агрессивному поведению. Невротический конфликт у таких больных представлен конфликтом между уровнем притязаний и возможностями, конфликтом между их потребностями, измененными болезнью, и требованиями окружающей среды.

Наиболее интенсивно эти конфликты проявляются в системах «жизненные цели», «страхи и опасения», «чувство вины». Меньше внутриличностные конфликты отражаются в отношениях с друзьями, знакомыми, сотрудниками и подчиненными. Изучение их жизненного стиля выявило, что более 70% дают положительную оценку сферам «досуг», «семья», «секс». Источником конфликтов «сфера общения» является только для 14% больных.

С переходом на лечение гемодиализом здоровье становится главной жизненной ценностью для 84% больных. А на этапе консервативного лечения только у 22% больных. На фоне лечения гемодиализом в большей степени фрустрирована потребность социального достижения. Типична высокая конфликтность в области жизненных целей, которая имеет прямую корреляцию с частотой депрессивных расстройств. Чаше, чем в норме, встречается тип реакции с фиксацией на удовлетворении потребностей. Не характерна фиксация на препятствии, более характерны реакции самозащиты, стремление к рациональному выходу из конфликтной ситуации.

Трансформация системы жизненных ценностей, актуальность поиска смысла жизни, необходимость приспособления к новым условиям жизни, искусственно созданным при лечении гемодиализом, воздействие на психику больных специфических психотравмирующих факторов, связанных с гемодиализом, ведет к активизации психологической защиты. Это может усиливать негативные впечатления врача от общения с пациентом и активизировать контрперенос. Возникновение контрпереноса мешает работе с пациентом, так как ограничивает свободу пациента в проявлении своих переживаний и переноса на врача, ограничивает врача в

оценке и понимании пациента. Контрперенос может привести к продолжительному и неуместному поведению врача по отношению к пациенту в форме стойкого непонимания, поощрения, успокоения и разрешения. Контрперенос может стать ситуацией фрустрации для врача. Например, больной напоминает неприятного человека из прошлого врача. Фрустрирующими ситуациями для врача могут быть агрессивное поведение пациента, конфликтное поведение пациента, направленное на снижение эмоционального напряжения и перенос на врача своих неудач. Идентичное значение имеют ситуации, когда пациент не готов или не может, или не хочет говорить о своих проблемах врачу, а врач ориентирован на быстрый контакт. Наиболее часто такой стиль поведения среди больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом имели психопатизированные больные.

Психопатизация личности встречается у 10 – 15% больных хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом и имеет связь с длительностью гемодиализа, характером социального окружения, признаками резидуального органического поражения головного мозга (психоорганический синдром), алкогольной зависимостью. Психоорганический синдром в большей степени проявляется дезадаптивными реакциями, в которых выражен дисфорический или апатический компонент [2]. Такие больные часто проявляют вербальную и поведенческую агрессию, грубо нарушают пищевой режим, периодичность сеансов гемодиализа, капризны, употребляют алкоголь, наркотики, совершают кражи. Эти больные становятся очень трудной группой не только по медицинским критериям, но и по социальным [2].

Во время дискуссий в балинтовской группе для выявления психических компонентов болезни и ее психологических и социальных последствий использовалась процедура, сходная со сбором анамнеза. Она была ориентирована на выяснение и уточнение соматической симптоматики, приобретение опыта в психологическом понимании больных и в психотерапевтическом подходе к ним.

Круг проблем, занявших ведущее место в дискуссиях, был связан с трудностями установления контакта с больным, обусловленными психическими и психологическими особенностями больных с хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ.

Больные с хронической почечной недостаточностью, находящиеся на хроническом гемодиализе, отличаются большой частотой аффективных расстройств и более высокой частотой суицидов по сравнению с общей популяцией. Наиболее час-



то выявляется депрессия (78%) различной выраженности, тревожные расстройства (50%), астения (30%), обсессивно-фобические расстройства (20%). Для больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на хроническом гемодиализе, характерна прямая зависимость между тяжестью соматического состояния и развитием аффективных расстройств. В то же время на фоне улучшения самочувствия у больных может актуализироваться психотравмирующее влияние заболевания и социальных факторов, усиливается реакция личности на болезнь и лечение гемодиализом. Имеется прямая связь между длительностью диализа и тяжестью аффективных расстройств. Из соматических факторов на частоту тревожных и обсессивно-фобических расстройств влияют: наличие аритмии, длительность и выраженность артериальной гипертензии, анемии, показатель общего белка крови, содержание  $\alpha_2$  и  $\beta$ -глобулинов в крови, мочевины крови, креатинин крови. На частоту депрессивных расстройств влияют уровень гематокрита, креатинина, мочевины в сыворотке крови. На частоту астении влияют возраст, соблюдение режима гемодиализа, анемия.

Опыт работы балинтовских групп позволил сделать вывод, что аффективные расстройства лечащие врачи регистрировали у пациентов с хронической почечной недостаточностью и гемодиализом только тогда, когда они достигали большой выраженности. Констатация аффективных нарушений изменяла позицию врача в сторону дезактуализации межперсонального напряжения и побуждала либо к избеганию пациента, либо к обращению за помощью к психиатру. Все остальные варианты аффективных расстройств участвовали в формировании трудных межперсональных отношений врача и больного и оказывали негативное влияние на лечебный процесс. Кроме того, следует отметить, что депрессивные и тревожные расстройства влияют на выживаемость больных. Больные без тревоги и без депрессии крайне редко нарушают режим, и у них ослабляется негативное влияние сосудистого фактора и других феноменов, обусловленных симпатикотонией.

Не менее значимы по частоте обсуждения были случаи кризисных ситуаций в процессе лечения, обусловленные особенностями личности больных с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ. Изучение личности с помощью методики ММРІ отметило повышение показателей по шкалам психастении, паранояльности, депрессии, истерии. При этом у одного больного одновременно может фиксироваться подъем по нескольким шкалам. Анализ конфликтных ситуаций и кризисного поведения больных установил, что чаще

имели место нарастание агрессивности, склонности к обвинению окружающих в развитии конфликтных ситуаций, некритичного отношения к своему поведению и повышенной требовательности к окружающим [5]. В то же время, если удавалось в системе отношений врач–больной внести навык рационального разрешения проблем, агрессивные тенденции блокировались и формировались конструктивные отношения.

Как известно, механизмы психологической защиты и личностные особенности взаимосвязаны. Эта же тенденция характерна для больных хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ. В целом, у больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом встречается широкий спектр механизмов психологической защиты. Наиболее существенные различия касаются сравнения групп женщин и мужчин. Женщины чаще применяют неэффективные механизмы: регрессию, гиперкомпенсацию, проекцию (перенос на окружающих собственных негативных чувств и представлений). Такая личностная характеристика, как тревожность, сочетается с напряжением всех механизмов психологической защиты, за исключением вытеснения и отрицания, которые как раз являются наиболее эффективными в отношении профилактики психогенных расстройств в специфических условиях лечения гемодиализом. Таким образом, женщины с повышенной тревожностью особенно предрасположены к психогенным расстройствам в условиях хронического гемодиализа, а, следовательно, являются источником наиболее проблемных профессиональных отношений врача.

Исследование уровня невротизации установило, что невротизация имеет место в 4 раза выше у мужчин, чем у женщин. Оказалось, что ситуация хронической почечной недостаточности и хронического гемодиализа изменяет половые различия в частоте возникновения невротических расстройств [1]. Женщины перестают быть лидерами по этой характеристике. В результате складывается противоречивая ситуация. Повышение качества жизни подразумевает сохранение социальной активности пациентов. Но сохранение социальной активности больных с хронической почечной недостаточностью, получающих хронический гемодиализ, осуществляется за счет механизмов, увеличивающих их невротизацию. Последнее, несомненно, отражалось на взаимоотношениях врача и больного и формировало трудную проблему выбора при формировании психотерапевтического контакта.

