

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АДГ
*Syndrome of inappropriate secretion
of antidiuretic hormone*

ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИАЛИЗА
Perspectives and problems of hemodialysis

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПОЧКИ
Heart failure and kidneys

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ
Diabetic nephropathy

ОСМОРЕГУЛИРУЮЩАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК
Osmoregulating function of the kidneys

ПРОБЛЕМЫ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
Problems of glomerulonephritis

АМИЛОИДОЗ ПРИ ТУБЕРКУЛЕЗЕ ЛЕГКИХ
Amyloidosis in pulmonary tuberculosis

БОЛЕЗНЬ И СМЕРТЬ ПЕТРА I
Disease and death of Peter I

2

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.Smironov

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.Smironova, 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 • № 2 • 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.Есаян, 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)

ПОЛИПРОТЭН –

ПОЛНОЦЕННАЯ СМЕСЬ ДЛЯ ЗОНДОВОГО И ПЕРОРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

ПОЛИПРОТЭН – показания:

- энтеральное питание реанимационных и постреанимационных больных, в т.ч. длительное;
- травмы: ожоговые, черепно-мозговые, сочетанные;
- оперативные вмешательства на органах желудочно-кишечного тракта;
- осложнения послеоперационного периода;
- онкологические заболевания;
- острые и хронические радиационные поражения;
- острые экзогенные отравления;
- дополнительное питание, в т.ч. при проведении лучевой и химиотерапии

ПОЛИПРОТЭН – ограничения:

- у больных с почечной недостаточностью может быть использован в ограниченном объеме;
- применяется для детей старше 3-х лет

ПОЛИПРОТЭН – особенности состава:

- Изотоническое питание, осмоляльность 270 мОсм/кг воды;
- Изолят белка сои;
- Не содержит лактозу;
- 20% жирового компонента – среднецепочечные триглицериды;
- 65 г. Белка на 2000 ккал – полная суточная потребность;
- суточная потребность в витаминах и минеральных веществах;
- содержит дополнительное количество витаминов С, В и Е;
- количество натрия снижено до

ПОЛИПРОТЭН – возможности применения:

- Зондовое питание:

- внутрижелудочное, внутрикишечное, через стому;
- капельное, шприцевое (болюсное)

- Пероральное питание

ПОЛИПРОТЭН – основные клинические эффекты:

- положительное влияние на баланс азота;
- уменьшение потерь массы тела;
- снижение количества послеоперационных осложнений;
- стимуляция моторики кишечника;
- смесь гипоаллергенна.

ПОЛИПРОТЭН –

Значительное сокращение времени и стоимости стационарного лечения.

ПОЛИПРОТЭН

Это простота приготовления:

Разводится в кипячёной и охлаждённой до 37-40° С воде простым перемешиванием.

Приготовленная смесь может храниться в холодильнике до 24 часов.



нефрон

т. (812) 234 5001
ф. (812) 234 5478

НПО "Нефрон" Россия, 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17
www.nephron.ru

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 04.06.2003. Подписан в печать 14.07.2003.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 6,6. Тираж 550 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».

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

© 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.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

КАЮКОВ И.Г., ЛУКИЧЕВ Б.Г., КОТОВОЙ Ю.О.
Синдром неадекватной секреции антидиуретического
гормона: проблемы диагностики и терапии

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

МИХЕЕВА Ю.С., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЕСАЯН А.М.
Нарушения в системе гемостаза и проблема
тромбозов на хроническом гемодиализе

СТЕЦЮК Е.А., ТРЕТЬЯКОВ Б.В., КАЛАШНИКОВ С.В.,
ПЕТРОВ С.Н.
Прощание с классическим гемодиализом
и гемодиализ XXI века

КУЗЬМИН О.Б., ПУГАЕВА М.О.
Дисфункция почки при хронической сердечной
недостаточности: теоретические и клинические аспекты

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

МУХИН И.В., ИГНАТЕНКО Г.А., НИКОЛЕНКО В.Ю.
Изменение почечного функционального резерва под
влиянием системной энзимотерапии у больных
хроническим гломерулонефритом

БАБАРЫКИНА Е.В., ВАСИЛЬЕВА И.А.,
СМИРНОВА Л.М., ДОБРОНРАВОВ В.А.
Качество жизни и выживаемость больных молодого
возраста, находящихся на лечении
хроническим гемодиализом

ШИШКИН А.Н., КРОХАЛЕВА Л.Л.,
ФАДИНА Ж.В., ПОТЕПУН Т.Б.,
АЗАНЧЕВСКАЯ С.В.
Особенности течения амилоидоза у больных
туберкулезом легких

ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В., ПИЛИПЕНКО В.В.,
СУББОТИНА Е.А., КОШЕЛЕВА Е.Н.
Суточная вариабельность артериального давления
у больных хроническим гломерулонефритом

МАКОВЕЦКАЯ Г.А., ГАСИЛИНА Е.С., БОРИСОВА О.В.
Функциональный портрет почки при тубуло-
интерстициальных поражениях у детей

СЫЧЕВА Ю.А., КИРСАНОВ А.И.
Нарушение функции почек и их коррекция
периндоприлом у больных ишемической болезнью
сердца с сердечной недостаточностью

ШУТОВ А.М., МАСТЫКОВ В.Э., ЕДИГАРОВА О.М.,
ПОЛЕТАЕВ И.В., КАЗАНКОВ Ю.Н.
Влияние сеанса гемодиализа
на трансмитральный кровоток

КРИВОХИЖИНА Л.В., СОЛОДОВНИКОВА О.А.,
ПОТАПКИНА Н.Н.
Динамика активности церулоплазмينا
и концентрации меди в плазме под влиянием
гемодиализной терапии у больных с хронической
почечной недостаточностью

LEADING ARTICLE

7 KAYUKOV I.G., LUKICHEV B.G., KOTOVOY Yu.O.
Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic
hormone: problems of diagnosis and therapy

REVIEWS AND LECTURES

21 MIKHEEVA Yu.S., RUMYANTSEV A.SH., ESSAIA A.M.
Disorders in hemostasis system and problem of
thromboses in patients on hemodialysis

26 STETSYUK E.A., TRETIYAKOV B.V., KALASHNIKOV S.V.,
PETROV S.N.
Farewell to classical hemodialysis and the hemodialysis
of the XXI century

31 KUZMIN O.B., PUGAEVA M.O.
Renal dysfunction in chronic heart failure: theoretical and
clinical aspects

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

38 MUKHIN I.V., IGNATENKO G.A., NIKOLENKO V.YU.
Change of the renal functional reserve under the influence
of systemic enzymotherapy in chronic glomerulonephritis
patients

41 BABARYKINA E.V., VASILIEVA I.A., SMIRNOVA L.M.,
DOBRONRAVOV V.A.
Quality of life and survival of young patients
undergoing chronic hemodialysis
treatment

46 SHISHKINA A.N., KROKHALEVA L.L.,
FADINA Zh.V., POTEPU N.T.,
AZANCHEVSKAYA S.V.
Specific features of renal amyloidosis in patients
with pulmonary tuberculosis

50 IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V., PILIPENKO V.V.,
SUBBOTINA E.A., KOSHELEVA E.N.
Diurnal variability of arterial pressure in chronic
glomerulonephritis patients

55 MAKOVETSKAYA G.A., GASILINA E.S., BORISOVA O.V.
Functional portrait of the kidney in children with
tubulointerstitial lesions

62 SYCHEVA YU.A., KIRSANOV A.I.
Impairment of the renal function and its correction with
Perindopril in ischemic heart disease patients with heart
failure

67 SHUTOV A.M., MASTYKOV V.E., EDIGAROVA O.M.,
POLETAEV I.V., KAZANKOV YU.N.
Effects of a hemodialysis session on
transmitral blood flow

72 KRIVOKHIZHINA L.V., SOLODOVNIKOVA O.A.,
POTAPKINA N.N.
Effects of hemodialysis treatment on dynamics of
ceruloplasmin activity and copper plasma concentration
in patients with chronic
renal failure

Экспериментальные исследования

КОЗЛОВ В.А., ГЛАЗЫРИНА О.С., ТОЛМАЧЕВА А.Ю.
Водная депривация влияет на экстранейрональный
медиаторный пул почек белых крыс и почечную
популяцию тучных клеток

ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И.,
РОМАНИВ Л.В., ДОЛОМАТОВА Е.А.
Возрастные особенности осморегулирующей
функции почек белых крыс

МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

СПИРИДОНОВ В.Н., НИКОГОСЯН Ю.А.
Оценка функционального состояния почек
с помощью показателя Kt/V

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ЗИМИН И.В., СМЕРНОВ А.В.,
АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ЛУКИЧЕВ Б.Г.
Последняя болезнь и смерть Петра Великого

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПО НЕФРОЛОГИИ**

ДОБРОНРАВОВ В.А.
Современные подходы к диагностике и лечению
диабетической нефропатии

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

ГАВРИЛЕНКОВ П. В., КАЮКОВ И.Г.
Оправдано ли применение кальций- D_3 Никомед
для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого
обмена у больных на додиализной стадии
хронической почечной недостаточности?

Experimental investigations

76 KOZLOV V.A., GLAZYRINA O.S., TOLMACHEVA A.YU.
Water deprivation influences the extraneuronal mediator
pool of white rat's kidneys and renal population
of mast cells

82 GOZHENKO A.I., DOLOMATOV S.I., ROMANIV L.V.,
DOLOMATOVA E.A.
Age-related features of the osmoregulating function of
kidneys in white rats

METHODICAL INFORMATION

86 SPIRIDONOV V.N., NIKOGOSYAN YU.A.
Estimation of the functional state of kidneys according
to Kt/V index

HISTORY OF MEDICINE

88 ZIMIN I.V., SMIRNOV A.V., AL-SHUKRI S.SH.,
LUKICHEV V.G.
The last disease and death of Peter the Great

**PROGRAMME OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION
ON NEPHROLOGY**

93 DOBRONRAVOV V.A.
Current approaches to diagnosis and treatment of
diabetic nephropathy

QUESTIONS AND ANSWERS

101 GAVRILENKOV P.V., KAYUKOV I.G.
Is the use of calcium- D_3 Nikomed justified
for correction of disturbed phosphorus-calcium
metabolism in patients with the predialysis stage
of chronic renal failure?

© И.Г. Каюков, Б.Г. Лукичев, Ю.О. Котовой, 2003
УДК [616.631.15:612.018]-07-08

И.Г. Каюков, Б.Г. Лукичев, Ю.О. Котовой

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА: ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

I.G. Kayukov, B.G. Lukichev, Yu.O. Kotovoy

SYNDROME OF INAPPROPRIATE SECRETION OF ANTIDIURETIC HORMONE: PROBLEMS OF DIAGNOSIS AND THERAPY

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

Ключевые слова: гипонатриемия, бронхогенный рак, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.

Key words: hyponatremia, bronchogenic cancer, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.

Гипонатриемия по мнению ряда специалистов является наиболее распространенным нарушением водно-солевого гомеостаза. Например, показано, что среди госпитализированных пациентов у 15 – 20% уровень натрия в сыворотке крови составляет менее 135 ммоль/л (норма 135 – 145 ммоль/л), у 3 – 6% – выраженность гипонатриемии достигает 130 ммоль/л или менее, наконец, примерно у 1 – 3% больных концентрация сывороточного натрия может доходить до 125 ммоль/л или опускаться ниже этой границы [1]. В то же время многие врачи, сталкиваясь с пациентом с гипонатриемией, испытывают затруднения в диагностике, особенно дифференциальной, и выборе правильной тактики лечения. Сложности, возникающие при ведении больного с гипонатриемией, в полной (если не в большей) мере относятся к гипонатриемиям, развивающимся на почве синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ) [2]. На особенностях патогенеза, клиники и лечения этого состояния мы предполагаем кратко остановиться в данном сообщении.

Опасность гипонатриемии определяется физиологической ролью натрия и особенностями гомеостаза данного катиона. Натрий распределен в организме крайне неравномерно. Большая его часть находится во внеклеточной жидкости, где концентрация этого элемента достигает уже упомянутых 135 – 145 ммоль/л. В клетках натрия сравнительно немного. Концентрация данного катиона во внутриклеточной среде составляет порядка 10 ммоль/л [3, 4].

Натрий довольно плохо проникает через клеточные мембраны и является основным компонентом *эффективной осмолальности (тоничности)* внеклеточной жидкости.

Оставаясь в том или ином водном пространстве организма натрий удерживает воду и таким образом не позволяет водным потокам хаотично перераспределяться между вне- и внутриклеточной средами. Значительная концентрация натрия во внеклеточной жидкости должна была бы способствовать выходу воды из клетки. Однако этого не происходит из-за высокого содержания во внутриклеточной среде калия (концентрация во внутриклеточной жидкости около 150 – 160 ммоль/л). Такое распределение этих важнейших катионов позволяет выравнивать уровни осмотического давления во вне- и внутриклеточной средах. Все это в конечном итоге дает возможность клеткам поддерживать *относительное постоянство их объема, или тонус* [3, 4].

Очевидно при снижении концентрации натрия во внеклеточной среде вода, которая через системы специальных мембранных каналов – аквапоринов [5, 6] легко пересекает клеточные оболочки и начинает поступать внутрь клеток. При этом клетка увеличивается в объеме, а при очень значительном поступлении жидкости может даже разорваться. Поэтому одним из основных нежелательных последствий гипонатриемии, особенно развивающейся в течение 1 – 2 суток (острая гипонатриемия), является внутриклеточный отек. Внутриклеточный отек особенно опасен для клеток головного мозга. Поэтому при гипонатриемии преобладают проявления,

так или иначе связанные с вовлечением ЦНС. Они могут складываться в подчас весьма полиморфную клиническую картину [3, 4, 7, 8, 9].

Клинические проявления тяжелой гипонатриемии:

- головная боль
- тошнота
- рвота
- нарушения терморегуляции
- слабость
- брадикардия
- мышечные подергивания
- непроизвольное мочеиспускание и (или)

дефекация

- дезориентация во времени и пространстве
- неадекватное поведение
- экстрапирамидные расстройства
- стойкое расширение зрачков
- опистотонус
- возбуждение
- галлюцинации
- сонливость
- сопор
- судороги
- эпилептиформные припадки (по типу больших эпилептических)

- гиповентиляция и остановка дыхания
- декортикация
- кома

Ведущее место неврологических проявлений при тяжелой гипонатриемии определяется развитием отека в жестком замкнутом пространстве (черепной коробке), которая создает дополнительные, непреодолимые препятствия к расширению отека мозговой ткани и способствует сдавливанию мозга. Все это может закончиться синдромом вклинения. Кроме того, в данной ситуации из-за сдавливания сосудов и, возможно, отека клеток эндотелия резко нарушается церебральный кровоток, что, естественно, крайне негативно сказывается на деятельности центральной нервной системы [2].

Очевидно, что при развитии внутриклеточного отека клетка должна стремиться вернуть свой тонус если не к нормальным, то к приемлемым величинам. Основным механизмом адаптации клеток к увеличению собственного объема, вызванного снижением уровня тоничности внеклеточной жидкости, служит выброс во внешнюю (по отношению к клетке) среду внутриклеточных осмотически активных веществ. Этот процесс протекает в два этапа: быстрый и медленный. На первом, длящемся минуты и часы, из клетки начинают интенсивно выбрасываться неорганические ионы: калий, хлор и натрий. На втором, продолжитель-

ность которого составляет около двух суток, из внутриклеточной среды во внеклеточную поступают *органические осмолиты*. Они представляют собой низкомолекулярные, осмотически активные органические вещества, образующиеся в процессах клеточного метаболизма: глутамат, креатин, таурин, миоинозитол, глутамин, глицерофосфорилхолин [2, 10]. В результате потери неорганических и органических осмолитов уровни осмотического давления во внутриклеточной и внеклеточной средах выравниваются. Это позволяет, если не вернуть к норме, то по крайней мере существенно уменьшить объем клетки.

После описанных выше событий, несмотря на относительную нормализацию тонуса клеток, они существуют в гипотоническом окружении. При этом тоничность и внутриклеточного содержимого сохраняется на уровне ниже нормы. В данной связи быстрое и значительное увеличение эффективной осмоляльности внеклеточной жидкости, например, за счет введения гипертонических растворов NaCl, должно привести к энергичному оттоку воды из внутриклеточного пространства во внеклеточное. Проблема усугубляется тем, что реадaptация клеток (особенно нейронов ЦНС) к гипертоничности внеклеточной жидкости в принципе требует большего времени, чем их приспособление к уменьшению эффективной осмоляльности внешней для клетки среды [2]. В такой ситуации клетки сморщиваются, что, естественно, приводит к тяжелым нарушениям их структуры и функции. Наиболее неприятным последствием этих сдвигов является повреждение клеточных мембран. Больше всего от сморщивания страдают нейроны центральной нервной системы, имеющие массивные миелиновые оболочки, которые в данных условиях разрушаются, подчас необратимо. Такая ситуация получила название «синдрома осмотической демиелинизации», или, поскольку наиболее выраженными миелиновыми оболочками окружены нейроны варолиевого моста, «центрального понтинного миелинолиза» (ЦПМ; central pontine myelinolysis – CPM), который может стать причиной летального исхода [7, 8, 10-12].

Клинические проявления синдрома осмотической демиелинизации («центрального понтинного миелинолиза») [9].

- двигательные нарушения
- вялый тетрапарез
- остановка дыхания
- псевдобульбарный паралич
- различные нарушения психики и поведения
- потеря сознания

В настоящее время хорошо известны и факто-

ры риска развития повреждений ЦНС (как отека мозга, так и ЦПМ) при гипонатриемии (табл. 1).

Таблица 1

Группы пациентов с повышенным риском развития неврологических осложнений при гипонатриемии, по [3,8,9]

Острый отек мозга	Осмотическая демиелинизация
Послеоперационные больные, особенно женщины во время менструации Пожилые женщины, получающие тиазиды Пациенты с полидипсией	Алкоголики Пациенты с: пониженным питанием гипокалиемией ожогами циррозом печени предшествующими эпизодами гипоксии Пожилые женщины, получающие тиазиды

Однако гипонатриемия при незначительном снижении уровня натрия в сыворотке крови нередко протекает бессимптомно и обычно не представляет опасности для жизни. В то же время тяжелая, особенно острая, гипонатриемия (концентрация натрия в сыворотке крови 115 – 110 ммоль/л) вызывает выраженные клинические проявления. Тяжелая гипонатриемия создает непосредственную угрозу жизни больного и нередко является причиной смерти. Как следует из предыдущего изложения, помимо самой гипонатриемии, не меньшую (если не большую) опасность может представлять неправильная (слишком быстрая и энергичная) ее коррекция. Очевидно, что риск массивных инфузий гипертонических растворов NaCl наиболее высок при хронической гипонатриемии. С другой стороны, по мнению некоторых авторов, подтвержденному достаточным числом наблюдений, вероятность развития тяжелых осложнений даже при выраженной гипонатриемии преувеличена [13]. Тем не менее потенциальную опасность и острой и хронической гипонатриемии никто не берется отрицать.

Антидиуретический гормон (аргинин-вазопрессин – АДГ, АВП) – основной, если не единственный регулятор уровня тоничности внеклеточной жидкости. АДГ представляет собой циклический октапептид, имеющий конечную часть, состоящую из трех аминокислот, среднее положение в которой занимает аргинин. Особенности строения именно этого «хвоста» определяют антидиуретические свойства гормона [14].

АВП синтезируется магноцеллюлярными нейронами паравентрального и супраоптического ядер

гипоталамуса, откуда в комплексе с полипептидом-переносчиком нейрофизинном II переносится в заднюю долю гипофиза, где накапливается в виде нейросекреторных гранул и по мере необходимости секретируется в кровоток [14].

Как следует из названий данного гормона, он обладает по крайней мере двумя основными эффектами – антидиуретическим и вазопрессорным. Они реализуются за счет наличия двух типов рецепторов к АВП – V_1 и V_2 . Через V_1 -рецепторы осуществляется вазоконстрикторное и некоторые другие действия гормона. Напротив, стимуляция V_2 -рецепторов приводит к реализации гидроосмотического (антидиуретического) эффекта АВП в почках. Существенно, что V_2 -рецепторы экспрессируются практически только в почках и локализованы почти исключительно на базолатеральных мембранах клеток восходящих отделов петли Генле и медуллярных отделов собирательных трубок. В клетках собирательных трубок активация V_2 рецепторов под воздействием АВП в конечном итоге приводит к встраиванию в апикальные мембраны специфических водных каналов (в данном случае аквапорина-2), что позволяет воде интенсивно реабсорбироваться в этом отделе нефрона. В нефротелии толстого восходящего колена петли Генле стимуляция V_2 -рецепторов вазопрессинном усиливает активность апикального Na,K,2Cl⁻-котранспортера (NKCC2), что далее интенсифицирует реабсорбцию NaCl в данном отделе нефрона и приводит к целому ряду последствий [5,6,15,16]. Наиболее важными из них в рассматриваемом аспекте являются генерация осмотически свободной воды и повышение осмоляльности (тоничности) интерстиция мозгового слоя почек.

В петле Генле в целом реабсорбируется от 25 до 40% от фильтрационной нагрузки (количества профильтровавшегося) натрия. При этом имеет место диссоциация между реабсорбцией воды и соли. Нисходящие отделы петли высокопроницаемы для воды, но мало проницаемы для натрия. Напротив, в восходящих – натрий и хлор всасываются без эквивалентных количеств жидкости. В тонком восходящем участке петли реабсорбция натрия преимущественно пассивна и осуществляется по концентрационному градиенту. В толстом восходящем отделе всасывание натрия и хлора имеет характер вторично активного транспорта и решающим образом определяется активностью NKCC2. Во многом за счет деятельности этого транспортера к началу дистального извитого канальца притекает гипотоническая тубулярная жидкость с осмоляльностью около 100 мосм/кг H₂O или ниже. Иными словами внутри канальца появляется какой-то объем

жидкости, не содержащий осмотически активных веществ (прежде всего электролитов), — осмотически свободная вода. В отсутствии АДГ гипотоничная канальцевая жидкость, образовавшаяся в основном в восходящих отделах петли Генле и, возможно, в какой-то мере за счет относительно большей реабсорбции солей по сравнению со всасыванием воды в дистальных извитых и связующих канальцах, а также в кортикальных отделах собирательных трубок, будет выделяться в виде окончательной мочи. Таким образом достигается осмотическое разведение последней. Очевидно, что в физиологических условиях именно этот процесс происходит при избыточном потреблении жидкости. В конечном итоге осмотическое разведение мочи позволяет организму выводить излишки воды без эквивалентного количества осмотически активных веществ. Это, естественно, позволяет поддерживать физиологический уровень эффективной осмоляльности внеклеточной жидкости [14,16].

Способность петли реабсорбировать соли и воду относительно независимо друг от друга имеет решающее значение в обеспечении способности почек не только разводить, но и концентрировать мочу. При этом активная абсорбция NaCl в водонепроницаемом толстом восходящем колоне петли нефрона, опосредуемая NKCC2, служит важнейшим детерминантом в обеспечении энергией «единичного эффекта» противоточного умножения. Последнее позволяет поддерживать постоянно высокую осмоляльность (тоничность) мозгового слоя почек, создает осмотический градиент для пассивной реабсорбции воды в медуллярных отделах собирательных трубок при наличии АДГ и в конечном итоге способствует концентрированию мочи. При этом в присутствии вазопрессина и достаточной чувствительности к гормону в собирательных трубках внутреннего мозгового вещества осмотически свободная вода всасывается даже в избыточном количестве. Это в конечном итоге приводит к образованию концентрированной мочи, осмоляльность которой может в три-четыре раза превышать осмоляльность сыворотки крови, составляющей в норме 285 – 295 мосм/кг H₂O. [16].

Интересно, что, несмотря на интенсификацию реабсорбции натрия (и хлора) в толстом восходящем отделе петли Генле, суммарная экскреция натрия при воздействии АДГ меняется мало или не меняется вообще. Это давно известное положение нашло подтверждение в исследованиях с применением специфических антагонистов V₂-рецепторов [17]. Такое влияние аргинин-вазопрессина на реабсорбцию натрия в толстом восходящем отделе петли Генле способствует уменьшению его

всасывания в нижележащих отделах почечных канальцев.

Исходя из цели настоящего сообщения, наиболее важным является то, что при активации секреции (повышении уровня АДГ) наблюдается задержка воды без консервации эквивалентных количеств осмотически активных веществ, прежде всего натрия.

Физиологическими стимулами усиления секреции АДГ служат либо повышение эффективной осмоляльности (тоничности) плазмы крови, либо уменьшение эффективного объема внеклеточной жидкости (гиповолемия).

Увеличение осмоляльности внеклеточной жидкости на 2% приводит как к увеличению чувства жажды, так и к снижению мочевыделения. Объемный (или гемодинамический) стимул менее значим в повышении секреции АДГ. Принято считать, что уменьшение объема циркулирующей крови должно составить около 10%, чтобы возрос уровень АВП [14].

Помимо физиологических стимулов увеличения секреции АДГ гипофизом (осмотического и объемного) существуют и другие факторы, приводящие к повышению концентрации данного гормона в плазме крови. К ним, в частности, относятся: тошнота, боль, эмоциональный стресс, нарастание уровня ангиотензина II, прием лекарственных средств (см. ниже) [3,4,8,9].

В большинстве современных классификаций гипонатриемии разделяют на три основные группы: изотонические, гипертонические и гипотонические гипонатриемии (NB! термины «гипертонические» и «гипотонические» в данном случае не имеют отношения к уровню артериального давления, а отражают величины эффективной осмоляльности или тоничности внеклеточной жидкости). Изотонические и гипертонические гипонатриемии — довольно редки. Изотонические гипонатриемии — это почти всегда так называемые «псевдогипонатриемии». Последние встречаются при выраженных гипертриглицеридемиях или парапротеинозах. Они связаны с тем, что в данных ситуациях часть объема плазмы оказывается занятой триглицеридами или парапротеинами, увеличивающими «безжидкостную» («твердую») фазу сыворотки, в которой не присутствуют ионы натрия. В жидкой фазе сыворотки концентрация данного катиона, естественно, оказывается нормальной [3,4,8,9].

Гипертонические гипонатриемии являются следствием нарастания во внеклеточной жидкости концентрации осмотически эффективных веществ, например, глюкозы при декомпенсации сахарного диабета или маннитола (при инфузиях его гипертонических растворов) [4,9].

В контексте настоящего сообщения следует более подробно остановиться на гипотонических гипонатриемиях (или, по другой терминологии [7], – гипонатриемиях со сниженной осмоляльностью плазмы крови).

Гипотонические гипонатриемии развиваются при наличии хотя бы одного из трех основных механизмов. Во-первых, гипонатриемия может возникать вследствие значительного уменьшения скорости клубочковой фильтрации и (или) резкого нарастания изотоничной проксимальной реабсорбции. Во-вторых, причиной гипотоничной гипонатриемии может стать нарушение реабсорбции NaCl в разводящем сегменте нефрона (восходящие отделы петли Генле, дистальный извитой канал, кортикальные отделы собирательных трубок). Наконец, третьим важнейшим патогенетическим механизмом служит неспособность к подавлению секреции антидиуретического гормона в ответ на снижение тоничности внеклеточной жидкости. На практике, однако, эти причины нередко комбинируются в разных сочетаниях [4].

Не оспаривая справедливость описанных выше положений, отметим, что они затрагивают в основном почечные механизмы развития гипонатриемий и неадекватную секрецию АДГ. В то же время по крайней мере пусковым звеном в нарушениях гомеостаза натрия и воды могут стать и экстраренальные факторы. Поэтому на проблемы развития гипонатриемий можно взглянуть и с несколько других позиций. Во-первых, гипонатриемии могут возникать в том случае, когда в организме задерживается относительно больше воды, чем натрия. При этом, суммарное содержание натрия в организме может быть и нормальным и повышенным. Нормальный уровень общего количества натрия характерен, например, для гипонатриемий, связанных с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона (см. ниже) или первичной психогенной полидипсии; повышенный – для гипонатриемий при хронической почечной недостаточности, нефротическом синдроме, застойной недостаточности кровообращения и некоторых других состояниях [8,9].

Вторым путем развития гипонатриемии может стать потеря гипертонической жидкости (организм теряет относительно больше натрия, чем воды). В этом случае уменьшение концентрации натрия во внеклеточной жидкости будет, очевидно, сочетаться с общим его дефицитом. В данной ситуации не существенно, почечным (диуретики, синдром Бартера, интерстициальные повреждения почек) или внепочечным (рвота, диарея, значительное потоотделение) путем будет выводиться гипертоничес-

кая жидкость. Нельзя, однако, не согласиться с мнением С. Palm и Р. Gross о том, что хотя в сознании большинства врачей гипонатриемия нередко ассоциируется с первичным дефицитом натрия, такие случаи достаточно редки. Подавляюще большая часть клинически значимых гипонатриемий связана с избытком воды в организме [17]. Причем этот избыток может возникать и вторично вследствие активации секреции АДГ в ответ на потерю натрия и последующее сокращение эффективного объема внеклеточной жидкости (гиповолемия – см. ниже).

В конечном итоге любую гипотоническую гипонатриемию можно охарактеризовать как абсолютный или относительный избыток в организме осмотически свободной воды.

Как бы то ни было, персистирующая секреция антидиуретического гормона является одной из основных причин нарушения экскреции воды, что, в конечном итоге, ведет к гипонатриемии. Данная ситуация может быть создана, как минимум, двумя путями. На первом задействуются гемодинамические стимулы усиления секреции АДГ: гиповолемия, снижение сердечного выброса или вазодилатация. Обычно в таких ситуациях неосмотическая секреция АДГ проявляется на фоне уменьшения почечной экскреции натрия (если только ренальные потери натрия не были причиной гиповолемии) [4]. Такой механизм развития гипонатриемии («преренальный тип гипонатриемии») наиболее характерен для застойной сердечной недостаточности или цирроза печени [17] и, возможно, некоторых вариантов нефротического синдрома. Хотя в последнем случае, как свидетельствуют результаты и последних и довольно давних исследований, гиповолемия скорее исключение, чем правило [18, 19].

На втором пути гемодинамическая и осмотическая стимуляции секреции АДГ не участвуют. В этом случае уровень аргинин-вазопрессина оказывается увеличенным по отношению к величине тоничности внеклеточной жидкости: возникает синдром неадекватной секреции АДГ (СНСАДГ). В данной ситуации формируется «СНСАДГ-тип гипонатриемии» [17].

Причины неадекватной секреции АДГ многообразны (табл. 2).

Следует, однако, отметить, что в вопросе отношения тех или иных патологий к СНСАДГ не наблюдается единства. Так, многие авторы не включают в рамки СНСАДГ гипонатриемии, развивающиеся на почве надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза [8,9] и даже приема лекарственных средств [3].

Тем не менее, сколь не был бы обширен список причин, приводящих к СНСАДГ, основное зна-

Таблица 2

**Причины синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона
(по R.H. Sterns и соавт. [4])**

Виды СНСАДГ	Непосредственные причины
Связанный с опухолями	Бронхогенный рак; злокачественные опухоли: поджелудочной железы, 12-перстной кишки, мочеточников, предстательной железы, мочевого пузыря; саркома Юинга, лимфома
Связанный с патологией ЦНС	Травмы; инфекции: бактериальные, вирусные, грибковые, туберкулез; опухоли, оперативные вмешательства на гипофизе, кровоизлияния, тромбозы, дегенеративные процессы: рассеянный склероз, атрофия; разные причины: гидроцефалия, синдром Shy-Drager
Связанный с патологией легких	Воспалительные процессы: вирусные, грибковые, бактериальные, туберкулезные; астма, дыхание при положительном давлении в конце выдоха, пневмоторакс, кистозный фиброз
Связанный с патологией эндокринной системы	Гипотиреоз, глюкокортикоидная недостаточность: первичная надпочечниковая, дефицит АКТГ
Лекарственный	Активация секреции АДГ: винкристин, циклофосфамид, карбамазепин, окскарбазепин, клофибрат, никотин, хлорпропамид*, наркотические анальгетики. Воздействие на почки - аналоги АДГ: десмопрессин (дДАВП), окситоцин; хлорпропамид*, нестероидные противовоспалительные средства, тиазиды

Примечание. *Хлорпропамид усиливает как секрецию АДГ нейрогипофизом, так и влияние этого гормона на почки, по-видимому, за счет подавления синтеза простагландинов, которые являются физиологическими антагонистами вазопрессина и противодействуют реализации (или способствуют прекращению) его гидроосмотического эффекта [8].

чение в его развитии все же имеют опухоли или патология гипоталамуса. При этом среди опухолей важное место занимает бронхогенный рак и особенно такие его формы, как мелкоклеточный и овсяноклеточный [3,4,8,9].

Опухолевые клетки продуцируют АВП или пептиды, обладающие АДГ-подобным эффектом. Очевидно, что клетки опухолей не способны реагировать на гипоосмотический стимул (снижение тоничности внеклеточной жидкости), в обычных условиях подавляющий секрецию гормона [3,4,8,9].

Персистирующая, не подавляемая гипоосмотическим стимулом секреция АДГ приводит к задержке в организме осмотически свободной воды. Этот избыток воды легко распределяется во вне- и внутриклеточном пространствах, поэтому увеличение эффективного объема плазмы (выраженность гиперволемии) оказывается незначительной. В данной связи необходимо иметь в виду, что примерно две трети избыточной жидкости попадает во внутриклеточный сектор, и лишь одна треть распределяется во внеклеточном компартменте. При этом начальная гиперволемиа, возникшая вследствие задержки воды, провоцирует транзиторный натрийурез, который ведет к минимизации экспансии внеклеточного объема [14]. Более того, при сравнительно длительном существовании СНСАДГ развивается феномен «ускользания» по-

чек от действия вазопрессина [2]. Чувствительность клеток медуллярных отделов собирательных трубок к гормону снижается. На этом фоне у многих больных практически восстанавливается способность почек к экскреции осмотически свободной воды параллельно ее потреблению и максимальному осмотическому разведению мочи. Хотя встречаются и пациенты с нарушениями осмотического разведения, выделяющие в условиях водной нагрузки умеренно гипертоническую мочу [2, 7] (у здоровых лиц в условиях водной нагрузки в 2% от массы тела или 20 – 22 мл/кг массы тела осмоляльность мочи снижается до 50 – 100 мосм/кг H₂O).

Логично предположить, что наряду с быстрым перераспределением воды в жидкостных пространствах организма феномен ускользания вносит дополнительный вклад в стабилизацию объемного статуса. Все это, в частности, приводит к увеличению объема циркулирующей плазмы если не к физиологическим, то очень близким к ним величинам. Поэтому гипонатриемия при СНСАДГ относят к «изоводемическому варианту» гипотонических гипонатриемий [2,4].

В конечном итоге пациенты с СНСАДГ обычно характеризуются [2,-4,8,9] нормальными уровнями:

- артериального давления
- скорости клубочковой фильтрации
- почечной экскреции натрия.

Чаще всего близки к нижним границам нормы сывороточные концентрации:

- креатинина,
- мочевины
- мочевой кислоты
- калия

Как правило, нормальны или снижены плазматические уровни таких биологически вазоактивных веществ, как:

- ренин
- ангиотензин II
- альдостерон
- эндотелин
- норадреналин

В то же время концентрация атриального натрийуретического пептида обычно увеличена. *Отеки при СНСАДГ, как правило, отсутствуют.* У ряда больных отмечается полидипсия той или иной степени выраженности.

Следует также иметь в виду, что нормальная функция почек или отсутствие артериальной гипертензии не обязательны для СНСАДГ. И гипертензия и снижение СКФ могут встречаться у больных с данным синдромом, хотя они обычно обусловлены сопутствующей патологией.

Уровень АДГ у пациентов с СНСАДГ, естественно, повышен. Однако нельзя забывать о том, что абсолютные значения концентрации вазопрессина имеет смысл рассматривать только в связи с уровнем тоничности внеклеточной жидкости. Другими словами, нормальные значения концентрации АДГ при уровне натрия сыворотки 140 ммоль/л – это действительно нормальные значения. Однако та же самая концентрация гормона при уровне сывороточного натрия 120 ммоль/л уже повышена (она неадекватна величинам тоничности – отсюда и название синдрома). По-видимому, у некоторых пациентов с СНСАДГ даже формально сниженные величины уровня АДГ могут оказаться завышенными по отношению к степени гипонатриемии [2].