Одним из важных механизмов поведения являются копинг-стратегии (Мерфи, 1962). Это страте-



гии и действия, предпринимаемые человеком, чтобы овладеть трудной ситуацией и проблемой [4]. Цель копинг стратегии – достичь психического равновесия, эффективного приспособления к жизни, оптимальной адаптации. Хорошо отработанные и закрепленные копинг стратегии становятся стереотипами поведения и могут быть причиной конфликта со средой, так как при внешнем подобии могут не соответствовать содержанию ситуации.

Исследование копинг-стратегий установило, что в целом частота дезадаптивных и адаптивных стратегий поведения близкая у больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом [2]. Это указывает на декомпенсацию, т.к. в норме доминируют адаптивные стратегии. Из адаптивных стратегий в поведенческой сфере преобладали сотрудничество (37%), обращение к поддержке (30%), альтруизм (25%), обращение за помощью (17%), в когнитивной сфере – сохранение самообладания (72%), проблемный анализ (60%), установление собственных ценностей (56%), в эмоциональной сфере – оптимизм (72%). Перечисленные копинг стратегии позволяли вовлекать больных в организацию лечения, помогали им соблюдать режим гемодиализа, терапевтические рекомендации. Из дезадаптивных стратегий наиболее часто обсуждались отвлечение, избегание, смирение, религиозность, растерянность, подавление эмоций. Дезадаптивные копинг стратегии приводят к психологической изоляции больного, сепарации от проблем болезни, лечения гемодиализом, и негативно отражались на соблюдении лечебного режима. Важно отметить, что у мужчин адаптивные стратегии в поведении наблюдаются чаще, чем у женщин (два к одному). В то же время женщины чаще используют адаптивные стратегии в когнитивной и эмоциональной сферах копинг поведения. Этим объясняется более низкий уровень невротизации женщин и большая социальная сохранность мужчин [7]. Таким образом, одним из ведущих внутренних конфликтов у пациентов с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом является выбор либо в пользу сохранения социальной активности и нарастания невротизации, либо в пользу отказа от социальной активности и не нарастания невротизации. Но второе приводит к снижению качества жизни, формируются депрессивные, тревожно-депрессивные расстройства и повышается риск суицида.

Конечными целями балинтовской группы является приобретение навыка выделения и осознания факторов, блокирующих профессиональные отношения с пациентом; расширение представлений о лечебном процессе, формирование психотерапевтического кон-

такта с пациентами, психопрофилактика участников группы. Последнее обеспечивается возможностью проработки «неудачных» случаев в ситуации коллегиальной поддержки, и развитием навыка психотерапевтического контакта. Психотерапевтический контакт – это инструмент психологического влияния, способного приводить к позитивным переменам в чувствах, отношениях и поведении пациента. Он включает: выслушивание (отреагирование или вентилизация эмоционального напряжения), эмоциональную поддержку, обратную связь, при раскрытии своих мыслей, переживаний, поведения, удовлетворение ожиданий и потребностей. Основой психотерапевтического контакта являются: уважение, отсутствие морального осуждения, критики, желание помочь. Достигается это вербальными и не вербальными методами коммуникации.

Анализ ситуаций, блокировавших профессиональные отношения врачей с больными хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом, позволил выделить следующую дилемму – сложность установления баланса между самораскрытием пациента и самораскрытием врача. Недостаточное или слишком большое самораскрытие врача, накладывает ограничения на свободу общения и самораскрытие пациента. Присутствие в статусе больных большого удельного веса негативных эмоций затрудняло формирование в их адрес положительных чувств, эмпатии и затрудняло определение уровня умеренного самораскрытия в общении с пациентом. Негативные эмоции наиболее часто врачи испытывали в адрес агрессивных больных, больных, использовавших различные аспекты заболевания и ситуации гемодиализа с манипулятивными целями, и больных со скрытыми суицидными тенденциями. Однако ни один из врачей ни разу не заподозрил аутоагрессивный характер поведения своего пациента, и систематическое нарушение водного и пищевого режима квалифицировали как недисциплинированность. Обратило внимание, что формирование отношений с пациентами строилось на принципах безграничной терпимости, что часто превращало врачей в жертвы или заложников в системе отношений врач–больной.

Врачи центров гемодиализа сопровождают своих пациентов длительные интервалы времени. Проработав 2-3 года, они осознают необходимость формирования высоко эффективных отношений с пациентами, так как от этого зависит состояние здоровья пациентов. Например, агрессивные чувства в адрес врача могут подталкивать больного к тому, чтобы нарушить режим и создать врачу дополнительные трудности во время сеанса гемодиализа. В связи с этим формирование балинтовс-



кой группы в цикле повышения квалификации происходило легко, и к концу первого занятия хорошо усваивались принципы работы и наращивалась продуктивность дискуссии. Краткосрочный характер группы накладывал большие ограничения в направлении тренинга основных составляющих психотерапевтического контакта. Работа такой балинтовской группы является, по сути, введением в практику работы и требует продолжения в двух-годичном семинаре. Нам представляется рациональным создание долгосрочных балинтовских групп для врачей-нефрологов.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ванчакова Н.П., Рыбакова К.В. Комплексная оценка психического состояния и стратегий совладающего поведения больных хронической почечной недостаточностью, осложнившейся синдромами боли и зуда в условиях гемодиализа. Психологические и психиатрические проблемы клинической медицины. Сб. научн. трудов. посв. 100-летию кафедры психиатрии и наркологии СПбГМУ.- СПб.: Из-во НИИХ СПбГУ, 2000.- С. 138-139.
2. Ванчакова Н.П., Рыбакова К.В., Смирнов А.В. Нарушения поведения и негативные эмоции у больных с ХПН, получающих гемодиализ. Нефрология.-2000.- Т.4, № 2.- С. 92.
3. Кан М. Между психотерапевтом и клиентом: новые взаимоотношения. Перевод с англ. Под ред. В.В.Зеленского и М.В.Ромашкевича. – СПб.: Б.С.К., 1997.- 143 с.
4. Карвасарский Б.Д. (общая редакция). Психотерапевтическая энциклопедия – СПб: Питер Ком.- 1998. – 752 с.:
5. Петрова Н.Н., Васильева И.А. Психологический портрет больных, находящихся на лечении методом перманентного гемодиализа. Нефрология.- 1998, -Т.2, № 3.- С. 84-91.
6. Balint M., Ornstein P.H., Balint E. Focal psychotherapy. – London, 1972
7. Vanchakova N.P., Ignatov J.D., Rybakova K.V., Smirnov A.V. Neurotic symptoms level and strategie for coping in patients with the end-stage renal disease pain, itching under chronic haemodialysis. Pain in Europe III. Advances in pain research and therapy. 4 Congress of the European Federation IASP Chapters. Nice, France 26-29 Sept.2000.- P. 340.

Поступила в редакцию 09.12.2002 г.



© А.М.Есаян, 2003  
УДК 616.613-002-036

*А.М. Есаян*

## РЕНАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН I-КОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

*A.M. Essaian*

## RENAL DYSFUNCTION IN CHRONIC RENAL FAILURE PATIENTS AT ADMINISTRATION OF INHIBITORS OF ANGIOTENSIN I -CONVERTING ENZYME

Курс нефрологии и диализа факультета последипломного образования Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, артериальная гипертензия, ингибиторы АПФ.  
**Key words:** chronic renal failure, arterial hypertension, ACE inhibitors.

### Вопрос:

*Спрашивает врач-нефролог, главный врач Республиканской больницы № 3 Республики Тыва А.Ш.Бодур-Ооржак*

При назначении ингибиторов АПФ пациентам с хронической почечной недостаточностью возможно нарастание уровня креатинина плазмы. В чем причина таких изменений и каковы современные подходы ведения больных в подобных ситуациях?

### 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*

У больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и артериальной гипертензией (АГ) нередко имеет место нарастание уровня креатинина плазмы при медикаментозном снижении артериального давления (АД). Подобное состояние по-видимому будет встречаться все чаще в связи с новыми подходами к более жесткому контролю АД при ХПН [1]. Для многих врачей первой реакцией в таких случаях обычно является снижение дозы гипотензивных препаратов. Это обусловлено широко распространенным мнением, что агрессивное снижение АД может привести к повреждению почки. Обычно врач успокаивается, видя возврат цифр креатинина плазмы к прежнему уровню по мере повышения АД. К сожалению, по-

добный подход не является оптимальным в плане долгосрочного прогноза. На самом деле ухудшение функциональных показателей обусловлено не структурными повреждениями почек, а гемодинамическими причинами вследствие нарушения т.н. почечной ауторегуляции [2].

Нормальная почечная ауторегуляция позволяет поддерживать в почках строго постоянный ренальный кровоток и клубочковую фильтрацию при вариациях среднего АД в пределах 80–160 мм рт.ст. (рисунок). Этот процесс связан с двумя механизмами, присущими почкам: миогенной релаксацией афферентной артериолы и канальцево-клубочковым механизмом обратной связи. Миогенный рефлекс, присущий афферентной артериоле, обуславливает расширение сосуда при снижении системного АД и сокращение его при нарастании уровня АД [2]. Канальцево-клубочковый механизм обратной связи вносит свой дополнительный вклад в регуляцию внутриклубочковой гемодинамики посредством ответа на изменение концентрации хлористого натрия в дистальном канальце [3]. Функционирование канальцево-клубочкового механизма обратной связи опосредовано ангиотензином-I. Последний вызывает вазоконстрикцию эфферентной артериолы в случае снижения перфузионного давления в почке, тем самым увеличивая внутриклубочковое перфузионное давление и скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

В норме при среднем АД на уровне примерно 80 мм рт.ст. афферентная артериола максимально расширена и дальнейшее снижение АД приводит к соответствующему снижению СКФ и эффективно-



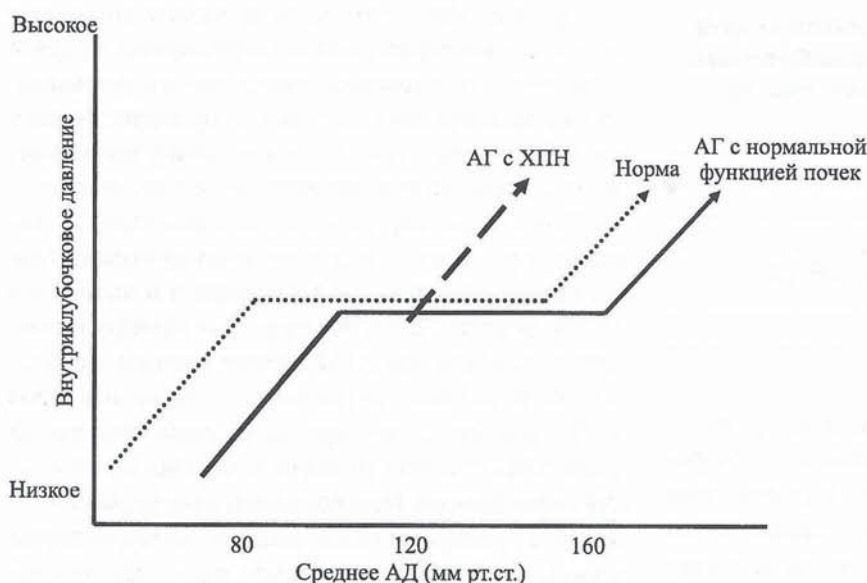


Рисунок. Почечная ауторегуляция внутриклубочкового давления.

го почечного кровотока. Наоборот, при превышении цифр АД верхней точки т.н. ауторегуляторной кривой (~160 мм рт.ст.) дальнейшее нарастание АД сопровождается параллельным повышением внутриклубочкового перфузионного давления, приводя к прямой трансмиссии системного АД на клубочек [4].

При длительно существующей АГ мелкие артерии почек, включая афферентные артериолы, подвергаются существенным изменениям, которые влияют на почечную ауторегуляцию. Первоначально возникает эндотелиальная дисфункция с нарушением адекватной вазодилатации, усугубляющиеся со временем уже морфологическими изменениями по типу гиалиноза и миоинтимальной гиперплазии [5]. В конечном итоге это приводит к смещению кривой ауторегуляции вправо (см. рисунок), подобно хорошо известному феномену смещения кривой ауторегуляции мозгового кровотока [6]. В результате этого среднее АД, при котором происходит вазоконстрикция, возникает при значительно более высоких цифрах системного АД. Это частично объясняет причину достаточной толерантности части пациентов к длительно существующей АГ без возникновения видимых клинических проявлений патологии почек.

После того, как развивается почечная недостаточность, ренальная ауторегуляция изменяется таким образом, что сигмоидальная зависимость ауторегуляции, присущая нормальным почкам, приобретает линейный характер (см. рисунок). В результате этого повышение системного АД приводит к пропорциональному повышению внутриклубочкового давления и, наоборот, при снижении системного АД внутриклубочковое давление падает. То есть прегломерулярные сосуды теряют способ-

ность сокращаться или расширяться и напоминают обычные водопроводные трубы, пропускающие через себя жидкость (кровь). Вследствие смещения нижней точки кривой ауторегуляции вправо антигипертензивная терапия может приводить к снижению клубочковой фильтрации при уровне АД, при котором у лиц с нормальной функцией почек этого не происходит. Таким образом, ухудшение функциональных показателей в данной ситуации обусловлено гемодинамическими причинами и не связано со структурными повреждениями почечной ткани. Более того, такие изменения при-

водят, по сути, к положительному эффекту – снижению внутриклубочкового давления. У многих пациентов при эффективном контроле АД первоначально сниженная функция со временем может вернуться к исходным показателям.

Тем не менее, с целью минимизации гипоперфузии органа АД следует снижать постепенно, но с обязательным условием достижения нормальных цифр. У некоторых пациентов постоянный эффективный контроль АД может привести не только к замедлению прогрессирования ХПН или стабилизации процесса, но даже к частичному улучшению функции почек.

Следует отметить, что ренальная дисфункция, возникающая на фоне антигипертензивной терапии, обусловлена снижением уровня АД и не зависит от конкретного гипотензивного препарата. Однако ингибиторы АПФ, так же как и антагонисты ангиотензин II рецепторов, намного чаще вызывают нарастание азотемии, поскольку уменьшение внутриклубочкового давления сопровождается сопутствующей вазодилатацией эфферентной артериолы. Именно снижение внутриклубочкового давления и уменьшение протеинурии обуславливают ренопротективные эффекты препаратов данных классов [7].