Исходя из особенностей секреции АВП, предпринимаются попытки выделения нескольких типов СНСАДГ (табл 3) [4].

Первый характеризуется хаотичной, абсолютно не зависящей от уровня тоничности внеклеточной жидкости секрецией вазопрессина. Наиболее часто он встречается при бронхогенном раке и активном легочном туберкулезе.

При втором уровень АДГ тесно коррелирует с изменениями тоничности внеклеточной жидкости, однако «заданное регулируемое значение» (set-point) последнего параметра уменьшается. Иначе говоря, у здорового человека организм стремится удерживать концентрацию сывороточного на-

трия примерно на уровне 140 ммоль/л. Нарастание данного значения очень быстро активирует секрецию АДГ, что, естественно, ведет к почечной ретенции осмотически свободной воды и в конечном итоге уменьшению выраженности гипернатриемии. В обратной ситуации, при снижении концентрации натрия сыворотки менее 140 ммоль/л, секреция вазопрессина подавляется. Почки выводят осмотически чистую воду, выделяя гипотоническую мочу. Тем самым они возвращают уровень натрия к «заданному регулируемому значению параметра» (в данном примере 140 ммоль/л). При уменьшении set-point'a сохраняются все взаимоотношения между секрецией АДГ и величиной тоничности внеклеточной жидкости (концентрацией натрия в сыворотке крови). Однако в такой ситуации «заданным регулируемым значением» уровня сывороточного натрия становится не 140 ммоль/л, а, например, 125 ммоль/л. В данном случае при превышении этого значения концентрации натрия секреция вазопрессина адекватно усиливается, а при снижении столь же соответственно подавляется. Организм адаптируется к пониженным значениям эффективной осмоляльности внеклеточной жидкости и стремится их поддерживать, используя обычные физиологические механизмы, но действующие на другом уровне. Возможные причины смещения set-point'a в настоящее время не очень ясны и требуют отдельного обсуждения. Наиболее частые причины второго типа СНСАДГ – бронхогенный рак и туберкулезный менингит.

Третий тип синдрома несоответствующей секреции АВП встречается как при патологии ЦНС, так и при заболеваниях, упомянутых выше. При данном варианте СНСАДГ уровень вазопрессина коррелирует с величиной тоничности внеклеточной жидкости. Однако в данном случае даже при очень выраженной гипоосмоляльности секреция АДГ не подавляется полностью. Имеет место персистирующая «базальная утечка» гормона.

У пациентов с четвертым типом СНСАДГ, по-видимому, отмечается повышение чувствительности почек к гормону. В этом случае даже чрезвычайно низкие, практически неизмеримые уровни АДГ способны приводить к стойкой ретенции воды.

Диагностика СНСАДГ нередко представляет собой большие трудности. К сожалению, даже при условиях, довольно ясно указывающих на большую вероятность данного синдрома, диагноз нередко устанавливается поздно или не устанавливается вообще, поскольку врачи забывают о существовании СНСАДГ.

Диагноз этой патологии должен базироваться, прежде всего, на клинике, учете анамнестических

Таблица 3

**Типы СНСАДГ в зависимости от особенностей секреции гормона
(R. H. Sterns и соавт. [4])**

Тип синдрома	Доля среди всех типов СНСАДГ	Особенности секреции АДГ	Наиболее частые причины
I	37%	Полностью независима от уровня тоничности внеклеточной жидкости	Бронхогенный рак, туберкулез легких
II	33%	Не нарушена при уменьшении «заданного значения регулируемого уровня тоничности» (set-point'a)	Бронхогенный рак, туберкулезный менингит
III	16%	Отсутствует полное подавление секреции при низких уровнях тоничности	Бронхогенный рак, туберкулез легких, поражения ЦНС, в том числе туберкулезный менингит
IV	14%	Не нарушена при увеличении чувствительности клеток собирательных трубок к гормону	?

данных и указаний на наличие состояний, потенциально способных привести к СНСАДГ (см. табл. 2), а также результатов некоторых, порой весьма простых и общедоступных, лабораторных тестов.

Одним из основных клинических критериев, дающим серьезные основания для подозрений на наличие СНСАДГ, является *наличие гипонатриемии при отсутствии отеков*.

Если отсутствию отеков сопутствуют нормальная функция почек и нормотензия, диагноз СНСАДГ становится еще более вероятным, хотя, как уже указывалось выше, эти критерии являются далеко не абсолютными.

Среди лабораторных исследований немаловажное значение имеет уровень экскреции натрия с мочой. Поскольку при СНСАДГ истинных потерь (или ретенции) натрия не происходит, уровень выделения данного элемента почками обычно соответствует его поступлению (per os или парентерально). Хотя данные литературы в этом плане несколько расходятся, больше оснований полагать, что при концентрации натрия (и/или хлора) в моче 15-20 ммоль/л и более при наличии других признаков синдрома диагноз СНСАДГ становится более вероятным [3, 4, 7].

Дополнительным аргументом в пользу наличия синдрома несоответствующей продукции вазопрессина может быть значительное нарастание экскреции натрия и хлора при попытках коррекции гипонатриемии за счет инфузий гипертонических растворов NaCl. Тем не менее следует иметь в виду, что выведение этих электролитов с мочой сильно зависит от ряда привходящих обстоятельств: диеты, способности почек консервировать

ионы (интерстициальные нефропатии с потерей солей), приема лекарственных препаратов (диуретики, способствующие нарастанию экскреции Na и Cl).

Столь же доступными лабораторными исследованиями являются сывороточные концентрации мочевины и мочевой кислоты. Низкие (или близкие к нижним границам нормы) значения данных параметров повышают вероятность диагноза СНСАДГ.

Некоторое значение в диагностике синдрома неадекватной продукции АВП может иметь и несоответствие уровней осмоляльности (или концентрации натрия) сыворотки крови величинам осмоляльности мочи. У здоровых людей уменьшение уровня сывороточного натрия на 3% или более приводит к практически полному подавлению секреции АДГ. Последнее, в свою очередь, снижает осмоляльность мочи до значений менее 100 мосм/кг H₂O. Осмоляльность мочи около 200 мосм/кг H₂O при концентрации сывороточного натрия порядка 128 ммоль/л или осмоляльности плазмы 240 мосм/кг H₂O может рассматриваться как указание на неадекватную секрецию АДГ [3, 9]. Однако дифференциально-диагностическая значимость данного положения в настоящее время справедливо оспаривается, поскольку практически при всех видах гипотонических гипонатриемий (кроме первичной полидипсии) имеют место аналогичные взаимоотношения между величинами осмоляльности мочи и плазмы.

Еще раз обратим внимание на то, что определение уровня вазопрессина в плазме крови для диагностики СНСАДГ может иметь значение толь-

ко при сопоставлении его величин со значениями осмоляльности внеклеточной жидкости (см. выше). Кроме того, некоторые виды опухолей, как уже указывалось ранее, по-видимому, продуцируют не аргинин-вазопрессин, а пептиды с АДГ-подобным действием, которые невозможно зарегистрировать известными методами определения антидиуретического гормона.

При выборе подхода к терапии пациента с СНСАДГ необходимо принимать во внимание ряд условий. Очевидно, что устранение причины неадекватной секреции антидиуретического гормона рано или поздно приведет к излечению СНСАДГ. К сожалению, не всегда возможно радикальное удаление опухоли, успешное излечение патологии ЦНС или легких. В то же время адекватная заместительная терапия глюкокортикоидами, гормонами щитовидной железы, а также отмена лекарственных средств, усиливающих секрецию АДГ или способствующих реализации его гидроосмотического эффекта, нередко может привести к нормализации секреции вазопрессина. Тем не менее, как уже указывалось выше, остается открытым вопрос, можно ли отнести надпочечниковую недостаточность, гипопаратиреоз или назначение препаратов, способствующих секреции АДГ или реализации его гидроосмотического эффекта, собственно к СНСАДГ.

При выработке тактики лечения пациента с СНСАДГ в контексте общих подходов к терапии диснатриемий прежде всего необходимо учитывать, что *гипонатриемии при СНСАДГ – это, как правило, гипонатриемии хронические*. В связи с этим следует придерживаться весьма осторожной стратегии повышения концентрации натрия в сыворотке крови. Наконец, специфическими моментами ведения пациентов с СНСАДГ может считаться использование ряда лекарственных препаратов, способствующих нормализации уровня сывороточного натрия.

При выборе алгоритма лечения гипонатриемии у пациентов с СНСАДГ нужно различать неотложные и долговременные мероприятия, хотя граница между ними порой оказывается достаточно размытой.

Показаниями для проведения неотложной терапии могут считаться снижение концентрации натрия в сыворотке крови менее 120 ммоль/л и (или) наличие неврологических знаков, прежде всего судорог и комы.

В ургентном (как и долговременном) лечении гипонатриемии при СНСАДГ основное место занимает *ограничение жидкости*. В острых ситуациях уровень водопотребления должен быть сразу же сокращен до покрытия только неизбежных для организма (почечных и экстраренальных) потерь

воды. В этой ситуации формируется негативный водный баланс (почки вынуждены выводить относительно больше воды), чем осмотически активных веществ, что в конечном итоге ведет к коррекции гипонатриемии. По общему правилу пациенты с СНСАДГ *не должны получать более 800 – 1000 мл воды из всех источников, включая парэнтеральное введение* [4,7–9].

Инфузионная терапия гипертоническими растворами NaCl может быть использована у больных с СНСАДГ только в качестве меры неотложной помощи. Не входя в детали дискуссии об эффективности и безопасности режимов «быстрой» и «медленной» коррекции гипонатриемии или наличии или отсутствии необходимости почасового учета роста концентрации сывороточного натрия, отметим самое, на наш взгляд, важное. Нарастание уровня Na в сыворотке крови за определенный интервал времени не должно превышать конкретной границы. Мнения об ее величине, правда, расходятся. Одни считают допустимым прирост концентрации сывороточного натрия за сутки до 12 ммоль [12], другие ограничивают данный порог 8 ммоль/сут [7]. По-видимому, в любом случае нельзя наращивать уровень Na в сыворотке крови более, чем на 20 ммоль/л в течение первых 48 ч коррекции, а желаемые концентрации этого катиона к концу данного периода не должны превышать значений, соответствующих умеренной гипонатриемии (128 – 130 ммоль/л). Несоблюдение данных условий резко повышает риск развития ЦПМ [2].

При инфузионной терапии хлоридом натрия обычно используются гипертонические растворы с концентрацией NaCl от 2% до 5%. Применение более концентрированных растворов в принципе возможно, но нежелательно. В любом случае концентрация натрия в инфузионной среде должна превышать суммарную концентрацию натрия Na и K в моче. В противной ситуации будет нарастать не экскреция, а задержка осмотически свободной воды, что может способствовать усугублению гипонатриемии. В силу этих же соображений инфузии изотонического (0,9%) раствора NaCl при попытках коррекции гипонатриемии у пациентов с СНСАДГ, как правило, не только бессмысленны, но и опасны.

Для расчета количества вводимого хлорида натрия, необходимого для достижения той или иной желаемой сывороточной концентрации этого катиона, предложен ряд способов [20, 21, 22]. Однако самый простой ориентировочный вариант следующий [22]:

Количество вводимого Na (ммоль) = $(Na_{\text{ж}} - Na_{\text{ц}}) \times 0,6 \times \text{МТ}$, где:

$Na_{ж}$ — желаемая концентрация Na в сыворотке крови, ммоль/л

$Na_{и}$ — имеющаяся (истинная) концентрация Na в сыворотке крови, ммоль/л

0,6 — эмпирический коэффициент, отражающий содержание воды в организме по отношению к массе тела («общая вода организма»)

МТ — масса тела, кг.

В клинической практике обычно пользуются процентными концентрациями солей в инфузионных средах. В связи с этим стоит иметь в виду, что в 1 мл 10% гипертонического раствора хлорида натрия содержится примерно 1,7 ммоль Na. Тогда, пользуясь простыми пропорциями, нетрудно рассчитать содержание натрия в 1 мл любого другого гипертонического раствора NaCl. В свою очередь, концентрацию натрия в гипертонических инфузионных средах, содержащих NaCl, легко понизить, разбавляя его в соответствующее число раз водой для инъекций или, на практике зачастую более доступным, изотоническим (5%) раствором глюкозы.

В лечении пациентов с СНСАДГ и относительно высокой осмоляльностью мочи (во всяком случае, превышающей 300 мосм/кг H_2O) или тяжелой гипонатриемией (Na сыворотки < 115 ммоль/л) могут использоваться петлевые диуретики (фуросемид), которые способствуют экскреции осмотически свободной воды. При этом, естественно, фуросемид вызывает потерю не только воды, но и солей, прежде всего натрия и калия. Эти потери должны возмещаться в ходе диуретической терапии больных с СНСАДГ [2,7].

Одним из вариантов такой терапии может быть схема, предложенная R. W. Schrier с сотрудниками [23]. Она обычно используется для лечения пациентов с тяжелой гипонатриемией (Na сыворотки < 115 ммоль/л). Согласно этим предписаниям можно назначать в/в фуросемид (лазикс) из расчета 10 мг/ч, а потери Na и K возмещать их инфузиями в количестве, эквивалентном их потерям в ходе терапии. При этом для возмещения потерь натрия используется 5% раствор NaCl. Очевидно, что такой подход требует контроля за уровнями натрия и калия в сыворотке крови и моче. Причем определение концентраций электролитов в крови в процессе этого лечения должно проводиться каждые три часа на протяжении первых 12 часов. Нарастание уровня сывороточного натрия не должно превышать 0,5 ммоль/л в час, общее его нарастание не может быть более 20 ммоль/л за 48 ч. Наконец, как уже отмечалось ранее, не следует стремиться к достижению нормонатриемии и, тем более, *необходимо избегать гипернатриемических значений концентраций Na.*

В плане долговременной терапии гипонатриемий при СНСАДГ основное значение остается за ограничением потребления воды (см. выше).

Многочисленные повторные вливания гипертонических растворов NaCl и даже значительное увеличение потребления Na с пищей мало перспективны. У пациентов с СНСАДГ баланс натрия быстро восстанавливается и его выведение уравновешивает количество потребляемого катиона. Поэтому все попытки, направленные на повышение поступления натрия в организм почти не сказываются на уровнях его сывороточной концентрации.

Среди дополнительных вариантов условно долговременной терапии гипонатриемий при СНСАДГ обсуждается возможность использования карбоната лития, димеклоциклина и перорального приема мочевины. Однако соли лития и димеклоциклин высокотоксичны (в том числе нефротоксичны). Поэтому в настоящее время от их применения рекомендуется воздерживаться [7].

Использование мочевины при лечении гипонатриемии у больных с СНСАДГ основано на способности этого вещества вызывать осмотический диурез. Последний приводит к экскреции избытка осмотически свободной воды и таким образом уменьшает выраженность гипонатриемии. Мочевину назначают per os, обычно в дозе 10 – 30 г/сут [7]. Однако значение такого подхода в целом остается неопределенным [2].

Примером трудностей, возникающих в диагностике и выборе тактики ведения пациента с СНСАДГ, может служить следующее наблюдение.

Больная 61 года, по специальности врач-фтизиатр, поступила 23.02.2002 г. по экстренным показаниям с диагнозом направления: «гипертоническая болезнь III ст., переходящее нарушение мозгового кровообращения».

При поступлении жаловалась на общую слабость, тошноту, головокружение, однократно отмечалась рвота. В приемном отделении осмотрена невропатологом, офтальмологом (выявлена гипертоническая ангиопатия сетчатки) и терапевтом. В результате диагноз острого нарушения мозгового кровообращения был отвергнут и пациентка госпитализирована на терапевтическое отделение с предварительным диагнозом: «гипертоническая болезнь II ст., гипертонический криз».

Из анамнеза известно, что около 15 лет страдает артериальной гипертензией, с максимальными величинами артериального давления (АД) 170/110 мм рт. ст. Гипертензия характеризовалась «кризовым» течением, повышения АД сопровождалась головокружениями, тошнотой, рвотой, сильными головными болями. Последнее ухудшение 7.02.2002 г., когда в стрессовой ситуации зафиксирован подъем АД до 170/110 мм рт. ст. на фоне которого возникли головокружение, тошнота, рвота. Госпитализирована в одну из больниц Санкт-Петербурга, откуда была выписана 22.02.2002 г. без значительного улуч-

шения с диагнозом «гипертоническая болезнь, гипертонический криз». Во время госпитализации сохранялись все указанные выше симптомы, неоднократно рецидивировала рвота. На следующие сутки после выписки нарастание общемозговой симптоматики послужило причиной вызова бригады скорой помощи и повторной госпитализации.

Из перенесенных и имеющихся заболеваний имели место варикозная болезнь вен нижних конечностей (флебэктомия в 1985 г.), язвенная болезнь с локализацией язвы в луковице 12-перстной кишки, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, узловой нетоксический зоб (резекция правой доли щитовидной железы в 1999 г.). В 1980 г. выполнена резекция нижней доли правого легкого по поводу аденомы бронха.

Пациентка курила в течение 40 лет. Алкоголем и наркотиками не злоупотребляла.

В анамнезе 1 роды, менопауза с 48 лет.

При поступлении состояние больной расценено как удовлетворительное. Сознание ясное.

В правой половине грудной клетки, на правой голени и в области шеи послеоперационные рубцы.

Кожные покровы обычной окраски, подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, отеков нет. Пальпировались паховые лимфатические узлы, плотно-эластичной консистенции, безболезненные.

Пульс 76 уд./мин, ритмичный. Расширение границ относительной сердечной тупости на 1,0 см. влево от средне-ключичной линии в пятом межреберье. Тоны сердца приглушены, акцент второго тона на аорте.

В легких жесткое дыхание со значительным ослаблением в проекции нижней доли правого легкого.

Живот мягкий, безболезненный, печень у реберной дуги, край ее мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отсутствовали.

Симптом поколачивания по пояснице отрицательный. Почки не пальпировались.

При осмотре невропатологом симптомов очагового поражения головного и менингеальных знаков не обнаружено. Выявлена гиперпатия кистей и стоп по типу «носок и перчаток». Офтальмологом диагностирована гипертоническая ангиопатия сетчатки.