В ситуациях, когда повышение уровня креатинина превышает 30% и более в течение первых дней начала терапии или же повторные измерения уровня креатинина указывают на прогрессивное нарастание азотемии, целесообразно отменить препараты указанных классов и обсудить другие возможные причины ренальной дисфункции (таблица). В первую очередь необходимо исключить двухсторонний стеноз почечных артерий (обычно > 70%)



**Факторы риска развития острой почечной недостаточности, вызванные ингибиторами АПФ или антагонистами ангиотензин II рецепторов**

Стеноз почечной артерии
Аутосомно-доминантный поликистоз почек
Гиповолемия
Нестероидные противовоспалительные средства
Циклоспорин, такролимус
Сепсис

или односторонний стеноз единственной функционирующей почки. У таких пациентов тонус эфферентной артериолы повышен для поддержания внутриклубочкового давления на приемлемом уровне в условиях гипоперфузии почки. Блокада ренин-ангиотензиновой системы приводит к снижению тонуса отводящей артериолы и уменьшению СКФ. Примерно такой же механизм нарастания азотемии может иметь место у пациентов с поликистозом почек в случае сдавления почечной артерии крупными кистами [8]. В таких случаях если причина стеноза почечной артерии не может быть устранена, необходимо перейти на препараты из других классов гипотензивных средств.

Ингибиторы АПФ могут вызвать нарастание азотемии в ситуациях, когда возникает абсолютный дефицит внутрисосудистого объема жидкости (например, гастроэнтерите, неадекватной терапии диуретиками или недостаточном поступлении жидкости в организм). В таких случаях вызванная ангиотензином II вазоконстрикция эфферентной артериолы направлена на минимизацию снижения СКФ, которая должна была бы возникнуть вследствие гипоперфузии почек. У больных с абсолютным дефицитом внутрисосудистого объема необходимо отменить ингибиторы АПФ с последующим повторным назначением только после восполнения дефицита жидкости в организме.

При застойной сердечной недостаточности также возможно нарастание креатининемии в случае выраженного снижения сократимости миокарда, когда снижение постнагрузки не приводит более к нарастанию фракции выброса, а также у пациентов, получающих массивную терапию мочегонными.

Тонус эфферентной артериолы повышается также при применении нестероидных противовоспалительных средств, циклоспорина и в начальной стадии сепсиса. Во всех указанных случаях назначение ингибиторов АПФ может вызвать ренальную дисфункцию, что требует отмены ингибиторов АПФ. Возобновление приема их возможно только после эффективной терапии инфекции и устранения гиповолемии. Нестероидные противовоспалительные препараты также должны быть отменены и вновь могут быть назначены только после нормализации функции почек [9].

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446
2. Navar LG Renal autoregulation: perspectives from whole kidney and single nephron studies. *Am J Physiol* 1978; 234: F357-F370
3. Schnermann J Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol* 1998; 274: R263-R279
4. Kitiyakara C., Guzman N Malignant hypertension and hypertensive emergencies. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 133-142
5. Ditscherlein G Renal histopathology in hypertensive diabetic patients. *Hypertension* 1985; 7: 11-29
6. Strandgaard S Autoregulation of cerebral blood flow in hypertensive patients: the modifying influence of prolonged antihypertensive treatment on the tolerance to acute, drug-induced hypotension. *Circulation* 1976; 53: 720-727
7. Remuzzi G, Bertani T Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456
8. Chapman AB, Gabow PA, Schrier RW. Reversible renal failure associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors in polycystic kidney disease. *Ann Intern Med* 1991; 115: 769-773
9. Seelig CB, Maloley PA, Campbell JR. Nephrotoxicity associated with concomitant ACE inhibitor and NSAID therapy. *South Med J* 1990; 83: 1144-1148

Поступила в редакцию 14.01.2003 г.



© Б.И.Шулутко, 2003  
УДК 616.61-002-022.15

*Б.И. Шулутко*

## РАЗМЫШЛЕНИЯ КЛИНИЦИСТА О СУЩНОСТИ БОЛЕЗНИ И ЕЕ СОСТАВЛЯЮЩИХ

*B.I. Shulutko*

## CONTEMPLATION OF A CLINICIAN ON THE ESSENCE OF THE DISEASE AND ITS COMPONENTS: PROBLEM OF SECONDARY NEPHROPATHIES

Кафедра внутренних болезней Северо-западного медицинского института, Санкт-Петербург, Россия

**Ключевые слова:** хронические болезни почек, этиология, определение.

**Key words:** chronic renal diseases, ethiology, definition.

*И, стало быть, доказано,  
что все, что происходит,  
происходит в силу судьбы.*

Цицерон. «Философские трактаты»

Поводом для написания настоящей статьи было заседание нефрологического общества, на котором должны были обсуждаться проблемы поражения почек при вторичных нефропатиях. При обсуждении доклада выплыло отсутствие единого представления о таких кардинальных понятиях в нефрологии, как нефропатии и вторичные поражения почек. Указанные проблемы носят не только дидактический характер, но и связанные с этими понятиями вопросы нозологии, первопричинности, различия этиологии, патогенеза первичных и вторичных заболеваний почек.

Проблема дефиниций в любой отрасли – ключевая. Естественное желание каждого исследователя – изобрести свою классификацию, описать новое заболевание (своего имени), увидеть необычное в обычном. Это желание толкает его (исследователя) на все новые и новые подвиги.

В рассматриваемой проблеме нам не уйти от разговора о первопричинности любого патологического процесса, в данном конкретном случае – нефропатии. Но прежде чем мы приступим к обсуждению, нужно признать непреложность факта: все или почти все наши послышки должны быть признаны условными и базирующимися на договоренности, иначе говоря – субъективными, то есть авторскими. Неважно, придуманы предлагаемые положения или взяты от других, в любом случае они – плод личных пристрастий. Весомость предложений определяется авторитетом авторов, но судить об этом читателям.

*Вопрос 1.* Итак, речь идет о болезни. Что такое болезнь и когда она начинается? Сразу условимся – речь идет о хронических болезнях. Начнем с цитирования классиков. К.Маркс: «Болезнь есть стесненная в своей свободе жизнь»; В.Г.Вогралик: «Болезнь – это детерминированное внешними или внутренними возмущающими факторами (влияниями) расстройство адаптации организма к условиям и требованиям жизни, ведущее за собой нарушение гомеостаза, появление полома и проявление реакций защиты и снижение возможности организма к самовыражению»; и, наконец, А.И.Струков и В.В.Серов (1979): «Болезнь представляет собой процесс существования организма человека с окружающей средой – конфликт человека с обстановкой его жизни и труда, поэтому противопоставление болезни здоровью не оправдано. И то и другое – лишь формы существования организма человека с окружающей его средой» [4].

Комментировать столь уважаемых ученых не будем. Попробуем сформулировать наше видение. *Болезнь – это неадекватная, патологическая реакция организма на патогенное (экзогенное или эндогенное) воздействие.* Попробуем обосновать наше предложение.

Человеческий организм находится под постоянным воздействием внешних «раздражителей», факторов. Например – атмосферные влияния, задымленность и загазованность воздуха в городе и многое другое, что часто обозначается термином «ксенобиотика». Нельзя не помнить о бактериальном и вирусном окружении. Из эндогенных воздействий нужно назвать аутоиммунные и дисметаболические процессы, влияющие на организм в целом.



Естественная реакция организма – попытка восстановления нормального состояния. Так, при падении артериального давления (кровотечение) включаются «системы быстрого реагирования» (по А.Гайтону), и нормальное давление восстанавливается. Очень часто такие компенсаторные реакции имеют отдельные элементы воспаления. Таким образом, воспаление и гемодинамические реакции могут быть физиологическими и патологическими. Если воспаление всегда расценивать как патологический процесс, то тогда мы «болеем» с рождения, а может быть и раньше. Если принять за признаки воспаления гиперемия, отек и лейкоцитарную реакцию, то процесс пищеварения нужно будет отнести к патологии.

Следовательно, болезнью нужно считать только ту реакцию, которая сама несет в себе разрушающее действие.

В то же время нельзя не признать, что «разрушающее действие» возникает не вдруг. Оно израстает из сложных структурных компенсационных процессов, не сопровождающихся функциональными нарушениями. Иначе говоря, по Леришу: болезнь – это драма о двух актах, из которых первый протекает молча в угрюмой тишине тканей. Когда же действие выходит на авансцену – это уже второй и заключительный акт драмы.

Так какой акт этой драмы считать болезнью? Если оба, то мы никогда не сможем считать себя здоровыми. Нам больше по душе болезнью считать второй акт, т.е. наличие клинических проявлений. В это понятие можно и нужно включить и те симптомы заболевания, которые можно уловить при тонких методах исследования.

В связи с этим положением встает другое – что такое «предболезнь» и что такое «латентное течение»? Оба эти термина используются чрезвычайно широко, но никто их убедительно не определил и не показал их границы. Очевидно (по крайней мере, для автора), что оба эти понятия несостоятельны и отражают уровень наших знаний и возможностей. Вспомните, клеточная теория Вирхова... Чем глубже мы сможем вникать в святая святых организма, тем меньше останется места для латентного периода и предболезни.

Но, с другой стороны, если есть болезнь, то должна быть и предболезнь (?!). Правда, нам бы хотелось это состояние считать «здоровьем».

Итак, несколько расширим (уточним) наше предложение. Болезнь – это *неадекватная* реакция организма на внешнее и внутреннее воздействие, *способная вызвать патологические изменения в организме. Важнейшим условием неадекватности является генетически детерминированная неполноценность заинтересованных систем организма.*

Начало – это тот миг, когда компенсаторные реакции переходят в патологические. Этот миг с каждым новым витком наших познаний будет открываться все раньше. Названные столь неопределенные понятия, как «латентное течение» и «предболезнь», мы предлагаем упразднить. Нельзя же быть немного беременной – «померла – так померла!».

*Вопрос 2.* Что есть причина болезни? То, что этот вопрос очень сложен, можно судить по выражению И.П.Павлова: «этиология – самый слабый отдел медицины». Этот вопрос мы детально разбирали в статье [5]. Поэтому повторим фрагментарно основные положения. Напомним высказывание Д.С. Саркисова [1]: «Причиной болезни следует считать фактор, без которого она *не может возникнуть ни при каких условиях*. Так, в отсутствие микроорганизмов не могут развиваться «соответствующие» каждому из них инфекционные болезни, как бы тяжелы ни были окружающие условия, и какими бы особенностями ни отличалась реактивность организма. То же касается различного рода травм (ожог, электротравма и др.). Основная причина болезни могла воздействовать на организм в далеком прошлом, но однажды вызванные ею изменения в биологической системе передаются из поколения в поколение, и каждый новый индивидуум оказывается больным по существу уже независимо от этой причины. Так бывает при наследственных болезнях, при которых в качестве главного этиологического фактора выступает непрерывно функционирующий мутантный ген (гемофилия и др.), появившийся когда-то в прошлом под влиянием того или иного патогенного фактора» [1]. Так обстоят дела при моногенных заболеваниях. При полигенных связь не столь очевидная. Пока «гена гломерулонефрита» не нашли, но стабильно открываемые «плохие» гены, ответственные за те или иные патологические процессы при нефропатиях, подводят нас к мысли, что все заболевания почек первично не иммуно-, а генетически обусловлены.

На наш взгляд [6], все (или почти все) генетические нарушения, являющиеся определяющим условием возникновения конкретного заболевания, в своих истоках имели компенсаторный приспособительный характер. Прекрасный пример с афроамериканцами. В период их жизни в Африке в условиях очень жаркого и сухого климата нормальная жизнь была возможна лишь в условиях потенцированной защиты от потери натрия. Выжили те, у кого «генетическая перестройка» сумела сформировать клеточные мембраны, способные замедлить выход натрия и вход калия в клетку. Такие особенности баланса натрия создают тенденцию к повышению объема плазмы, к гипертензионным изменениям структур-



но-функциональных свойств резистивных сосудов. Эти же люди в условиях иного климата, отсутствия повседневной опасности держали весь натрий при себе и весьма «неосмотрительно использовали» его для повышения артериального давления.

Теперь можно будет сместить акценты и признать влияние на течение заболевания того или иного фактора риска. Это уже другой пласт, но он позволит совсем по-другому взглянуть на проблему.

А что это даст для жизни? В том-то и дело, что много! Первое – мы перестанем считать применяемую терапию каузальной, патогенетической. Мы не будем годами кормить больных преднизолоном, обеспечивая себе постоянную работу – вначале лечение нефропатий, а затем – лекарственной болезни. Мы перенесем наши усилия с ликвидации последствий на изучение возможного риска заболевания для каждого конкретного человека (пока еще здорового). Именно такие возможности открывают перед нами успехи молекулярной генетики.

Повторим еще раз. В нашем представлении в «роли» этиологии любого хронического заболевания выступает генетический полом, а привычное нам понятие этиологии (или полиэтиологичность) выступает в роли факторов риска.

Надо сказать, что предлагаемая концепция разделяется далеко не всеми. В большинстве (!) руководств этиология описывается привычно, термин «полиэтиологичность» критике не подвергается, а генетическая предрасположенность рассматривается в ряду «факторов риска». Но Бог им судья.

Таким образом, если причина в том виде, как мы только что ее изложили, «величина постоянная», то факторы риска – «величины переменные». Конечно, наша убежденность в патологии генов как первой инстанции, первопричины хронических заболеваний определена сегодняшним уровнем знаний. Но кто же может гарантировать, что завтра мы не узнаем другое?!

Для нас очевидна неоднозначность позиции. Ничего не стоит предлагаемую концепцию поставить с ног на голову и считать причиной гломерулонефрита стрептококк, а генетический полом – фактором риска. Может быть это кому-нибудь и нравится, но только не нам.

*Вопрос 3.* Вытекает из всего предыдущего. *Что же можно считать нозологией?* Без ответа на этот вопрос мы не сможем понять суть патологического процесса, его диагностические и сущностные рамки. Мы облегчили себе жизнь, обсудив понятие этиологии вообще и применительно к гломерулонефриту в частности ранее [7].

Вновь процитируем классиков: «Нозологической формой называют «определенную болезнь, выделен-

ную на основании установленных этиологии и патогенеза и/или характерной клинико-морфологической картины, это единица номенклатуры и классификации болезней» (Энциклопедический словарь медицинских терминов, 1988, т. 1, с. 14,8). *Основой выделения нозологической формы* в подавляющем большинстве случаев становится *характерная клинико-морфологическая картина*. При этом важно отметить, что последний критерий предусматривает не только своеобразие клинических симптомов и синдромов, присущих данному заболеванию, но и локализацию и характер патологического процесса» [2].

Трудно согласиться с таким подходом. Морфологические критерии зависят от уровня (глубины) исследования. Макро- и микроскопический уровни выявляют много общих для разных болезней, возможно приспособительных, структурных изменений. Об этом написано выше со ссылкой на В.В.Серова [4]. Более глубокий уровень – субклеточный – слишком мало дает понимания «за жизнь». В клетке возможность найти специфические для конкретной нозологии изменения весьма мала. Что же касается клинических проявлений, то неспецифичность последних настолько очевидна, что и говорить не о чем. Все клинические проявления сведены в синдромы, которые, по всеобщему признанию, имеют «наднозологический уровень».