В клиническом анализе крови: гемоглобин – 153 г/л, эритроциты – $4,8 \times 10^{12}/л$, цветовой показатель 0,96, лейкоциты – $6,1 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные – 5%; сегментоядерные – 70%; лимфоциты – 20%; моноциты – 5 %. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 18 мм/ч.

Общий анализ мочи: относительная плотность – 1012; белок – 0,066 г/л; лейкоциты – 0 – 1 в п/зр.; эритроциты 0 – 2 в п/зр.

Биохимическое исследование сыворотки крови: билирубин общий – 16,4 мкмоль/л, аспартаттрансаминафераза (АСТ) – 0,81 ммоль/л х ч, аланин-трансаминафераза (АЛТ) – 1,27 ммоль/л х ч, натрий – 128 ммоль/л, калий – 3,5 ммоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС 71/мин, нарушения внутрижелудочковой проводимости по правой ножке п. Гиса, нарушения внутрипредсердной проводимости, косвенные признаки гипертрофии левого желудочка, изменения реполяризации в передне-перегородочной области (дисметаболического характера?).

При рентгенографии грудной клетки высказано по-

дозрение на наличие жидкости в правой плевральной полости уровень, которой достигал переднего отрезка VI ребра.

Сонографическое исследование органов брюшной полости обнаружило в левой доле печени округлое гиперэхогенное образование размерами 1,3 – 1,4 см, расцененное как гемангиома.

Функциональное состояние почек (26.02.2002). Концентрации в сыворотке крови: креатинина 0,08 ммоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, натрия 119 ммоль/л, калия 4,5 ммоль/л, кальция общего – 2,1 ммоль/л, ионизированного – 0,96 ммоль/л., хлора 96 ммоль/л, неорганического фосфора – 0,5 ммоль/л. Диурез 1 л/сут, клиренс креатинина 51 мл/мин. Концентрация натрия в моче 43,5 ммоль/л, хлора – 54 ммоль/л. Суточная экскреция с мочой мочевины 280 ммоль, натрия 43,5 ммоль, калия 27 ммоль, кальция 3,0 ммоль, хлора 54 ммоль, неорганического фосфора 12,8 ммоль.

Функциональное состояние почек (7.03.2002). Концентрации в сыворотке крови: креатинина 0,08 ммоль/л, мочевины 5,3 ммоль/л, калия 3,9 ммоль/л, натрия 133 ммоль/л, кальция общего – 2,33 ммоль/л, ионизированного – 0,95 ммоль/л., хлора 100 ммоль/л, неорганического фосфора – 1,0 ммоль/л. Диурез 1,25 л/сут, клиренс креатинина 40 мл/мин. Концентрация натрия в моче 150 ммоль/л, хлора – 134 ммоль/л. Суточная экскреция с мочой мочевины 225 ммоль, натрия 187,5 ммоль, калия 44 ммоль, кальция 4,0 ммоль, хлора 167,5 ммоль, неорганического фосфора 8, 8 ммоль.

При наблюдении в клинике сохранялись жалобы на тошноту, слабость, рвоты не было. Артериальное давление варьировало от 120/80 до 150/90 мм рт. ст. При нарастании АД до значений, указанных последними, у пациентки появлялась головная боль, усиливалось чувство тошноты. Тем не менее рвоты за все время наблюдения не отмечалось.

16.03. резко усилились головные боли, появились «боли во всем теле» (мышечные боли), зафиксирован подъем АД до 160/90 мм рт. ст. Невропатологом ухудшение состояния расценено, как нарастание проявлений дисциркуляторной энцефалопатии атеросклеротического и гипертонического генеза и наличие миалгии мышц грудной клетки.

Зафиксировано нарастание СОЭ до 40 мм/ч. Возросли активности АЛТ (2,9 ммоль/л х ч.) и АСТ (1,0 ммоль/л х ч). В связи с этим консультирована инфекционистом, который не обнаружил убедительных данных за наличие активного вирусного гепатита.

В дальнейшем пациентку беспокоила нарастающая слабость, усиление мышечных болей, появилась выраженная одышка. Нарастала анемизация, прогрессивно увеличивалось СОЭ, достигнув 60 – 70 мм/ч. Периодически выявлялся субфебрилитет.

У пациентки в первую очередь велись поиски наличия неопластического процесса. В связи с этим выполнялась ирригоскопия кишечника (получены данные за дивертикулез нисходящей части толстой кишки). При фиброгастродуоденоскопии обнаружена язва кардиального отдела желудка, рубцово-язвенная деформация луковицы 12-перстной кишки, получены данные за гипертрофический гастрит.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга обнаружена МР-картина наружной и внутренней

гидроцефалии. Арахноидальные ликворокистозные изменения. МР-признаки атрофических изменений лобных долей, преимущественно левой. «Пустое» турецкое седло. Очаговые изменения мозга дистрофического характера. МР-признаки воспалительных изменений в области сосцевидных отростков.

19.03 проведена обычная рентгеновская томография средостения. На томограммах прослеживался просвет трахеи, главных бронхов, правого верхнедолевого, долевого бронха левого легкого до их деления на сегментарные. Просветы бронхов равномерной ширины, не сужены. При ретроспективном анализе было высказано заключение, что ранее высказанное предположение о наличии жидкости в правой плевральной полости, скорее всего, не соответствует действительности. Более вероятно возможность наслоений по костальной плевре справа.

24.03 у пациентки возникли сильные боли в области живота, в связи с чем она была переведена на хирургическое отделение, где при повторном сонографическом исследовании были обнаружены очаговые изменения в паренхиме печени, позволяющие заподозрить наличие метастазов опухоли неясной локализации.

Была выполнена диагностическая фибробронхоскопия. Выявлена бугристая гиперваскуляризированная инфильтрация в области бифуркации трахеи и главных бронхов, преимущественно правого. Проведена биопсия подозрительных участков. При морфологическом исследовании полученного материала установлен диагноз мелкоклеточного рака бронха.

Пациентка передана под наблюдение онкологов со следующим основным диагнозом:

опухоль (мелкоклеточный рак) правого главного бронха с распространением на трахею IV ст. Метастазы в печень. Синдром неадекватной секреции АДГ, гипонатриемия. Синдром полимиалгии. Опухолевая интоксикация. Нормохромная анемия.

На наличие гипонатриемии обратили внимание практически сразу же при поступлении больной (табл. 4). Причины ее долгое время оставались неясными. Первоначально генез гипонатриемии связывали с рвотой, которая имела место на догоспитальном этапе.

Однако за все время пребывания в клинике рвота не рецидивировала, хотя уровень натрия в сыворотке оставался низким (см. табл. 4). Поэтому роль рвоты в происхождении гипонатриемии у данной пациентки пришлось отвергнуть.

Далее была выдвинута версия о патологии надпочечников, как возможной причине гипонатриемии (что, вообще говоря, может быть одной из причин СНСАДГ – см. табл. 4, хотя мысль о наличии данного синдрома, как такового, еще не фигурировала). Тем не менее и от этого предположения пришлось отказаться, как не соответствующего ни клинике заболевания, ни результатам определения уровней кортизола в крови и моче.

Наконец, выявление очаговых изменений в паренхиме печени при повторной сонографии и пос-

ледующие результаты фибробронхоскопии и морфологического исследования биоптата позволили остановиться на *диагнозе СНСАДГ, ассоциированном с опухолью бронха.*

Для коррекции гипонатриемии больной назначались инфузии гипертонического раствора NaCl (от 50 до 100 мл/сут – максимальное количество вводимого Na не превышало 150 ммоль/л). Концентрации натрия в сыворотке крови по большей части поддерживались на значениях выше критических (см. табл. 4).

Данный случай представляет, на наш взгляд, довольно типичную картину СНСАДГ: сочетание гипотонической гипонатриемии с малонарушенной скоростью клубочковой фильтрации, низкие значения концентрации мочевины в сыворотке крови при поступлении, отсутствие отеков. Дополнительным обоснованием диагноза СНСАДГ может быть отмеченное выше быстрое нарастание экскреции натрия с мочой на фоне инфузий гипертонического раствора NaCl (ср. данные функционального обследования от 26.02 и 7.03). В то же время у пациентки не наблюдалось клинических симптомов, которые однозначно можно было бы связать с гипонатриемией, хотя и исключить подобную связь тоже нельзя. Необходимо учесть, что уровни натрия в сыворотке за время наблюдения, как правило, оставались на значениях выше критических (см. табл. 4). Кроме того, все имевшиеся у больной клинические проявления, в том числе и неврологические, могут иметь и другие объяснения (опухолевая интоксикация, артериальная гипертензия, атеросклероз). В силу этих же причин не поддаются однозначной трактовке и результаты МР-томографии головного мозга.

При попытках коррекции гипонатриемии, несомненно, учитывался ее хронический характер, поэтому выбиралась более чем осторожная тактика введения гипертонических растворов NaCl. Однако, на наш взгляд, в данной ситуации можно было попытаться ограничиться только уменьшением потребления жидкости.

Особенностью случая является и то, что СНСАДГ, несомненно, протекал на фоне бурно прогрессирующего неопластического процесса.

Наконец, одним из важнейших выводов из представленного наблюдения должно быть следующее: выявление гипонатриемии, не имеющей каких-либо явных объяснений у любого пациента (особенно пожилого), требует тщательных поисков злокачественной опухоли, в первую очередь бронхогенного рака. Нельзя забывать, что гипонатриемия, обусловленная синдромом неадекватной сек-

Таблица 4

Концентрации натрия, калия и уровень осмоляльности сыворотки крови, в зависимости от количества вводимого натрия

Показатели	Дата														
	24.02	24.02	24.02	25.02	26.02	1.03	2.03	2.03	2.03	3.03	3.03	3.03	4.03	4.03	5.03
Введение NaCl	0,9% - 400 (плюс NaHCO ₃ - 5 % - 200)				0,9% - 200	10% - 50	10% - 50			10% - 50	10% - 50		10% - 50	10% - 50	10% - 50
Na ⁺	128	121	125	127	119	121	123	123	121	123	135	135	125	127	130
K ⁺	3,5	3,2	3,4	3,7	4,5	3,7	3,6	3,6	3,9	3,2	3,8	3,8	4,0	3,7	3,5
Осм									253						278

Таблица 4 (продолжение)

Показатели	Дата												
	5.03	6.03	6.03	7.03	8.03	9.03	10.03	11.03-15.03	16.03	18.03	30.03	2.04	8.04
Введение NaCl		10% - 50		10% - 50	10% - 50	10% - 50			10% - 50				
Na ⁺	131	129	134	133	130	135	135	127-129	129	141	132	132	130
K ⁺	4,7	3,6	3,4	3,9	3,9	3,2	3,5	3,7-4,1	4,1	4,2	4,0	3,9	4,3
Осм	272		280		271	281							

реции антидиуретического гормона, иногда может служить первой манифестацией скрытно развивающегося неопластического процесса.

Таким образом, СНСАДГ является если не слишком частой, но и не столь уж редкой патологией. В своей практике с ним могут встретиться врачи самых разных специальностей. Поэтому мы надеемся, что данная публикация поможет нашим коллегам пополнить свои знания об этом своеобразном состоянии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R et al. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164-168
2. Gross P, Reimann D, Neidel J et al. The treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int* 1998; 53 [Suppl 64]: S6 -S11.
3. Humes HD. Disorders of water metabolism. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes*. W.B. Saunders,

Philadelphia et al.: 1986; 118-136

4. Sterns RH, Heilig CW, Narins RG. Hyponatremia and hypernatremia. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of nephrology. Volume 1*. Williams & Wilkins, Baltimore et al.: 1995; 276-292

5. van Os CH, Deen PMT. Role of aquaporins in renal water handling: physiology and pathophysiology. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1645-1651

6. Yamamoto T, Sasaki S. Aquaporins in the kidney: Emerging new aspects. *Kidney Int* 1998; 54: 1041-1051

7. Гальперин МЛ, Ох МС. Гипонатриемия: особенности терапии. *Нефрология* 1998; 2(2): 107-113

8. Brennan S, Carlos Ayus J. Treatment of hypoosmolar and hyperosmolar states. In: Suki WN, Massry SG, eds. *Therapy of renal diseases and related disorders*. Kluwer, Boston: 1991; 1-16

9. Halterman RK, Berl T. Therapy of dysnatremic disorders. In: Brady HR, Wilcox CS, eds. *Therapy in nephrology and hypertension*. W.B. Saunders, Philadelphia et al.: 1999; 257-269

10. Verbalis JG, Gullians SR. Rapid correction of hyponatremia produces differential effects on brain osmolyte and electrolyte reaccumulation in rats. *Brain Res* 1993; 606: 19-27

11. Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS. Association

between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol* 1982; 11: 128-135

12. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314: 1535-1542

13. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: Treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med* 1987; 107: 656-664

14. Senkfor SI, Anger MS, Berl T. Control of water excretion. In: Massry SG, Glasscock RJ, eds. *Textbook of nephrology. Volume 1*. Williams & Wilkins, Baltimore et al.: 1995; 258-265

15. Martin P-Y, Schrier RW. Role of aquaporin-2 water channels in urinary concentration and dilution defects. *Kidney Int* 1998; 53 [Suppl 65]: S57-S62

16. Sands JM, Kokko JP. Current concepts of the countercurrent multiplication system. *Kidney Int* 1996; 50 [Suppl 57]: S93-S99.

17. Palm S, Gross P. V2-vasopressin receptor antagonists – mechanism of effect and clinical implications in hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2559-2562

18. Каюков ИГ. Современные представления о патогенезе нефротического отека. В: Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб.: 1997; 108-121

19. Deschenes G, Feraille E, Doucet A. Mechanisms of oedema in nephrotic syndrome: old theories and new ideas. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 454-456

20. Barsuom NR, Levine BS. Current prescription for the correction of hyponatremia and hypernatremia: are they too simple? *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1176 – 1180

21. Adroque HJ, Madias NE. Aiding the fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 1997; 23: 309-316

22. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hypoosmolality and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 1999; 159: 33-336

23. Hantman D, Rossier B, Zolhmann R, Schrier RW. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med* 1973; 78: 870-875

Поступила в редакцию 4.04.2003 г.

© Ю.С.Михеева, А.Ш.Румянцев, А.М.Есаян, 2003
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38:612.115.08]-005.6

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

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА И ПРОБЛЕМА ТРОМБОЗОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

Yu.S. Mikheeva, A.Sh. Rumyantsev, A.M. Essaian

DISORDERS IN HEMOSTASIS SYSTEM AND PROBLEM OF THROMBOSES IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

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

Ключевые слова: гемодиализ, гемостаз, гиперкоагуляция, артериовенозная фистула.

Key words: hemodialysis, hemostasis, hypercoagulation, arteriovenous fistula.

В 1999 году диализное лечение получали в России 8792 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) [8]. В настоящее время программный гемодиализ (ГД) является наиболее распространенным методом заместительной терапии не только в России, но и в мире. Одним из важнейших условий проведения ГД является обеспечение эффективного сосудистого доступа.

Общеизвестным доступом для проведения ГД является метод наложения артериовенозной фистулы, разработанный в 1966 году Brescia, Gimino, Appel и Hurwich [4]. Он позволил решить многие вопросы проведения ГД, но не смог полностью предотвратить различные осложнения со стороны сосудистого доступа, среди которых наиболее частым и серьезным является повышенное тромбообразование.

Хорошо известны общие факторы риска тромбозов. К ним относятся пожилой возраст, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, дефицит витамина B₆, фолиевой кислоты и витамина B₁₂, злокачественные опухоли, повреждение/воспаление интимы сосудов, атеросклероз, хронические интоксикации и хронические воспалительные процессы [10, 12, 20, 21, 36, 39, 46]. Большинство этих факторов выявляются у пациентов терминальной ХПН. Кроме того, имеются специфические причины, способствующие тромбозу при лечении хроническим ГД: замедленный кровоток, высокое венозное давление, высокий уровень гематокрита, большой объем ультрафильтрации, переливания во время диализа компонентов крови, артериальная гипотония [3, 11]. У больных, находящихся на программном ГД, об-

наруживается более высокий уровень антител к антикардиолипину по сравнению с популяцией здоровых людей. Ряд авторов полагают, что увеличение уровня этих антител является фактором риска тромбозов. Однако S. Adler и соавт. [11] на своем материале доказывают, что антитела IgM к антикардиолипину ассоциируются с формированием стенозов сосудистого доступа, не связанных с усилением тромбогенности у пациентов на программном ГД. Еще одним обсуждаемым фактором риска повышенного тромбообразования является взаимосвязь между хламидийной инфекцией и окклюзией/тромбозом сосудистого доступа у пациентов на диализе вследствие гиперплазии эндотелия. Напротив в работе A. W. Zydlewski и соавт. [47] роль хламидийной инфекции в развитии тромбозов не подтверждена. Теория влияния хламидийной инфекции на тромбообразование имеет право на существование, поскольку ее участие в развитии атеросклероза подтверждена рядом исследований. Вероятно, существуют и иные, еще не открытые, причины гиперплазии эндотелия. В частности, предиктором повышенного тромбообразования может служить гипергомоцистеинемия, вызывающая дисфункцию и повреждение эндотелия [10, 36]. Больные, у которых имеется сочетание высокого уровня фибриногена и гомотеинена, относятся к группе высокого риска развития тромбозов. В этой группе в 3 раза выше смертность от тромбоэмболических осложнений [10]. Гипергомоцистеинемия является фактором риска атеросклероза и сердечно-сосудистых нарушений у больных, получающих диализное лечение [18, 24, 35, 38, 40].

Как специфические, так и общие факторы укладываются в описанную еще в 1910 году Р. Вирховым классическую триаду, в которой выделены следующие основные факторы тромбогенности: 1) патология стенок кровеносных сосудов, 2) нарушение тока крови и 3) изменение свойств крови. Таким образом, диализные пациенты относятся к группе повышенного риска развития тромбоэмболических осложнений как по наличию общих факторов, так и дополнительных экзогенных факторов, присущих только данной группе больных [3].

Тем не менее литературные данные о состоянии системы гемостаза у больных при лечении методом хронического ГД немногочисленны и противоречивы. Дефекты гемостаза встречаются довольно часто и последовательно развиваются по мере прогрессирования ХПН вплоть до терминальной стадии. Принципиальная их причина – сама уремия. Свидетельство тому – обратное развитие данных нарушений при адекватной заместительной терапии [15].

Для больных с патологией почек характерна как гипо-, так и гиперкоагуляция. Н.А. Лопаткин, М.И. Неймарк и соавт. [5, 7] обращают внимание на разнонаправленность сдвигов в системе гемостаза. Они выявили, что у диализных больных на фоне усиления агрегационно-адгезивных свойств тромбоцитов, угнетения XII-калликреинзависимого фибринолиза и исходной гипокоагуляции развивается хронический ДВС-синдром. Фоновая гипокоагуляция затрудняет своевременную диагностику ДВС-синдрома. Наиболее чувствительным тестом коагуляционного сдвига является АЧТВ [1].

По мнению данных авторов, усиленное тромбообразование может происходить не только на фоне гиперкоагуляции, но и на фоне гипокоагуляции. Именно последнее состояние, по результатам их исследований, характерно для диализных пациентов. Объяснить наклонность к тромбообразованию при состоянии гипокоагуляции можно снижением уровня антитромбина III. Кроме того, большое значение имеет фактор Хагемана (фактор XII) – основной гуморальный механизм запуска свертывающей, фибринолитической и калликреиновой систем.

По данным Е.В. Шутова [9], при ГД под действием эластазы, в большом количестве выбрасываемой активирующимися лейкоцитами, происходит непродуктивное истощение калликреин-кининовой системы при снижении уровня антитромбина III. Низкая активность калликреина при значительном потреблении (или разрушении) антитромбина III неизбежно ведет к повышенному тромбообразованию.

С другой стороны, в большинстве исследований показано, что для больных, страдающих ХПН, характерно состояние **гиперкоагуляции** [13, 14, 15, 23, 33]. Тенденция к гиперкоагуляции выявляется уже в додиализной стадии ХПН с текущим нефротическим синдромом за счет снижения антитромбина III, уровень которого коррелирует со степенью гипоальбуминемии [15, 19]. Основных причин развития гиперкоагуляции несколько. Во время проведения ГД вследствие массивного контакта крови с чужеродной поверхностью внутри экстракорпорального контура происходит активация свертывающей системы. Процесс начинается с импрегнации контактной поверхности плазменными белками с последующей агрегацией тромбоцитов и выбросом в систему тромбосана А-2, активацией коагуляции и формированием фибрина [5, 7, 9]. Активация свертывающей системы сопровождается усилением фибринолиза и физиологической системы антикоагуляции. Однако интенсивная коагуляция крови часто приводит к истощению фибринолиза, а длительное применение гепарина во время процедуры диализа – к снижению антитромбина III [1, 2, 6, 7]. Дефекты фибринолиза у диализных пациентов происходят на уровне активации плазминогена. Угнетение фибринолиза может быть ответственно и за развитие тромботических осложнений и за прогрессирование атеросклероза [42].

В последние годы при описании нарушений гемостаза у пациентов, получающих ГД, все чаще используется термин «тромбофилия», объединяющий понятия «тромбоэмболический синдром» и «гиперкоагуляция» [3]. Уремический синдром и непосредственно процедура ГД являются важнейшими причинами развития тромбофилии у пациентов данной группы помимо множества других факторов риска, присущих общей популяции. Поэтому профилактика тромбофилии должна стать важнейшей частью диализного процесса.

Существует определенная зависимость нарушений гемостаза от **вида диализного лечения**. Ряд исследований посвящены сравнению патологии гемостаза у больных на ГД и на перитонеальном диализе. Методы заместительной терапии сами по себе способны вызывать изменения в системе гемостаза. При перитонеальном диализе отмечена высокая частота нарушений фибринолиза [15]. У пациентов данной группы более выражена гиперкоагуляция, чем у больных на ГД [33]. На перитонеальном диализе определяют более высокие концентрации тромбин-антитромбинового комплекса, фрагментов протромбина 1+2, угнетение фибринолиза (по комплексу плазмин-антиплазмин)

[13, 14, 17]. Причиной гиперкоагуляции и вторичного гиперфибринолиза на перитонеальном диализе могут быть нарушения липидного обмена, значительно более выраженные, чем на ГД [30]. При лечении ГД обнаруживаются более высокие концентрации фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-1 [33].

Тип сосудистого доступа для проведения ГД также играет определенную роль в развитии тромбозов. Так, в исследовании J.J. Sands и соавт. [44] показано, что тромбозы чаще бывают у диализных больных с сосудистыми протезами. Сравнивались две группы пациентов: с протезом и с артериовенозной фистулой. В обеих группах обнаружен высокий уровень антител анти-фактору V и анти-b2-гликопротеину. У больных с сосудистым протезом частота тромботических осложнений была достоверно выше. Авторы делают вывод, что причиной тромбозов был не повышенный уровень антител, а вид сосудистого доступа.

Наиболее часто в диализных центрах в качестве антикоагулянта во время процедуры ГД используется гепарин. Однако далеко не всегда он может достаточно полно и эффективно контролировать гиперкоагуляцию, что требует увеличения доз препарата, приводящих к росту числа побочных эффектов и осложнений. Многих этих недостатков лишены низкомолекулярные гепарины, получившие в настоящее время широкое распространение вследствие простоты их дозирования, эффективности применения малых доз и низкой частотой осложнений [3]. Последние годы появились исследования, посвященные применению варфарина вместо гепаринов у гемодиализных пациентов. Доказано, что использование варфарина уменьшает риск тромбозов, особенно при наличии состояния гиперкоагуляции [32, 43] без увеличения вероятности кровотечений [29].

Недостаточная удовлетворенность использованием гепаринов привела к попыткам применения цитрата в качестве антикоагулянта. В исследовании R. Hofbauer и соавт. [26] сравнивается эффективность гепарина, дельтапарина (низкомолекулярного гепарина) и цитрата в качестве антикоагулянтов при проведении ГД на полисульфоновых мембранах. Назначение цитрата сопровождалось меньшей активацией коагуляции, что способствовало улучшению биосовместимости при диализном лечении. Наихудшие же результаты были получены в группе больных, у которых ГД проводился на обычном гепарине.

У больных с уже имеющимися факторами риска тромбозов при выборе диализатора должно учитываться качество мембраны. Так, использование

полисульфоновых диализных мембран ассоциируется с более высоким уровнем протромбина по сравнению с мембранами из гемофана или целлюлозы. При контакте крови с полисульфоновыми мембранами происходит усиление выработки тромбина и увеличивается прокоагуляционная активность [14]. Применение полиакрилонитриловых диализных мембран сопровождается увеличением уровня комплекса тромбин-антитромбин (и, следовательно, усилением коагуляции), тогда как целлюлозные мембраны таким свойством не обладают [16]. В работе R.D. Frank и соавт. [25] приводятся данные о достоверно более высокой частоте тромботических осложнений при использовании мембраны AN69 по сравнению с купрофановой и/или полисульфоновой, что связано с усиленной выработкой фактора Хагемана при контакте крови пациента с мембраной AN69, приводящей к усилению коагуляции и тромбообразованию при проведении процедуры ГД.

Также не решен вопрос относительно влияния **эритропоэтина** на систему гемостаза. По мнению А.П. Ильина и В.Ф. Богоявленского [3], использование эритропоэтина может сопровождаться тромбозами за счет усиления коагуляции и снижения фибринолитической активности. В работе B. Jaar и соавт. [28] показано, что в течение первых месяцев терапии эритропоэтином наблюдается снижение протеина S, являющегося физиологическим антикоагулянтом, что также может способствовать тромботическим осложнениям. Эти результаты подтверждены в работе S.V. Bertoli и соавт. [17]: претромботическое состояние при лечении программным ГД обусловлено снижением активности протеина S, вызванным применением эритропоэтина. Противоположные результаты получены P.M. Ambuhl и соавт. [14]. В его исследовании выявлена зависимость между недельной дозой эритропоэтина и состоянием системы гемостаза. Так, при средней недельной дозе эритропоэтина 7027 ± 1002 Ед выявлено снижение концентрации фрагментов протромбина и увеличение АЧТВ, тогда как малые дозы препарата приводили к гиперкоагуляции. В работе шведских ученых N. Clyne и соавт. [22] вообще не обнаружено влияния длительной терапии эритропоэтином (более 3 месяцев) на концентрацию факторов, указывающих на внутрисосудистое свертывание крови и активность физиологических антикоагулянтов, хотя констатировано значительное снижение уровня Д-димеров.

Различные нарушения в системе гемостаза приводят к тромбозам сосудистого доступа у больных, находящихся на хроническом диализном лечении, как сами по себе, так и через механизм быстрого

развития **атеросклероза** сосудов, в том числе использующихся для проведения сеансов ГД. Этот механизм обусловлен повышенным образованием повреждающих эндотелий субстанций (тромбомодулин, фактор Виллебранда, ингибитор тканевого фактора), а также нарушениями в периферической серотонинергической системе и угнетением фибринолиза [34, 42].

N.D. Vaziri и соавт. [45] выявили сходные нарушения в системе гемостаза у больных терминальной ХПН и **кардиальной патологией** (прежде всего ишемической болезнью сердца). В литературе, посвященной риску тромботических осложнений у пациентов нефротическим синдромом без ХПН, острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, эссенциальной гипертензией, фатальными некоронарогенными сердечно-сосудистыми заболеваниями, выделено понятие эндотелиальный стресс. Он ассоциируется со снижением индекса активности факторов XII и IX (даже при нормальной или повышенной их концентрации в крови) и увеличением концентрации фактора Виллебранда и фактора VII. Сходные изменения уровня вышеперечисленных факторов находят и у диализных больных. Для пациентов с кардиальной патологией предикторами повышенного риска тромбозов являются высокие значения в крови Д-димеров, С-реактивного белка и фибриногена. Логично ожидать, что их концентрация у пациентов, получающих заместительное лечение программным ГД, также увеличена [10, 20, 37, 41, 45, 46].

Таким образом, имеется тесная взаимосвязь между **претромботическим состоянием, сердечно-сосудистыми осложнениями** и обеспечением эффективного **сосудистого доступа**, что в конечном итоге определяет адекватность и качество лечения хроническим ГД.

Важным представляется не констатация уже существующего тромбоза, а выявление маркеров **претромботического состояния** (снижение уровня протеинов С и S, увеличение Д-димеров, увеличение плазменного уровня тканевого фактора, увеличение концентрации комплекса тромбин-антитромбин, увеличение концентрации протромбиновых фрагментов F1+F2) [13, 27, 31, 33]. Именно обнаружение маркеров претромботического состояния с последующей коррекцией выявленных нарушений позволит значительно улучшить эффективность функционирования сосудистого доступа у больных на хроническом ГД.

В кратком обзоре мы не смогли остановиться на всех аспектах нарушения гемостаза у пациентов, находящихся на диализном лечении. Как вид-

но из представленного материала, они достаточно разнообразны и разнонаправленны. Их дальнейшее изучение, с нашей точки зрения, позволит не только добиться обеспечения адекватного сосудистого доступа, но и за счет профилактики кардиальных и легочных тромбозов улучшить качество и длительность жизни больных с терминальной ХПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.: Медицина, 1988. – 528 с.
2. Зубаиров Д.М. Тромбофилия // Казанский медицинский журнал. – 1996. – Т. 77. – № 1. – С. 1-5.
3. 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.
4. Константинов Ю.В., Гуревич К.Я., Абдурахимов С.М. Оценка адекватности хронического гемодиализа. Пособие для врачей. Санкт-Петербург: ТНЛ, 1999, 52 с.
5. Лопаткин Н.А., Румянцев В.Б., Букаев Ю.Н., Голованов С.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при урологических заболеваниях // Урология и нефрология. – 1997. – № 3. – с. 3-8.
6. Мачабели М.С. Коагулопатические синдромы. М.: Медицина, 1970. – 304 с.
7. 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.
8. О состоянии заместительной терапии хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1999 году (Ежегодный отчет по данным Российского регистра) // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 204-224.
9. Шутов Е.В. // Вопросы медицинской химии. – 1994. – № 1. – с. 32-35.
10. Acevedo M., Pearce GL, Kottke-Marchant K., Sprecher DL Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic // Arterioscler Thromb Vasc Biol. – 2002. – Vol. 22. – № 6. – P. 1042-1045.
11. Adler S., Szczech L., Qureshi A. et al. IgM anticardiolipin antibodies are associated with stenosis of vascular access in hemodialysis patients but do not predict thrombosis // Clin Nephrol. – 2001. – Vol. 56, № 6. – P. 428-434.
12. Aken BE, Reitsma PH, Rosendaal FR Interleukin 8 and venous thrombosis: evidence for a role of inflammation in thrombosis // Br J Haematol. – 2002. – Vol. 116, № 1. – P. 173-177.
13. Alwakeel J., Gader AM, Hurieb 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.
14. Ambuhl PM, Wuthrich RP, Korte W. et al. Plasma hypercoagulability in haemodialysis patients: impact of dialysis and anticoagulation // Nephrol Dial Transplant. – 1997. – Vol. 12, № 11. – P. 2355-2364.
15. Assouad M., Eknoyan 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.
16. Bartels PC, Schoorl M., Schoorl M. et al. Activation of coagulation during treatment with haemodialysis // Scand J Clin Lab Invest. – 2000. – Vol. 60, № 4. – P. 283-290.
17. Bertoli SV, di Belgiojoso GB, Trezzi M. et al. Reduced blood levels of coagulation inhibitors in chronic hemodialysis compared with CAPD // Adv Perit Dial. – 1995. – Vol. 11. – P. 127-130.
18. Billion S., Tribout B., Cadet E. et al. Hyperhomocysteinemia, folate and vitamin B12 in unsupplemented haemodialysis

- patients: effect of oral therapy with folic acid and vitamin B12 // *Nephrol Dial Transplant.* – 2002. – Vol. 17, № 3. – P. 455-461.
19. Blavy G., Kouame C. Renal pathology in the Ivory Coast: exploration and functional act of antithrombin III // *Nephrologie.* – 1994. – Vol. 15. – № 6. – P. 387-389.
20. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F. et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 17. – P. 2019-2023.
21. Casserly LF, Reddy SM, Dember LM Venous thromboembolism in end-stage renal disease // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 36, № 2. – P. 405-411.
22. Clyne N., Lins LE, Egberg N. Long-term effects of erythropoietin treatment on the coagulation system during standardized hemodialysis // *Clin nephrol.* – 1995. – Vol. 43, № 4. – P. 260-267.
23. 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.
24. De Vecchi AF, Bamonti-Catena F., Finazzi S. et al. Homocysteine, vitamin B12, serum and erythrocyte folate in peritoneal dialysis patients // *Clin Nephrol.* – 2001. – Vol. 55, № 4. – P. 313-317.
25. Franc RD, Weber J., Dresbach H. et al. Role of contact system activation in hemodialyzer-induced thrombogenicity // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 60, № 5. – P. 1972-1981.
26. Hofbauer R., Moser D., Frass M. et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 56, № 4. – P. 1578-1583.
27. Inoue A., Wada H., Takagi M. et al. Hemostatic abnormalities in patients with thrombotic complications on maintenance hemodialysis // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2000. – Vol. 6, № 2. – P. 100-103.
28. Jaar B., Denis A., Viron B. et al. Effects of long-term treatment with recombinant human erythropoietin on physiologic inhibitors of coagulation // *Am J Nephrol.* – 1997. – Vol. 17, № 5. – P. 399-405.
29. Kim SB, Lee SK, Park JS et al. Effects of fixed low-dose warfarin on hemostatic factors in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 37, № 2. – P. 343-347.
30. Kobayashi M., Yorioka N., Yamakido M. Hypercoagulability and secondary hyperfibrinolysis may be related to abnormal lipid metabolism in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis // *Nephron.* – 1997. – Vol. 76, № 1. – P. 56-61.
31. Lai KN. Protein C, protein S and antithrombin III metabolism in dialysis patients // *Int J Artif Organs.* – 1993. – Vol. 16, № 1. – P. 4-6.
32. LeSar CJ, Merrick HW, Smith MR. Thrombotic complications resulting from hypercoagulable states in chronic hemodialysis vascular access // *J Am Coll Surg.* – 1999. – Vol. 189, № 1. – P. 73-79.
33. Malyszko J., Malyszko JS, Mysliwiec M. Comparison of hemostatic disturbances between patients on CAPD and patients on hemodialysis // *Perit Dial Int.* – 2001. – Vol. 21, № 2. – P. 158-165.
34. Malyszko JS, Malyszko J., Pawlak K. et al. Importance of serotonergic mechanism in the thrombotic complications in hemodialyzed patients treated with erythropoietin // *Nephron.* – 2000. – Vol. 84, № 4. – P. 305-311.
35. Manns B., Hyndman E., Burgess E. et al. Oral vitamin B12 and high-dose folic acid in hemodialysis patients with hyper-homocysteinemia // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59, № 3. – P. 1103-1109.
36. Martinelli I., Bucciarelli P., Zighetti ML et al. Low risk of thrombosis in family members of patients with hyperhomocysteinemia // *Br J Haematol.* – 2002. – Vol. 117, № 3. – P. 709-711.
37. Miozzari M., Wahl C. D-dimers in hemodialysis patients // *Nephron.* – 2001. – Vol. 88, № 3. – P. 278-279.
38. McGregor DO, Dellow WJ, Lever PM et al. Dimethylglycine accumulates in uremia and predicts elevated plasma homocysteine concentrations // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59, № 6. – P. 2267-2272.
39. Nahlawi M., Seshadri N., Boparai N. et al. Usefulness of plasma vitamin B(6), B(12), folate, homocysteine, and creatinine in predicting outcomes in heart transplant recipients // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol. 89, № 7. – P. 834-837.
40. Nakamura T., Saijoi K., Hiejima Y. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genotype, vitamin B12, and folate influence plasma homocysteine in hemodialysis patients // *Am J Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39, № 5. – P. 1032-1039.
41. Oda H., Ohno M., Ohashi H. Coagulation and fibrinolysis factors in dialysis patients with and without ischemic heart disease // *Adv Perit Dial.* – 2000. – Vol. 16. – P. 152-155.
42. Opatrny KJr. Hemostasis disorders in chronic renal failure // *Kidney Int Suppl.* – 1997. – Vol. 62. – P. S87-S89.
43. Sagedal S., Hartmann A., Sundstrom K. et al. Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets // *Nephrol Dial Transplant.* – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 987-993.
44. Sands JJ, Nudo SA, Moore KD, Ortel TL. Antibodies to prothrombin, factor V, and beta2-glycoprotein I and vascular access thrombosis // *ASAIO J.* – 2001. – Vol. 47, № 5. – P. 507-510.
45. Vaziri ND, Gonzales EC, Wang J., Said S. Blood coagulation, fibrinolytic, and inhibitory proteins in end-stage renal disease: effect of hemodialysis // *Am J Kidney Dis.* – 1994. – Vol. 23, № 6. – P. 828-835.
46. Zee RY, Ridker PM. Polymorphism in the human C-reactive protein (CRP) gene, plasma concentrations of CRP, and the risk of future arterial thrombosis // *Atherosclerosis.* – 2002. – Vol. 162, № 1. – P. 217-219.
47. Zydlowski AW, Stothard DR, Van Der Pol B. et al. Is there a role for Chlamydia pneumoniae in hemodialysis vascular access thrombosis? // *Am J Kidney Dis.* – 2000. – Vol. 36, № 6. – P. 1122-1125.