Обсудим другие предложения. Нам очень импонирует точка зрения Д.С.Саркисова и соавт. [1]. Под отдельной нозологической формой следует понимать *«болезненный процесс, характеризующийся определенной причиной, вызывающей его (этиологией), механизмами развития (патогенезом) и клинико-анатомической картиной, специфичными для этой болезни и отличающимися ее от всех других»*. О клинико-анатомической картине мы только что говорили. Обсудим *патогенез* заболевания с позиций его уникальности для конкретного заболевания.

Вначале – что такое патогенез? В дефиниции все единодушны. Патогенез – это механизм развития заболевания. Слишком общо. Уже неоднократно цитируемые нами А.И.Струков и В.В.Серов [4] рассматривают этот механизм как проявление несостоявшейся адаптации. Поразительно, это положение полностью корреспондируется с нашим представлением о болезни. Но, помните, определение самой болезни у этих авторов даже близко не совпадает с нашим. Далее А.И.Струков и В.В.Серов пишут, что вместо термина адаптация применительно к медицине используется другое, более узкое понятие — понятие о компенсации (возмещении) структуры и функции, возникающей в ходе приспособления организма к новым условиям существова-



ния при болезни. Процессы компенсации весьма разнообразны и обычно касаются отдельных частей организма, возникая как одно из проявлений приспособления. Для возмещения убыли ткани органа и нормализации нарушенной функции усиливается работа сохранившихся отделов того же органа, а также других органов, и тем самым компенсируется его дефект.

Остановимся. Если дефект компенсирован, то причем здесь болезнь? В целом мысль понятна. Дальнейшее развитие событий (усиление работы сохранившихся отделов того же органа) на определенном этапе может оказаться недостаточным и тогда нарушится функция, а это уже болезнь.

Теперь посмотрим, какие компенсаторно-приспособительные процессы обозначили авторы. Наиболее яркими проявлениями компенсации представлены регенерация, гипертрофия и гиперплазия, а приспособления — атрофия, перестройка тканей, метаплазия и организация.

Мы не хотим вдаваться в детали описываемых процессов. Статья не об этом. Но нельзя не обратить внимание на тот факт, что 7 механизмов (реакций) обслуживают все многообразие заболеваний! Отрицать это невозможно, но как при такой неспецифичности можно говорить об определяющей роли патогенеза в характеристике конкретной нозологии.

Так что согласитесь с нами — патогенез тоже не подходит на роль определяющего элемента нозологии.

Проблема *этиологии* уже обсуждалась. Здесь же надо остановиться на «месте» понятия в условии формирования нозологии. Мы категорически против признания реальности полиэтиологичности. Если бы данный термин имел право на существование, то все равно должно быть ранжирование всех причин. Их не может быть много и одинаково равноценных. И если для инфекционного заболевания конкретный (единственный) возбудитель — явление однозначное, то для неинфекционного (в прямом смысле этого слова) множество (как для гломерулонефрита) — это уже перебор. Мысль ясна. Нужно искать единственную причину. Когда говорят о гломерулонефрите как об иммунопатологии, все принимают вторичность иммунных реакций. Важно наличие антигена как триггера иммунной реакции. А сам антиген может быть и инфекционным, и неинфекционным.

Далее мы уже повторяемся. Мы уже показали, что под понятие *этиологии* для хронических заболеваний сегодня подходит только генетический полом. Именно он определяет возможность заболеть данным конкретным заболеванием. Наличие «заинтересованных» (кандидатных) генов определяет нозологию.

Итак, за *основу выделения нозологической формы* хронического заболевания берется единичный или множественный *генетический дефект*. Признаваемый до сих пор «этиологический фактор» (речь идет о неинфекционных заболеваниях) нужно рассматривать как второй удар или как *фактор риска*. Включение последнего запускает патологический процесс, сохраняющий присущие ему (но не только ему) патологии и морфогенез. Клиническая картина в своей вариации, в сочетании с особенностями морфологической картины может создавать *варианты (типы, формы)* этой нозологической формы. Последняя является базисным понятием и не должна, на наш взгляд, быть частью *группового понятия* однородных болезней. Применительно к нефрологии речь может идти о едином заболевании — гломерулонефрите.

*Вопрос 4.* Термины «нефропатия» и «гломерулонефрит».

Еще раз повторим: оба термина придуманы, предложены, и нужно только договориться, как их трактовать. Для известных воспалительных процессов придумано окончание «... ит». В таких случаях воспаление является ведущим, главным составляющим патологического процесса. К окончанию «... ит» присоединяется название наиболее поражаемого органа (нефрит) или структурной единицы органа. Никого не волнует нечеткость названия, все понимают, что при гломерулонефрите поражаются все структуры нефрона, а не только клубочек.

В тех случаях, когда воспаление по выраженности уступает метаболическим нарушениям, придумано название с окончанием «... оз» — гепатоз, нефроз. Все понимают условность термина, но принимают его. В терминах с окончанием «... оз» есть хоть какой-то смысл — преобладание дегенеративных процессов над воспалительными. Всего этого не скажешь о термине «... патия». Это как помойная яма, в которую сбрасывают все неопределенное и неопределяемое. Альтернативой этому термину является название болезни либо по автору, его описавшему, либо по имени больного, у которого данный симптомокомплекс был впервые замечен. Иногда пользуются случайными аналогиями, чаще всего являющимися плодом заблуждений. Например, «амилоидоз», «диабет» и т.д.

Но вернемся к термину «... патия». Лучше всего о нем сказали кардиологи. В их определении кардиомиопатия — заболевание миокарда неизвестной *этиологии*, природы, неопределенной морфологии и со столь же неопределенной неспецифической клиникой. Справедливости ради нужно сказать, что такая дефиниция была дана в 1957 году. Сейчас многое изменилось.

У нефрологов термин «нефропатия» использует-



ся с разными приставками: «аналгетическая», кадмиевая, мембранозная, подагрическая т.д. Никого не смущает тот факт, что воспалительный компонент при всех существующих нефропатиях отчетлив, но имеющиеся нюансы не дают покоя иным умным головам, и они бьются за чистоту понятия, но цели не достигают и только запутывают проблему. Так было с мембранозным гломерулонефритом. Порой кажется, что мы хотим быть большими католиками, чем Папа Римский. За рубежом, не придавая столь большого значения и ничем серьезным не обосновывая, поменяли название мембранозный гломерулонефрит на мембранозную нефропатию. Мы же подхватили это зная и стали тащить его на Рейхстаг.

Хуже другое – когда термин нефропатия, нефроз *противопоставляются* «ит'у». Это противопоставление очень ярко проявилось в дискуссии, поднятой В.В.Серовым относительно мембранозного гломерулонефрита [3]. Мы этому переименованию не придаем столь глобального значения, поэтому «сдались без боя», в последней монографии [7] отказавшись от всегда и убежденно используемого термина «мембранозный гломерулонефрит», и вывели это заболевание из группы воспалительных заболеваний почек.

Таким образом, на наш взгляд, фетишизировать термин «...патия» не следует. Нужно оставить за ним те заболевания, при которых мы не видим конкретной первичной локализации преобладающего воспаления.

В целом – как любое название. И не нужно искать каких-либо принципиальных различий.

*Вопрос 5.* Что есть первичное и вторичное заболевание (почек)?

Указанное разделение настолько въелось в наше сознание, что мы произносим его, не задумываясь. Конечно, ведь если есть первичные (нефропатии), есть и вторичные. Причем группа вторичных по числу включенных в нее заболеваний не только не уступает, но и превосходит первую. Такие привычные понятия, как в данном случае «вторичные нефропатии», кажутся нам абсолютно естественными и не требующими ни ревизии, ни даже переосмысления. Мы привыкли к мысли, что живем в великой стране. Никто не спорит. Великая так великая. Но попробуйте ответить себе на вопрос, по каким критериям мы можем считать себя великой? Как только задумаешься, так появляются «трудности».