Поступила в редакцию 30.11.2002 г.

© Е.А.Стецюк, Б.В.Третьяков, С.В.Калашников, С.Н.Петров, 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38

Е.А. Стецюк, Б.В. Третьяков, С.В. Калашников, С.Н. Петров

ПРОЩАНИЕ С КЛАССИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ И ГЕМОДИАЛИЗ XXI ВЕКА

E.A. Stetsyuk, B.V. Tretyakov, S.V. Kalashnikov, S.N. Petrov

FAREWELL TO CLASSICAL HEMODIALYSIS AND THE HEMODIALYSIS OF THE XXI CENTURY

Медицинский центр Центрального Банка России, Москва

Ключевые слова: стандартный гемодиализ, ежедневный гемодиализ, стоимость, персональный гемодиализ.

Key words: standard hemodialysis, daily hemodialysis, price, personal hemodialysis.

Концептуальный тупик классического гемодиализа. Зайдя в диализный зал, вполне достаточно бросить взгляд на монитор, чтобы оценить адекватность гемодиализа, не прибегая к лабораторным исследованиям. В самом деле, параметры трехразового гемодиализа с $Kt/V=1,3$ известны всем и давно. Если больной весит 60–70 кг, время гемодиализа 4,5–5 часов, скорость кровотока 300–350 мл/мин, фистульные иглы стоят далеко друг от друга да диализатор с площадью мембраны 1,5 м² ясно, что индекс будет не менее, чем 1,3. И наоборот, если кровоток 200–250 мл/мин, время гемодиализа 3,5 часа, иглы стоят близко, без сложных расчетов понятно, что этот гемодиализ недостаточный.

Иные говорят, что чем больше индекс, тем лучше. Это досадное заблуждение. Если посмотреть зависимость смертности от величины Kt/V , то нетрудно заметить, что при увеличении Kt/V свыше 1,5 смертность отнюдь не уменьшается, а даже

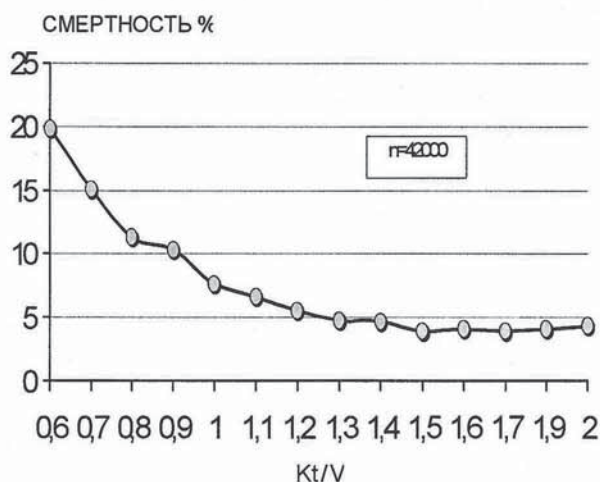


Рис. 1. Зависимость смертности диализных больных от значения Kt/V .

наоборот – немного растет (рис.1). Так для чего же упорно ежемесячно считать этот надоевший всем Kt/V , повторяя заборы крови после гемодиализа и перегружая лабораторию совершенно ничемными исследованиями?

Очевидно, что интенсивный гемодиализ далеко не всегда клинически хорошо переносится. Это известно любому практическому врачу. Фанатическое наращивание значения Kt/V любой ценой бессмысленно и вредно. В то же время, если $Kt/V < 1,2$ это всегда плохо. Поэтому значение Kt/V , как индикатора недостаточного диализа, до сих пор актуально.

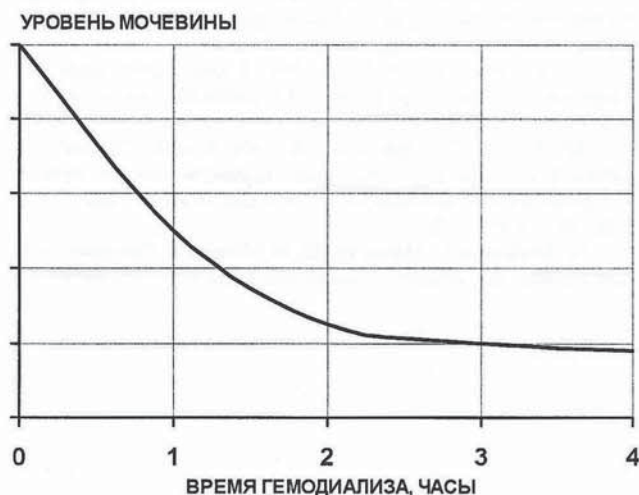


Рис. 2. Кинетика уровня мочевины при стандартном гемодиализе.

Теперь обратимся к хрестоматийному графику кинетики мочевины в ходе гемодиализа (рис. 2). На графике по оси ординат мы намеренно не даем шкалу концентрации, чтобы подчеркнуть, что

речь идет о принципиальной закономерности кинетики мочевины.

Почему же именно мочевины, а не средней молекулы, например. Что это за вещество «средняя молекула» и распределение этой молекулы в водных пространствах организма в точности никому не известно. Вот мы и прибегаем к мочевины, которая обладает удивительным свойством равномерно распределяться в водных пространствах, почему и является доныне самым точным маркером, как степени уремии, так и эффективности гемодиализа.

Рассматривая рис. 2, нетрудно заметить, что концентрация мочевины во время гемодиализа интенсивно снижается только в первые 2 часа. Далее уровень мочевины уменьшится очень медленно. Очевидно, что эта закономерность касается и других метаболитов, например фосфата. Итак, стандартный трехразовый короткий гемодиализ (4-5 часов) после второго часа идет практически впустую. В то же время клиницисты знают, что в первые 2 часа гемодиализа, в пик его эффективности, с больным ничего страшного не происходит. Все осложнения гемодиализа начинаются ближе к концу, когда уже не происходит интенсивной флуктуации метаболитов из водных пространств и диализ фактически состоялся.

Какие же результаты мы имеем в настоящее время, когда трехразовый гемодиализ применяется в большинстве индустриальных стран? Смертность гемодиализных больных по-прежнему высока (рис. 3).



Рис. 3. Смертность гемодиализных больных в индустриальных странах по данным USRDS в 1992 году.

В решении клинических проблем трехразовый гемодиализ за последнее десятилетие не дал никаких результатов:

- По-прежнему 25-30% больных нуждаются в применении дорогостоящих препаратов эритропоэтина.
- Коррекция гиперфосфатемии и связанных с ней проблем неэффективна, требует диетичес-

ких ограничений и, нередко, фосфат-биндеров, которые имеют немало побочных эффектов.

- Гипертензия, как одна из основных проблем, полностью не решена, хотя в ее коррекции успехи налицо.

- Интрадиализная патологическая симптоматика (головная боль, гипотензия, тошнота, рвота, судороги, аритмии) по-прежнему с высокой частотой имеют место быть и обуславливают негативное отношение больного к гемодиализу.

- Социальная реабилитация диализных больных явно недостаточная. Слишком мало пациентов способны продолжать работу даже в ограниченном режиме и не всегда по причине своего состояния. Перевозка больных в клинику и обратно, плюс время самого гемодиализа не позволяют полноценно работать.

- Стоимость лечения гемодиализом нарастает неконтролируемо. Увеличение инвестиций не сопровождается улучшением результатов лечения и качества жизни больных.

Годовые затраты стремительно растут не за счет самого гемодиализа. Его стоимость как была в 1988 году примерно 20 000 долларов в год, так и осталась на этом уровне в 1999 году. Рост был обусловлен увеличением госпитальных расходов (рис. 4). Таким образом, годовая стоимость гемодиализа в клинике на одного больного увеличилась более, чем в два раза. Более того, анализ показал, что транспортные расходы на обслуживание гемодиализных больных непомерны.



Рис. 4. Рост годовой стоимости гемодиализа.

Между тем численность диализной популяции увеличивается очень быстро, в основном за счет США, Европы и Японии (рис. 5).

Уже в наше время число диализных больных перевалило за 1 миллион, а в 2004 году диализная популяция приблизится к 1,5 миллиону человек.

ЧИСЛО ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

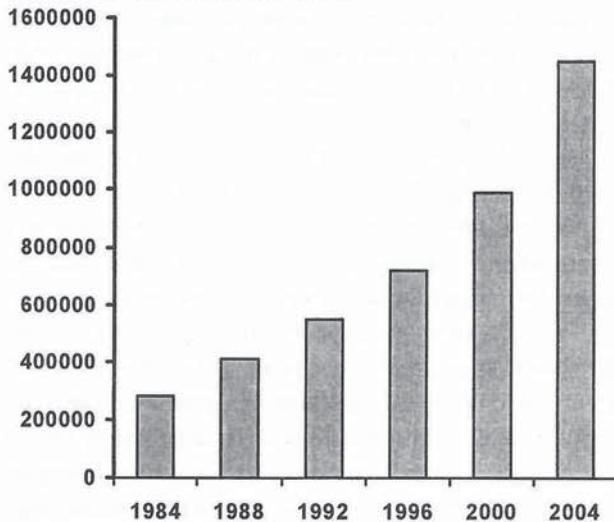


Рис. 5. Рост числа диализных больных в мире за последние 20 лет.

Итак, при использовании клинического трехразового гемодиализа имеем:

- В решении клинических проблем диализных больных в течение последних 15-20 лет практически нет прогресса.
- Социальная и трудовая реабилитация пациентов не прогрессирует.
- Стоимость лечения гемодиализом стремительно растет в основном за счет госпитальных расходов и транспорта.

Совершенно очевидно, что трехразовый гемодиализ концептуально по всем параметрам полностью себя исчерпал и находится в логическом тупике, ему нужна альтернатива.

Понемногу, но каждый день. Надо полагать, что в настоящее время главной задачей в замещении утраченной функции почек является улучшение клинических результатов гемодиализа и, как следствие, повышения качества жизни больных. В этом отношении альтернативой классическому трехразовому гемодиализу является ежедневный гемодиализ (Daily Hemodialysis). Идея увеличения частоты гемодиализа не нова. Еще в далеком 1969 году J. R. De Palma и соавт. [1] сообщили об успешном использовании пяти гемодиализов в неделю 7 больным, у которых при стандартном гемодиализе наблюдались частые эпизоды гипотензии, сильная головная боль или гипертензионные кризы. В 1975–1981 годах B. Louis, N. L. Manohar и D. Snyder опубликовали хорошие результаты перевода больных с трехразового на пятиразовый диализ [2-4]. В одном из описанных наблюдений причина увеличения частоты гемодиализов была чисто социальная. По условиям работы больному было

удобнее получать короткий гемодиализ до или после работы. Было отмечено, что при увеличении частоты гемодиализов у пациентов быстро нормализуется гемоглобин и кровяное давление, уходит гиперфосфатемия.

Самое большое число и длительность наблюдений больных на ежедневном гемодиализе имеют U. Buoncristiani и его сотрудники. Начиная с 1983 года, они опубликовали несколько абстрактов и статей с результатами своих исследований [5 – 17]. Перевод больных на ежедневный гемодиализ позволил почти полностью решить все клинические проблемы классического трехразового гемодиализа.

G. Ting и соавт. в 1998 году показали результаты лечения 15 больных гемодиализом шесть раз в неделю по 1-2 часа [18]. Использовали полисульфоновые диализаторы с реюзом. У больных отмечено увеличение сухого веса в среднем на 1,5 кг, улучшение показателей питания по белкам, резкое уменьшение дозы гипотензивных препаратов, рост гемоглобина при снижении дозы эритропоэтина.

Hombrouckx из Бельгии в 1989 году описал весьма положительные результаты перевода 3 больных с трех гемодиализов в неделю по 4 часа на 6 гемодиализов в неделю по 1,5 часа [19, 20]. Ежедневный гемодиализ автор проводил на маленьком полисульфоновом диализаторе с площадью мембраны 0,7 м².

Перечислив лишь небольшую часть сообщений о результатах применения ежедневного гемодиализа, можно сформулировать основные показания к переводу больных на 6 гемодиализов в неделю по 1-2 часа:

- Тяжелая интрадиализная патологическая симптоматика (гипотензия, гипертензия, судороги, аритмии).
- Постдиализный дискомфорт (hang-over), который при трехразовом гемодиализе требует длительного отдыха. При ежедневном гемодиализе этот синдром отсутствует.

Кроме того, ежедневный гемодиализ хорошо себя показал у больных с большой массой тела, у которых при трехразовом гемодиализе адекватности практически не добиться.

Обзор литературных данных выявил ряд преимуществ ежедневного гемодиализа:

- рост гематокрита и снижение потребности в ЭПО,
 - нормализация артериального давления и существенное уменьшение дозы гипотензивных препаратов или полный отказ от них,
 - увеличение сухой массы вследствие улучшения показателей питания,
 - отсутствие постдиализного дискомфорта.
- После отключения от аппарата больные немедленно включаются в активную деятельность.

В ряде случаев ежедневный гемодиализ показал, если не полное разрешение проблемы, то существенное улучшение при следующих симптомах:

- гипотензия,
- головная боль,
- судороги.

На первый взгляд проблема сосудистого доступа должна быть лимитирующим фактором ежедневного гемодиализа. Ведь 12 пункций в неделю это не 6 пункций. Но к удивлению, сравнительный анализ проблем с доступом к циркуляции при ежедневном и классическом гемодиализе показал, что никакой разницы нет. Частота тромбозов, аневризм, гематом, флебитов была совершенно одинакова [Woods J, Friedrich K, Port M, Orzol B, Buoncristiani U, Held P, Young E, Wolfe R: Clinical and biochemical correlates of switching to daily hemodialysis. Эти результаты лишь недавно подписаны к печати, поэтому в библиографии пока их нет].

Гемодиализ XXI века. Итак, клинические преимущества короткого ежедневного диализа ни у кого не вызывают сомнений. Еще в 1999 году был проведен опрос крупнейших нефрологов мира, какую прескрипцию гемодиализа они предпочитают. В результате оказалось, что 60% всех специалистов по гемодиализу отдадут предпочтение короткому гемодиализу 6 раз в неделю (рис. 6).

Тогда возникает вопрос, почему же короткий ежедневный диализ до сих пор не стал самым распространенным. Все дело в стоимости. Если всем проводить ежедневный гемодиализ в клинике на общепринятой методологии, расходы возрастают

более, чем в два раза. В самом деле, диализаторов, кровяных линий и фистульных игл надо не 3 комплекта, а 6 комплектов. Трудозатраты за сборку, разборку, промывку, стерилизацию, госпитальные расходы, транспорт возрастают в два раза. Пропускная способность диализных центров снижается. И для больного, несмотря на короткий гемодиализ, приезд в клинику, время диализа, отъезд из клиники означают, что день пропал. Очевидно, что ежедневный гемодиализ на основе традиционной технологии успеха иметь не будет. Даже богатые страны не могут двукратно увеличить расходы на диализную программу при постоянном росте числа диализных больных.

Стоимость гемодиализа в основном складывается из следующих затрат:

1. Госпитальные расходы.
2. Одноразовые расходные материалы (диализаторы, кровяные линии).
3. Транспорт.

Отсюда становятся очевидными пути снижения затрат, которые позволят широко использовать в практике ежедневный гемодиализ. Требуется снизить или полностью исключить госпитальные расходы, то есть сделать гемодиализ или домашним или в центре-сателлите, например, в местной поликлинике. Это одновременно приведет и к снижению расходов на транспорт. Необходимо также разработать новую безопасную технологию повторного использования материалов экстракорпорального кровообращения (диализаторы, кровяные линии).

Группа ведущих специалистов по гемодиализу из США, в их числе и наш учитель гемодиализа John T. Daugirdas, уже предложили систему персонального гемодиализа, которая называется Aksys PHD System. Читатель может ознакомиться с принципами работы этой системы в интернете по адресу: <http://www.aksys.com>. В основе этой системы лежит новый аппарат искусственная почка, который на новом уровне интегрировал почечные технологии по принципу 3 в 1. В машине имеется система очистки воды, гемодиализный монитор и система реюза (репроцессинга) диализаторов и кровяных линий, не вынимая их из аппарата. Однажды смонтировав диализатор и кровяные линии, Aksys PHD System позволяет использовать их до 30 раз. Естественно, всякий раз автоматически проводится тестирование на безопасность и эффективность. Важно отметить, что стерилизация и репроцессинг осуществляются горячей водой без участия токсичных химикатов.

Существенно также, что аппарат является персональным и, как компьютер, работает постоянно. Закончив гемодиализ, длительность которого не

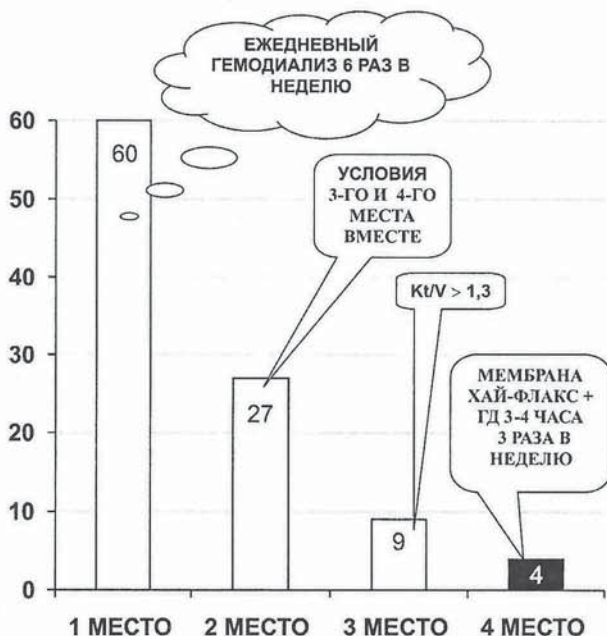


Рис. 6. Рейтинги гемодиализной прескрипции.

более 180 минут, пациент нажимает кнопку на дисплее с дружеским интерфейсом и последующие 18 часов без участия персонала аппарат готовится к следующему гемодиализу. Используются диализаторы с полисульфоновой мембраной, которая не страдает от тепловой стерилизации.

Разработка системы персонального диализа Aksys PHD System является действительно новым подходом к методологии замещения утраченной функции почек. Весьма вероятно, что в дальнейшем будут предложены не менее оригинальные технические решения. Но принципиально мы считаем это направление верным, так как диализ XXI века будет ежедневным и максимально приближенным к больному.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. DePalma JR, Pecker EA, Maxwell MH. A new automatic coil dialyzer system for 'daily' dialysis. *Proceed Europe Dialysis Transplant Ass* 1969; 6: 26-34.
2. Louis B, Patel TG, Pinedo A et al. Clinical experience with long-term 5 days-a-week hemodialysis. *Proc. Dialysis Transplant Forum* 1975; 5: 58-60.
3. Manohar NL, Louis BM, Gorfien P, Lipner HI: Success of frequent short hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1981; 27: 604-609.
4. Snyder D, Louis BM, Gorfien P, Mordujovich J: Clinical experience with long-term brief, 'daily' haemodialysis. *Proc. Europe Dialysis Transplant Asso* 1975; 11: 128-135.
5. Buoncrisiani U, Giombini L, Cozzari M et al. Daily recycled bicarbonate dialysis with polyacrylonitrile. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1983; 29: 669-672.
6. Buoncrisiani U, Quintaliani G, Cozzari M et al. Daily dialysis: Long-term clinical metabolic results. *Kidney Int* 1988; 33: S137-S140.
7. Buoncrisiani U, Cairo G, Giombini L et al. Dramatic improvement of clinical-metabolic parameters and quality of life with daily dialysis. *Int Journal Art Organs* 1989; 12: 133-136.
8. Buoncrisiani U, Galli F, Rovidati S et al. RBC damage indexes in Home Hemodialysis. *J Am Soc Neph* 1995; 6: 484.
9. Buoncrisiani U, Fagugli RM, Pinciaroli MR et al. Reversal of left ventricular hypertrophy in uremic patients by treatment with daily hemodialysis. *Cont Neph* 1996; 119: 152-156.
10. Buoncrisiani U, Fagugli R, Kulurianu H: Daily Hemodialysis: an optimal treatment for uremic cardiovascular pathology. Sixth European Meeting on Cardionephrology. Editoriale Bios 1997: 193-198.
11. Buoncrisiani U, Fagugli R, Quintaliani G, Kuluriani H Rationale for dialysis daily dialysis. *Home Hemodialysis International* 1997; 1: 8-11.
12. Buoncrisiani U, Fagugli R, Kulurianu H et al. Reduction of AGES blood levels by daily hemodialysis. *Blood Purification* 1997; 15: 43.
13. Buoncrisiani U, Fagugli R, Pinciaroli M et al. Control of anemia by dialysis Dialysis: ESRD Treatment Comparisons. *J Am Soc Neph* 1997; 8: 216A.
14. Buoncrisiani U, Fagugli R, Pinciaroli M et al. Control of blood pressure with daily hemodialysis: Dialysis: ESRD Treatment Comparisons. *J Am Soc Neph* 1997; 8: 216A.
15. Buoncrisiani U, Fagugli R, Kulurianu H, Ciao G: Anemia and blood pressure correction obtained by daily Hemodialysis induce a reduction of left ventricular hypertrophy in dialyzed patients. *Intl J Art Organs* 1997; 20: 502.
16. Fagugli R, Buoncrisiani U, Quinaliani G, et al. Ambulatory blood pressure control in ESRD patients: comparison between daily hemodialysis and standard hemodialysis. *Intl J Art Organs* 1997; 20: 526.
17. Santoro A, Buoncrisiani U. Dialysis schedule in haemodialysis and peritoneal dialysis, Perugia, Italy, 24-26 November 1996. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1534-1536.
18. Ting G, Freitas T, Saum N et al. Early metabolic, hematological, clinical and life quality changes with daily hemodialysis. *Peritoneal Dialysis International* 1998; 18 [Suppl 1]: S78.
19. Hombrouckx R, Bogaert M, Leroy F et al. Limitations of short dialysis are the Indications for ultrashort daily auto dialysis. *Trans Am Soc Artf Intern Organs* 1989; 35: 503-505.
20. Hombrouckx R: The future of daily home hemo dialysis. *Seminars Dialysis* 1995; 8: 270-272.

Поступила в редакцию 17.02.2003 г.

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, 2003
УДК [616.12-005.3-036]:616.61-072.72

О.Б. Кузьмин, М.О. Пугаева

ДИСФУНКЦИЯ ПОЧКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

O.B. Kuzmin, M.O. Pugaeva

RENAL DYSFUNCTION IN CHRONIC HEART FAILURE: THEORETICAL AND CLINICAL ASPECTS

Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

Ключевые слова: сердечная недостаточность, почка, механизмы дисфункции, клинические проявления.

Key words: heart failure, kidney, dysfunction mechanisms, clinical signs.

Разработка современных представлений о нейрогуморальном дисбалансе как основе непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний (сердечно-сосудистого континуума), включающего ремо-делирование миокарда, сосудов и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) как одну из основных причин смерти больных [1], позволила по-новому подойти к оценке причин и механизма дисфункции почек при этом клиническом синдроме. Стало очевидным, что главной ее причиной является нарушение взаимодействия в почках двух групп нейрогуморальных систем – сосудосуживающих, антинатрийуретических, вызывающих пролиферацию клеток и ремоделирование органов, и сосудорасширяющих, натрийуретических, препятствующих этим негативным клеточным процессам. В результате в почках развивается ряд функциональных, а на конечных этапах ХСН и морфологических дефектов, которые непосредственно участвуют в формировании клинической картины и прогрессировании сердечной недостаточности.

Нейрогуморальный дисбаланс – основная причина нарушения функции почек при сердечной недостаточности

Дисфункция левого желудочка у больных с ХСН, приводящая к снижению сердечного выброса, сопровождается компенсаторной активацией нейрогуморальных систем, направленной на поддержание эффективного объема и артериального давления крови, необходимых для нормального кровоснабжения тканей. Почки являются при этом одним из основных органов-мишеней, которые, включаясь в адаптацию организма к новым гемо-

динамическим условиям, прямо вовлекаются в механизм задержки жидкости и образования отеков при декомпенсации сердца.

В обычных условиях эффективный объем крови прямо пропорционален объему внеклеточной жидкости. Снижение сердечного выброса при ХСН приводит к его относительному уменьшению и включению почек в гомеостатический механизм восстановления нарушенного гемодинамического равновесия с избыточным увеличением объема внеклеточной жидкости (схема 1). Пусковым звеном этого механизма является нарастающая стимуляция барорецепторов систем высокого и низкого давления. Артериальные барорецепторы дуги аорты и каротидного синуса возбуждаются уже при небольшом снижении ударного и/или пульсового давления крови и вызывают активацию симпатико-адреналовой системы (САС), почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и выделение нейрогипофизом вазопрессина даже без изменения артериального давления. Одновременно в почках повышается активность эндотелиновой системы, благодаря чему экскреция эндотелина-1 с мочой достоверно возрастает у пациентов с ХСН II ФК NYHA, не имеющих еще явных признаков задержки жидкости в организме [20]. Возбуждение барорецепторов зоны низкого давления, располагающихся в основном в стенке левого предсердия, происходит в ответ на минимальные сдвиги во внутригрудном объеме крови. Эти рецепторы стимулируют выделение предсердного натрийуретического пептида (ПНП) и других защитных нейрогуморальных факторов, препятствующих чрезмерной задержке жидкости в организ-



Схема 1. Включение почки в регуляцию эффективного объема и артериального давления крови при сердечной недостаточности с избыточным увеличением объема внеклеточной жидкости. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, САС – симпатико-адреналовая система, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ПНП – предсердный натрийуретический пептид. Пунктирная линия – действие нейрогуморальных факторов, препятствующих задержке натрия в организме.

ме и объемной перегрузке сердца. В последнее время установлено, что одним из них является аденомедуллин, обладающий выраженными сосудорасширяющими, натрийуретическими и антипролиферативными свойствами [25].

Первоначально в компенсацию гемодинамических нарушений на ранних стадиях ХСН включаются циркулирующие натрийуретические пептиды, аденомедуллин и другие сосудорасширяющие вазоактивные вещества, обладающие натрийуретическими и антипролиферативными свойствами [19, 27]. Ведущую роль среди них играют ПНП, мозговой натрийуретический пептид (МНП) и аденомедуллин, которые являются естественными антагонистами РААС и других нейрогуморальных систем, вызывающих пролиферацию клеток, ремоделирование сердца, сосудов и задержку натрия в организме. На субклинической стадии сердечной недостаточности их эффекты преобладают и способствуют поддержанию нормальной работы сердца и почек. Однако по мере прогрессирования

ХСН и нарастания возбуждения барорецепторов зоны высокого давления активация сосудорасширяющих, натрийуретических факторов становится функционально недостаточной, несмотря на повышение у больных с ХСН III-IV ФК NYHA концентрации ПНП и аденомедулина в плазме крови в 3-5 раз по сравнению со здоровыми испытуемыми [21,26]. В результате начинает преобладать действие САС, почечной РААС, РААС и эндотелиновой системы, благодаря чему у пациентов с тяжелой декомпенсацией сердца уровни норадреналина, активности ренина в плазме крови, ангиотензина II, альдостерона и эндотелина-1 достоверно возрастают, хотя существуют значительные индивидуальные колебания величины этих показателей в зависимости от клинической картины и проводимой лекарственной терапии. Одновременно в почках увеличивается продукция вазоконстрикторных

простаноидов тромбоксана A2 и простагландина F2α, достигающая максимума у пациентов с ХСН IV ФК NYHA [9]. Благодаря этому у больных с ХСН наблюдается прогрессирующее нарушение почечной гемодинамики, которое сопровождается избыточной задержкой жидкости и появлением симптомов застойной сердечной недостаточности.

В связи с этим дисфункция почек при декомпенсации сердца длительное время является функциональной, так как обусловлена нарушением взаимодействия нейрогуморальных систем, регулирующих тонус почечных сосудов и транспорт натрия в нефроне. Однако впоследствии под влиянием гиперактивации почечной РААС, РААС, эндотелиновой системы и связанных с ними биологически активных веществ в почках постепенно формируются структурно-пролиферативные нарушения, приводящие у больных с тяжелой ХСН к гломерулосклерозу и развитию почечной недостаточности.

Нарушение гемодинамики почек при сердечной недостаточности

Первые признаки нарушения кровоснабжения почек у больных с ХСН наблюдаются задолго до появления симптомов задержки жидкости в организме. Они являются следствием повышения активности симпатических почечных нервов, которые, взаимодействуя с $\beta 1$ -адренорецепторами гранулярных клеток ЮГА, стимулируют секрецию ренина и запускают активацию почечной РАС и РААС. В результате возбуждения $\alpha 1$, $\alpha 2$ -адренорецепторов и AT1-ангиотензиновых рецепторов гладкомышечных клеток кортикальных радиальных артерий и афферентных артериол клубочков наблюдается снижение почечного кровотока, нарастающее по мере прогрессирования сердечной декомпенсации. Сейчас установлено, что в механизме сужения резистивных сосудов почек при ХСН участвуют также ETA-эндотелиновые рецепторы гладкой мускулатуры сосудов и нарушение продукции оксида азота их эндотелиальными клетками [4,5]. На субклинической стадии сердечной недостаточности гемодинамические нарушения в почках выявляются только при физической нагрузке, в то время как у пациентов с ХСН II ФК NYHA почечный кровоток падает на 40-50% [3], а при тяжелой декомпенсации сердца может не превышать 25-30% своего первоначального уровня [14].

Одновременно с нарушением кровотока в почках развивается ряд компенсаторных сосудистых реакций, которые способствуют сохранению ее функционального состояния, но имеют нежелательные клинические последствия. Одна из таких реакций связана с активацией почечной РАС и направлена на сохранение объема клубочковой фильтрации, необходимого для нормальной фильтрационной загрузки нефронов. Она обусловлена сокращением эфферентных артериол клубочков и увеличением фильтрационной фракции в ответ на сужение резистивных сосудов коры и снижение почечного фильтрационного давления. Ведущую роль в этом сосудистом ауторегуляторном механизме играет ангиотензин II, взаимодействующий с AT1-ангиотензиновыми рецепторами гладкомышечных клеток эфферентных клубочковых артериол. Благодаря этому клубочковая фильтрация при ХСН длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, заметно снижаясь лишь у больных с тяжелой декомпенсацией сердца [15].

Однако компенсаторное по своей природе по-



Схема 2. Участие почечной ренин-ангиотензиновой системы в формировании хронической почечной недостаточности при декомпенсации сердца. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХПН – хроническая почечная недостаточность, РАС – ренин-ангиотензиновая система.

вышение фильтрационной фракции весьма негативно сказывается на дальнейшем прогрессировании дисфункции почек при сердечной недостаточности. Прежде всего это проявляется в нарастающей стимуляции изоосмотической реабсорбции натрия в проксимальном отделе нефрона. Компенсаторное увеличение объема плазмы, фильтруемого в клубочках, сопровождается поступлением в околоканальцевые капилляры крови с повышенным содержанием белка и более высоким онкотическим давлением, которое увеличит реабсорбцию части ультрафильтрата через высокопроницаемые межклеточные промежутки проксимальных канальцев. На этом основании сужение эфферентных артериол клубочков и увеличение фильтрационной фракции рассматривается в качестве одного из основных звеньев механизма, задерживающего натрий в организме при сердечной недостаточности.

Другим негативным следствием прироста фильтрационной фракции является нарастающее повышение внутриклубочкового давления, которое считается одним из основных патогенетических факторов развития гломерулосклероза и формиро-



Схема 3. Основные звенья механизма, задерживающего натрий в организме при сердечной недостаточности. Условные обозначения такие же, как на схеме 1.

вания почечной недостаточности (схема 2). Внутриклубочковая гипертензия повреждает клетки эндотелия, продуцирующие избыточное количество тромбоксанов, кининов и других медиаторов, которые прямо участвуют в нарушении проницаемости клубочкового фильтра, развитии протеинурии и склерозе почечных гломерул. Прямым подтверждением существования внутриклубочковой гипертензии уже на ранних стадиях сердечной декомпенсации является полное отсутствие почечного функционального резерва, выявляемого с помощью белковой нагрузки, у пациентов с ХСН I ФК NYHA [18]. Склеротическим изменениям и гибели клубочков, особенно у пожилых больных с ХСН, способствует и дисфункция мезангия, обусловленная избыточной пролиферацией мезангиальных клеток под влиянием ангиотензина II, возбуждающего их AT1-ангиотензиновые рецепторы. Она также сопровождается повреждением гломерулярной базальной мембраны, повышением ее проницаемости и ростом протеинурии. В конечном итоге у больных с тяжелой ХСН развивается нефросклероз с мезангиальной нефропатией, которая сопровождается выраженной протеинурией и нарастаю-

щей почечной недостаточностью [30,31].

Важные клинические последствия у больных с сердечной декомпенсацией имеет также компенсаторная реакция сосудов почек, направленная на поддержание нормального функционирования механизма осмотического концентрирования мочи. В ней участвуют перераспределение кровотока из поверхностных зон почки к юкстамедуллярным нефронам и компенсаторная дилатация прямых нисходящих сосудов мозгового вещества, в которую вовлекается зависимое от возбуждения эндотелиальных ЕТВ-эндотелиновых рецепторов локальное увеличение продукции оксида азота [5]. Сохранение медуллярного кровотока на достаточно высоком уровне первоначально способствует выделению концентрированной, богатой мочевиной мочи с низким содержанием натрия, характерной для пациентов, не получающих диуретическую терапию. В формировании этой реакции участвует

также ангиотензин II благодаря сужению сосудов коры и стимуляции секреции вазопрессина. Однако на более поздних стадиях ХСН избыточное возбуждение AT1-ангиотензиновых рецепторов миоцитов прямых нисходящих сосудов, напротив, может приводить к уменьшению медуллярного кровотока, ослаблению концентрационной способности почек и задержке мочевины в организме [10,29]. Снижению реабсорбции осмотически свободной воды у больных с тяжелой декомпенсацией сердца способствует также низкий уровень клубочковой фильтрации, ведущий к уменьшению доставки осмотически активных веществ в дистальные отделы нефрона, и подавление экспрессии мРНК V2-вазопрессиновых рецепторов и аквапоринов 2 в клетках собирательных трубок, выявленное недавно в модельных экспериментах [16].

Избыточная задержка натрия – главный дефект дисфункции почек при сердечной недостаточности

Нейрогуморальный дисбаланс вызывает в почках нарастающее увеличение реабсорбции натрия, которое играет ключевую роль в формировании

Функциональные сдвиги в почках при сердечной недостаточности и их клинические последствия

Функциональный сдвиг	Благоприятные последствия	Неблагоприятные последствия
Стимуляция реабсорбции натрия в проксимальном канальце и собирательных трубках		• Задержка жидкости в организме с развитием отеочного синдрома • Включение рецепторов macula densa в стимуляцию секреции ренина ЮГА
Сужение резистивных сосудов коры с уменьшением почечного кровотока		• Снижение почечного перфузионного давления и клубочковой фильтрации • Включение барорецепторов афферентных артериол клубочков в стимуляцию секреции ренина ЮГА
Сужение эфферентных артериол клубочков с увеличением фильтрационной фракции	• Поддержание объема клубочковой фильтрации и фильтрационной загрузки нефронов	• Внутриклубочковая гипертензия, способствующая протеинурии, гломерулосклерозу и почечной недостаточности
Перераспределение кровотока из поверхностных зон в глубь почки	• Поддержание уровня медуллярного кровотока для нормального функционирования механизма концентрирования мочи	• Ухудшение кровоснабжения поверхностных зон почки, способствующее снижению клубочковой фильтрации
Сужение прямых нисходящих сосудов мозгового вещества с уменьшением медуллярного кровотока		• Нарушение механизма концентрирования мочи с задержкой мочевины в организме
Низкий объем клубочковой фильтрации		• Прогрессирование симптомов почечной недостаточности • Нарушение механизма концентрирования мочи

водно-электролитных расстройств при застойной сердечной недостаточности.