Вернемся к нашим баранам. Автор мысленно уже собрал и представил себе ту группу заболеваний, которыми она наполнится. И тут же появилась подленькая мысль. Будем писать о поражении почек при гепатитах, т.е. о вторичных гломерулонефритах, а в учении о мезангиальнокапиллярном гломерулонефрите, в разделе этиологии, фигурируют вирусы В и С. И

что же, снова переосмысливать этот вариант гломерулонефрита?

Другая ситуация – диабетическая нефропатия. Кажется, что здесь все чисто. Но взгляните в материалы по быстро прогрессирующему гломерулонефриту. Там вы прочтете о возможности формирования у больных сахарным диабетом поражения почек (т.е. сахарный диабет – как причина быстро прогрессирующего гломерулонефрита). Алкоголь, лекарства, опухоли, инфекция – все это уже давно фигурирует в качестве возможных этиологических факторов при «первичных» нефропатиях. Но каждый из этих этиологических факторов может вызвать самостоятельное заболевание даже без поражения почек. В таком случае нефропатию уже можно расценивать как вторичную.

Можно, конечно, условиться в отношении каждого конкретного заболевания. Но будет лучше, если подход к такому разделению станет единым.

Существует и другая позиция. Например, лекарственная болезнь и вторичная (аналгетическая) нефропатия. Формально здесь все соблюдено: есть причина (лекарство), есть болезнь (лекарственная), есть частное (вторичное?) поражение почек. Но такой подход чреват неодолимыми противоречиями. Ведь большая часть известных хронических заболеваний имеет внеорганные (по названию болезни) проявления.

На наш взгляд, логичным выглядит следующий подход. Случаи, которые рассматриваются как *самостоятельные очерченные нозологические формы*, относить к лику первичных – неважно, будет ли это нефрит или нефропатия.

Итак... На фоне уже расцененного как первичное, формируется другое очерченное заболевание. Это заболевание связано с первым последовательной закономерной патогенетической связью. В таком случае его (другое заболевание) можно считать вторичным. Таким образом, главное – *второе заболевание, логично связанное с первым*. Если такой связи нет, то это уже не вторичное, а сопутствующее заболевание. Можно спорить сколь угодно долго, но ВОЗ в МКБ-10 уже все решила – N08.5 Гломерулярные поражения при системных болезнях соединительной ткани, т.е. не вторичная нозология, а просто поражения.

Сказанное иллюстрирует следующий пример: мезангиальнокапиллярный гломерулонефрит с выраженной (+++) реакцией ПЦР к вирусу гепатита С в отсутствие клинических проявлений и морфологической картины гепатита. Врач убежден, что имеет дело с «первичным» мезангиальнокапиллярным гломерулонефритом, спровоцированным вирусом гепатита С.

Тот же гломерулонефрит, но у больного с кли-



нически и морфологически очевидным активным вирусным гепатитом С. Казалось бы, это та ситуация, в которой можно было бы говорить о вторичном гломерулонефрите.

А допустим, что у больного – мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит. В этом случае ситуация неоднозначна. Принято считать, что морфологическая картина мезангиальнокапиллярного гломерулонефрита – это типичная картина нозологической формы гломерулонефрита. Изолированная мезангиальная пролиферация может быть как проявлением гломерулонефрита, так и результатом неспецифической мезангиальной реакции при очень многих заболеваниях – от любой инфекции до артериальной гипертензии и анемии.

Пожалуй, никто не рискнет провести границы между реакцией и заболеванием – гломерулонефритом. Естественно, речь не идет о крайних ситуациях. Даже, казалось бы, убедительный критерий – обнаружение антител в составе иммунных комплексов при гистохимии – не дает окончательного ответа.

Поднятый вопрос – не риторический. Терапия интерфероном небезразлична для больного и не всегда приносит лавры победителя врачу. Не случайно как показания, так и противопоказания к интерфернотерапии очень жесткие.

У автора нет готового ответа на поставленный вопрос. На наш взгляд, нужно расширить представления о возможных иммунных реакциях как типа мезангиальной, так и мезангиальнокапиллярных. Какая, по сути, между ними разница? Нам кажется логичным говорить о реакции (проявлении) типа мезангиальной, мезангиальнокапиллярной, мембранозной и т.д. Можно было бы принять критерием различия выраженность, т.е. чисто количественный критерий, но где грань? (что такое толпа?).

Очень непросто провести водораздел между вторичным заболеванием и просто проявлениями основной болезни. Пример: алкогольная болезнь. До тех пор, пока ее единственным клиническим проявлением будет алкогольный гепатит, все будут стоять на смерти – это болезни печени. А если у больного будут и алкогольные кардиомиопатия, и панкреатит, и нефрит, и полиневрит, то куда денутся заложники убежденности первичного гепатита? Нам кажется, что принципом разделения между болезнью и «клиническими проявлениями» может быть «генетическая дефектность органа». Именно этот фактор обуславливает (возводит) его (органа) поражение в ранг болезни. Дополнением к сказанному может быть следующий критерий. Если прием алкоголя прекращается, то спустя какое-то время функция органа восстанавливается, и признаки его поражения исчезают. Но «генетически дефектный» орган останется

пораженным. Таким образом, там, где воздействие алкоголя можно отнести к пусковому фактору той или иной состоявшейся болезни, пусть она и остается самостоятельной. А там, где дефектности нет, при устранении воздействующего фактора (алкоголь) произойдет восстановление повреждения. В таком случае ни о первичной, ни о вторичной болезни говорить нельзя.

Упаси бог говорить о вторичных симптомах и/или синдромах. Они всегда – производное болезни, т.е. всегда вторичны. Более того, большинство синдромов полиэтиологичны, т.е. один и тот же симптом вторичен по отношению к разным болезням. Казалось бы, очевидная вещь? Но как вбито нам в голову понятие «вторичной артериальной гипертензии»? И ни у кого язык не поворачивается назвать это абсурдом. В данной статье мы не обсуждаем природу артериальной гипертензии, ее патогенез в случае гипертонической болезни и при заболеваниях почек.

Никто же не пишет в истории болезни: хронический гломерулонефрит, первичные протеинурия и гематурия, но все готовы вписать вторичную гипертонию. Мы все имеем право на ошибки, но будем ошибаться логично.

*Вопрос 6.* Когда можно говорить об остром, а когда о хроническом заболевании, и в чем различия между ними? И связанный с этой проблемой вопрос – *возможен ли переход* острого заболевания в хроническое?

Поверьте, что ясности нет. В этом легко убедиться, открыв любую книгу или статью. Меж тем вопрос этот принципиален и требует разрешения. Кое-какие ответы можно найти в материалах ВОЗ. Но в данном случае на Олимпе что-то недодумали. Лучше всего это можно проследить на примере гепатитов. Если гепатит А и Е стоят в рубрике острых, а гепатит С – хронических, то гепатит В оказался и там, и там. Естественно, что и установка для разделения острого и хронического процессов дана в соответствии с этой рубрификацией. Так вот, критерий различия – 6 месяцев. Дословно: хронический гепатит – воспалительное заболевание печени, продолжающееся более 6 месяцев. Иначе говоря – на 183-й день острый гепатит, а на 184-й – хронический. Но даже не это главное. Такой подход подразумевает возможность перехода острого патологического процесса в хронический.

При обсуждении этой проблемы придется опираться на описания в литературе и простую логику. Для нашего разговора определяющим нужно считать «разведение» острых и хронических патологических процессов в почке. Конечно, это не «внутренняя» нефрологическая, а общепатологическая проблема.



Попробуем ее так и рассматривать. С точки зрения биологической целесообразности генетические дефекты (атрибут хронических заболеваний), ведущие к «порче» генофонда – большое зло. Поэтому особи с хроническими болезнями запрограммированы на умирание. В случае острых заболеваний (травмы, инфекции, охлаждение и пр.) генофонд не страдает, и поэтому в таких ситуациях организм запрограммирован на выздоровление (если повреждение не будет смертельным). Нужно иметь в виду, что с точки зрения патолога исходом острого воспаления может быть восстановление до нормальной структуры (*restitutio ad integrum*), либо исход в рубцевание. Естественно, такой исход возможен только в том случае, если острое повреждение не находится за гранью совмещения с жизнью. Таким образом, для патолога образование рубца – выздоровление, а для клинициста – новая проблема. Наиболее убедительный пример – инфаркт миокарда. Применительно к нефропатиям это может быть исход в выздоровление с дефектом. Итак, наиболее кардинальным отличием острого патологического процесса от хронического может считаться принцип обратимости острого.

Следующий критерий – временной фактор. На эту тему мы уже высказались. Мы предлагаем не «зацикливаться» на сроке, а ориентироваться на обратимость процесса. Так как об обратимости можно судить лишь спустя какое-то время, то, чтобы не оказаться в положении кардиолога, который ставит диагноз предынфарктного состояния уже после развития самого инфаркта, нужно учитывать всю совокупность критериев острого заболевания.

Только острые заболевания могут давать эпидемии. Наиболее серьезными признаками острых заболеваний являются отсутствие генетической предрасположенности и семейного анамнеза. Но здесь надо сделать оговорку. Иногда генетическая предрасположенность хотя и косвенно, но прослеживается при острых патологических процессах. Так, острое заболевание становится возможным из-за генетически обусловленной дефектности системы, вовлеченной в патологический процесс. Наиболее яркий пример – ревматическая лихорадка.

Таковы все (или почти все) признаки острых патологических состояний. Главное – острые заболевания не становятся хроническими, они начинаются остро и заканчиваются либо смертью больного, либо выздоровлением. Этого не знали ни Ф.Фольгард, ни Т.Фар, хотя догадывались. Вот цитата из книги «Брайтова болезнь почек»: «Как учит клинический опыт, в подавляющем большинстве острых гломерулонефритов наступает выздоровление».

Итак, в отличие от острых, хронические пато-

логические процессы генетически детерминированы, имеют семейный анамнез, чаще привязаны к определенному возрасту. Хронические болезни начинаются исподволь, возможен продолжительный латентный период, и течение у них неуклонно прогрессирующее. Периоды ремиссий не должны вводить в заблуждение. Конечно, у каждого заболевания свой нрав. Одни хронические болезни могут продолжаться многими десятилетиями и иметь срок выживаемости, неотличимый от выживаемости популяции. Примером тому может быть IgA-нефропатия. Другие сжигают больного за короткие сроки. Но общая тенденция к прогрессированию, наряду с генетической природой, – важная черта хронических патологических процессов.

Почему мы не кричим о первопричинности генетического полома в формировании хронического гломерулонефрита? В отличие от эссенциальной гипертензии, для которой расписаны все или почти все гены, участвующие в развитии стойкой хронической систоло/диастолической гипертензии, для гломерулонефрита такой ясности нет, хотя многое известно. Может быть этой незавершенностью и объясняется неразделяемый многими нефрологами энтузиазм автора?

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заключения не будет. Каждый из поднятых вопросов – самостоятельная проблема, которая вполне может быть темой докторской диссертации, поскольку выходит за рамки конкретной задачи. Все вопросы остаются открытыми, требующими окончательного ответа, который может быть найден только в споре. Автор высказал субъективное видение этих проблем, но не хотел бы навязывать свое мнение. Отсюда следует приглашение к дискуссии по поднятым вопросам, но дискуссии не по принципу «Я начальник, ты ...».

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина. 1997.- 608с.
2. Серов В.В. О содержании основных клинических понятий – синдром, нозологическая форма, групповое понятие болезней // Арх. патол.- 1996.- Том 58, №3.- С.6-9.
3. Серов В.В., Варшавский В.А. Еще раз о чистоте понятия и группы гломерулонефрита // Арх. пат.- 1988.- Т. 50, №4.- С. 76-80.
4. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия.- М.: Медицина.- 1979, 528 с.
5. Шулуток Б.И. Концепция гломерулонефрита как нозологии // Нефрология. 2002.- Том 6.- №2.- С. 102-108.
6. Шулуток Б.И. Артериальная гипертензия 2000. СПб.: Ренкор.- 2001.- 382 с.
7. Шулуток Б.И. Нефрология 2002. СПб.: Ренкор.- 2002.- 780 с.

Поступила в редакцию 14.11.2002 г.



Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».  
 Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – 45861; для предприятий и организаций – 45860; годовая подписка – 47959.

Абонемент на газету журнал		индекс издания									
		45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому фамилия, инициалы _____											

Доставочная карточка на газету журнал		индекс издания									
		45860									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки руб.	коп.	Количество комплектов									
на 200_ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому фамилия, инициалы _____ Телефон: _____											

Абонемент на газету журнал		индекс издания									
		45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому фамилия, инициалы _____											

Доставочная карточка на газету журнал		индекс издания									
		45861									
НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов									
наименование издания											
Стоимость подписки руб.	коп.	Количество комплектов									
на 200_ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому фамилия, инициалы _____ Телефон: _____											



<p style="text-align: center;"><b>Абонемент</b> на <u>гасту</u> журнал</p> <p style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px;"><b>47959</b> <small>индекс издания</small></p> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>НЕФРОЛОГИЯ</b> <small>наименование издания</small></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"><small>количество комплектов.</small></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> </tr> <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> </table> <p><b>Куда</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">[ ]</span> <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <p><b>Кому</b> _____ <small>фамилия, инициалы</small></p>		<small>количество комплектов.</small>											1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	<p style="text-align: center;"><b>Доставочная карточка</b> на <u>гасту</u> журнал</p> <p style="text-align: right; border: 1px solid black; padding: 2px;"><b>47959</b> <small>индекс издания</small></p> <hr/> <p style="text-align: center;"><b>НЕФРОЛОГИЯ</b> <small>наименование издания</small></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"><small>руб.</small></td> <td style="width: 5%;"><small>коп.</small></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> </tr> <tr> <td><b>Стоймость подписки</b></td> <td><b>Количество комплектов</b></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p>на 200_ год по месяцам</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;"></td> </tr> <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> </table> <p><b>Куда</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">[ ]</span> <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small></p> <p><b>Кому</b> _____ <small>фамилия, инициалы</small></p> <p style="text-align: right;"><b>Телефон:</b> _____</p>		<small>руб.</small>	<small>коп.</small>										<b>Стоймость подписки</b>	<b>Количество комплектов</b>																							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<small>количество комплектов.</small>																																																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																														
	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>																																																																							
<b>Стоймость подписки</b>	<b>Количество комплектов</b>																																																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																														



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 статьи 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 описания 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, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

**Результаты.** Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

**Обсуждение.** Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего 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 гляцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть помещены: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах \*PCX, \*TIF, \*BMP, \*JPG.

**Библиографический список** печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала

(после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – номер 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. М: Медицина; 1998
2. Ноздрачев АД Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ (ред.) Болезни органов кровообращения. М.: Медицина; 1997: 8-89
3. Ringsven MK, Bond D Gerontology and leadership skills for nurses. 2<sup>nd</sup> ed. Albany (N.Y.): Delmar Publishers; 1996
4. Phillips SY, Whisnant YP Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM (eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press; 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.