В механизме стимуляции реабсорбции натрия у больных с ХСН участвуют норадреналин, возбуждающий $\alpha 1$ -адренорецепторы клеток проксимальных канальцев [7], и эндотелин-1, взаимодействующий преимущественно с ETA-эндотелиновыми рецепторами клеток дистальных отделов нефрона [23]. Однако ведущее значение в задержке натрия у большинства пациентов с декомпенсацией сердца имеет повышение активности почечной РАС и РААС с ее двумя основными эффекторными гормонами – ангиотензином II и альдостероном (схема 3). Ангиотензин II, возбуждая AT1-ангиотензиновые рецепторы клеток проксимальных канальцев, оказывает прямое стимулирующее влияние на транспорт натрия и сопряженный с ним перенос HCO_3^- и Cl^- в этом отделе нефрона. Этот эффект связан с увеличением Na^+/H^+ -обмена в мембранах щеточной каемки и активацией Na^+, K^+ -АТФ-азы, локализованной в базолатеральных мембранах канальцевых клеток [6,22]. Впоследствии к механизму задержки натрия при повышении активности РААС подключается альдостерон, оказывающий специфическое влияние на реабсорбцию натрия и секрецию калия в кортикальных и медуллярных собирательных трубках. В поддержании высокого уровня этого гормона в крови при ХСН участвуют также ETA-

эндотелиновые рецепторы клеток коры надпочечников, секретирующих альдостерон [24], и нарушение его инактивации в печени, особенно характерное для больных с тяжелой декомпенсацией сердца.

Основным местом функционального дефекта в нефроне, приводящего к задержке натрия при сердечной недостаточности, является проксимальный каналец. Нарушение способности почек выводить солевую нагрузку, обусловленное повышением реабсорбции натрия в этом сегменте нефрона, выявляется уже у пациентов ХСН I-II ФК NYHA, не имеющих еще явных признаков задержки жидкости в организме [17, 28]. В дальнейшем реабсорбция натрия в почках неуклонно возрастает, несмотря на противодействие натрийуретических пептидов и адреномедуллина, содержание которых в крови компенсаторно увеличивается, достигая максимума у больных с ХСН IV ФК NYHA, но все же оказывается функционально недостаточным для преодоления активации нейрогуморальных систем, участвующих в задержке натрия в организме. Одной из причин этого является нарастающая резистентность почек к этим биологически активным веществам. Исследование механизма ее формирования при повышении активности РААС показывает, что она связана с ослаблением их конкурентного взаимодействия с альдостероном на уровне дистальных сегментов нефрона [13].

Компенсаторная по своей природе стимуляция реабсорбции натрия является главным дефектом почек при ХСН. Нарастающая задержка натрия в организме, направленная на устранение сниженного эффективного объема крови, постепенно приводит к образованию отеков, объемной перегрузке сердца и дальнейшему прогрессированию сердечной недостаточности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дисфункция почек, первоначально проявляющаяся у больных с асимптоматической ХСН в снижении почечного кровотока, почечного функционального резерва и способности почек выводить солевую нагрузку, является следствием нарастающего дисбаланса нейрогуморальных систем, регулирующих гемодинамический режим в организме. По мере прогрессирования декомпенсации сердца этот дисбаланс все более усугубляется, несмотря на компенсаторное повышение активности сосудорасширяющих, натрийуретических факторов, прежде всего ПНП и адреномедулина. В результате в почках развивается ряд функциональных сдвигов, имеющих в основном неблагоприятные клинические последствия (таблица). Наиболее существенный из них связан с увеличением реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, которое приводит к задержке жидкости в организме и формированию отеков. Другой важный функциональный сдвиг – сужение эфферентных артериол клубочков и повышение внутриклубочкового давления – способствует не только поддержанию адекватного объема клубочковой фильтрации, но и нарастающей внутриклубочковой гипертензии, которая является одним из факторов развития гломерулосклероза, особенно у лиц с повышенным артериальным давлением. Гиперактивация почечной РАС, РААС и эндотелиновой системы на поздних стадиях ХСН осложняется также развитием мезангиальной нефропатии, которая способствует нарастанию почечной недостаточности, прежде всего у пациентов с диабетическим поражением почек и лиц старше 65 лет, уже имеющих ишемическую нефропатию. Ретроспективный анализ влияния различных проявлений дисфункции почек на прогноз жизни больных с ХСН по материалам широкомасштабных исследований PRIME II [12] и SOLVD [8,11] свидетельствует о том, что клинически выраженную протеинурию, умеренную и, особенно, выраженную почечную недостаточность необходимо рассматривать как самостоятельные прогностически неблагоприятные факторы риска, которые следует учитывать при лечении этого синдрома. Основными задачами лекарствен-

ной терапии дисфункции почек при сердечной недостаточности являются поэтому не только устранение задержки жидкости, но и предотвращение развития нефросклероза, усугубляющего дальнейшее нарушение их функционального состояния и прогноз жизни больных. Диуретики, несмотря на благоприятное влияние на ионорегулирующую функцию почек при ХСН некоторых групп нейрогуморальных модуляторов [3], остаются единственными лекарственными препаратами, которые способны эффективно предотвращать задержку жидкости и образование отеков у больных с декомпенсацией сердца. Однако их возможности препятствовать морфологическим нарушениям, приводящим к нефросклерозу, ограничены. Достаточно выраженными нефропротективными свойствами обладают лишь ингибиторы АПФ, антагонисты АТ1-ангиотензиновых рецепторов и, по-видимому, ингибиторы вазопептидаз и антагонисты ETA-эндотелиновых рецепторов, которые проходят в настоящее время клинические испытания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Серд. недостаточн.- 2002.- Т. 3, N 1.- С. 7-11.
2. Пугаева М.О., Вдовенко Л.Г., Коц Я.И., Кузьмин О.Б. Сравнение действия рамиприла и изосорбида мононитрата на гемодинамические показатели левого желудочка и ионорегулирующую функцию почек у больных с сердечной недостаточностью // Там же.- 2000.- Т. 1, N 3.- С. 107-109.
3. Ситникова М.Ю., Беляева О.Д., Сычева Ю.А. и др. Гемодинамические и локальные натрийуретические системы почек при начальных стадиях сердечной недостаточности. Влияние длительной терапии периндоприлом // Кардиология.- 2000.- Т. 40, N 9.- С. 64-68.
4. Abassi Z.A., Gurbanov K., Mulroney S.E. et al. Impaired nitric oxide mediated renal vasodilatation in rats with experimental heart failure // Circulation.- 1997.- Vol. 96, N 10.- P. 3655-3664.
5. Abassi Z., Gurbanov K., Rubinstein I. et al. Regulation of intrarenal blood flow in experimental heart failure: Role of endothelin and nitric oxide // Amer. J. Physiol.- 1998.- Vol. 274, N 4, Pt 2.- P. F766-F774.
6. Bharatula V., Hussain T., Lokhandwala M.F. Angiotensin II AT1-receptor / signaling mechanisms in the biphasic effects of peptide on proximal tubular Na⁺, K⁺-ATP-ase // Clin. and Exp. Hypertens.- 1998.- Vol. 20, N4.- P. 465-480.
7. Busher R., Verfurth F., Chen H. et al. Rat renal β 1-adrenoceptor subtypes: characterisation and regulation // Acta pharmacol. sin.- 1996.- Vol. 17, N 4.- P.289-292.
8. Capes S.E., Gerstein H.C., Nagassa A., Yusuf S. Enalapril prevented clinical proteinuria in diabetic patients with low ejection fraction // Diabetes Care.- 2000.- Vol. 23, N 3.- P. 377-380.
9. Castellani S., Palladini B., Panizza R. et al. Increased renal formation of thromboxane A2 and prostaglandin F2 γ in heart failure // Amer. Heart J.- 1997.- Vol. 103, N 1.- P. 94-100.
10. Cleland J.G.F., Dargie H.J. Heart failure, renal function and angiotensin-converting enzyme inhibition // Kidney Int.- 1987.- Vol. 31, Suppl. 20.- P. S.220-S.228.
11. Dries D.L., Exner D.V., Domanski M.J. et al. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction // J. Am. Coll. Cardiol.- 2000.- Vol. 35, N3.- P. 681-689.

12. Hillege H.L., Girbes A.R.J., de Kam J. et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure // *Circulation*.- 2000.- Vol. 102, N 2.- P. 203-210.
13. Jougasaki M., Heublein D.M., Sandenberg S.M., Burnett J.C. Attenuated natriuretic response to adrenomedullin in experimental heart failure // *J. Cardiol. Fail.*- 2001.- Vol. 7, N1.- P. 75-83.
14. Ljungman S., Laragh J.H., Cody R.J. Role of the kidney in congestive heart failure. Relationship of cardiac index to kidney function // *Drugs*.- 1990.- Vol. 39, Suppl. 4.- P. 10-20.
15. Ljungman S., Kjekshus J., Swedberg K. Renal function in severe heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study [CONSENSUS] Trial) // *Am. J. Cardiol.*- 1992.- Vol. 70, N 3.- P. 479-487.
16. Ma J., Peug A., Chen J. et al. Investigation of vasopressin system and aquaporine 2 in decompensated heart failure // *Acta Acad. Med. Shanghai*.- 1999.- Vol. 26, N 6.- P. 431-435.
17. Margi P., DeNicola L., Rao A. et al. Abnormalities of sodium reabsorption in the proximal nephron in the mild heart failure // *J. Nephrol.*- 1997.- Vol. 10, N 1.- P. 50.
18. Margi P., Rao A., Cangianiello S. et al. Early impairment of renal hemodynamic reserve in patients with asymptomatic heart failure is restored by angiotensin II antagonism // *Circulation*.- 1998.- Vol. 98, N 25.- P. 2849-2854.
19. Massart P.E., Hodeige D., Donckier J. Adrenomedullin: view on a novel vasodilator peptide with natriuretic properties // *Acta cardiol.*- 1996.- Vol. 51, N 3.- P. 259-269.
20. Modesti P.A., Ceccioni I., Costoli A. et al. Renal endothelin in heart failure and its relation to sodium excretion // *Am. Heart J.*- 2000.- Vol. 140, N 4.- P. 617-622.
21. Nishikimi T., Saito Y., Kitamura K. et al. Increase of plasma levels of adrenomedullin in patients with heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*- 1995.- Vol. 26, N 6.- P. 1424-1431.
22. Poggioli J., Karim Z., Paillard M. Effect de l'angiotensin sur les échangeurs Na⁺/H⁺ du tubule renale // *Nephrologie*.- 1998.- Vol. 19, N 7.- P.421-425.
23. Sorensen S.S., Madsen J.K., Pedersen E.B. Systemic and renal effects of intravenous infusion of endothelin-1 in healthy human volunteers // *Amer. J. Physiol.*- 1994.- Vol. 266, N 3, Pt 2.- p. F411-F418.
24. Sutsch G., Bertel O., Rickenbacher P. et al. Regulation of aldosterone secretion in patients with chronic congestive heart failure by endothelins // *Am. J. Cardiol.*- 2000.- Vol. 85, N 8.- P. 973-976.
25. Taylor M.M., Samson W.K. Adrenomedullin and integrative physiology of fluid and electrolyte balance // *Microsc. Res. Tech.*- 2002.- Vol. 57, N 2.- P. 105-109.
26. Toft J.A. Assessment of heart failure with plasma natriuretic peptides // *Lancet*.- 1998.- Vol. 351, N 9100.- P. 781-791/
27. Van der Ent C., Venneker E., Bartles L., Remme W.J. Circulating and myocardial natriuretic factor precede other neurohormonal activation in asymptomatic left ventricular dysfunction // *Circulation*.- 1994.- Vol. 88, Suppl. 1.- Abstr. 0633.
28. Volpe M., Margi P., Rao M. et al. Intrarenal determinators of sodium retention in the mild heart failure: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition // *Hypertension*.- 1997.- Vol. 30, N 2, Pt 1.- P. 168-176.
29. Walker L.L., Rajrate A.A., Blair-West J.R., Harris P.J. The effect of angiotensin II on blood perfusion in the renal papilla // *J. Physiol.*- 1999.- Vol. 519, N 2.- P.273-278.
30. Yoshida H., Yashiro M., Muso E., Ono T. Chronic hypoxia-related glomerulopathy in severe heart failure // *Kitano Hosp. J.*- 1999.- Vol. 44, N 3-4.- P.260-261.
31. Yoshida H., Matsushima H., Muso E., et al. Clinical study on glomerulopathy in congestive heart failure // *Ibid.*- 1999.- Vol. 44, N 3-4.- P. 260.

Поступила в редакцию 18.12.2002 г.

© И.В. Мухин, Г.А.Игнатенко, В.Ю. Николенко, 2003
УДК [616.611-002-036.12-08.361]:611.61-072.72

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

ИЗМЕНЕНИЕ ПОЧЕЧНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПОД ВЛИЯНИЕМ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

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

CHANGE OF THE RENAL FUNCTION RESERVE UNDER THE INFLUENCE OF SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

Исследование скорости клубочковой фильтрации до и после нагрузки допамином для определения почечного функционального резерва является достаточно простым и доступным методом прогнозирования течения заболевания и может служить объективным способом оценки влияния терапии на состояние гломерулярной гемодинамики. Системная энзимотерапия позволяет повысить скорость клубочковой фильтрации и проводить коррекцию развившейся гиперfiltrации.

Ключевые слова: почечный функциональный резерв, системная энзимотерапия, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

Investigation of the glomerular filtration rate before and after the dopamin load for determining the renal functional reserve is a sufficiently simple and available method for prognosis of the disease course. It can be an objective means of the assessment of effects of therapy on the glomerular hemodynamics state. Systemic enzymotherapy allows to increase the glomerular filtration rate and to carry out correction of the developed hyperfiltration.

Key words: renal functional reserve, systemic enzymotherapy, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Среди механизмов прогрессирования хронического гломерулонефрита важнейшая роль отводится процессам изменения внутрипочечной гемодинамики [11, 12]. Основными клиническими факторами, позволяющими оценивать внутриклубочковую гемодинамику клинически, является скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [7, 12]. Величина СКФ зависит от многих факторов, в первую очередь от величины почечного кровотока и градиента гидростатического давления, которые в свою очередь в значительной степени зависят от тонуса афферентной и эфферентной артериол [3]. Увеличение почечного кровотока при одно-временном расширении афферентной и сужении эфферентной артериол ведет к увеличению внутриклубочкового гидростатического давления, а следовательно и к возрастанию СКФ [4]. Значительное увеличение СКФ (гиперfiltrация) при гломерулярных заболеваниях развивается в сохранившихся нефронах у больных в начальной (компенсированной) стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) как адаптационный механизм для поддержания почечных функций [3, 5].

Для исследования СКФ, выявления развития гиперfiltrации и оценки функционального состояния почек в клинике используют пищевые и фармакологические нагрузочные тесты с говяжьим мясом, аминокислотными комплексами, допамином [5, 7, 11]. Наиболее точной считается проба с внутривенным введением допамина. Увеличение СКФ в ответ на стимуляцию допамином свидетельствует о наличии почечного функционального резерва (ПФР), а отсутствие прироста указывает на то, что предельно высокая СКФ (гиперfiltrация) уже достигнута в результате длительно существующего высокого внутрипочечного гидростатического давления, и дальнейшее его повышение у данного индивидуума невозможно [3, 11].

Количественной мерой ПФР является разница между максимально стимулированной СКФ и базальным (фоновым) ее уровнем. Считается, что увеличение СКФ на 10% и более от исходного означает сохранный ПФР; увеличение на 5-10% оценивается как снижение ПФР, а возрастание СКФ менее чем на 5% выявляет отсутствие ПФР и, следовательно, наличие гиперfiltrации [4].

За последние годы системная энзимотерапия все шире стала использоваться в лечении заболеваний почек [1, 2]. Одним из представителей этой группы препаратов является WOBENZYM®, состоящий из специально подобранного комплекса энзимов (фирма «MUCOS Pharma GmbH & Co.», Германия) [5, 6]. Такие препараты обладают противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим, иммуномодулирующим и антиоксидантным действием, а целесообразность их использования в нефрологической практике подтверждена экспериментальными и клиническими работами [1, 2, 6, 8, 9, 10].

Целью настоящей работы явилась оценка влияния системной энзимотерапии на показатели ПФР в сравнении с традиционно применяемыми способами у больных с сохраненной и сниженной функцией почек.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 428 больных (188 мужчин и 209 женщин) первичным хроническим гломерулонефритом в возрасте от 15 до 60 лет, которые были распределены на 4 группы. Первую составили 337 больных хроническим гломерулонефритом без признаков ХПН, которые в зависимости от течения и морфологической формы заболевания получали глюкокортикоидные гормоны, иммунодепрессанты цитотоксического действия, антикоагулянты, антиагреганты, гипотензивные средства. Лечение второй (31 больной хроническим гломерулонефритом без ХПН) было аналогично первой, но в сочетании с WOBENZYM®, который назначали по 18-24 драже в сутки с дальнейшим снижением до 9-12. Третья группа состояла из 30 пациентов хроническим гломерулонефритом в компенсированной стадии ХПН, получавших антиагреганты и гипотензивные средства (традиционную терапию). Четвертой группе больных с начальными признаками ХПН (30 человек) помимо антиагрегантов и гипотензивных средств назначали WOBENZYM® в той же дозе. В 3-ю и 4-ю группы были включены больные с уровнем креатинина крови, не превышающем 0,3 ммоль/л. Группы больных (1-я и 2-я, 3-я и 4-я) были одинаковыми по полу, возрасту, длительности заболевания (показатели χ^2 колебались от 0,75 до 1,45, $p > 0,05$).

Обследование больных проводили по следующей схеме. В 1-й день у больных утром натощак определяли фоновую (базисную) СКФ по клиренсу эндогенного креатинина после водной нагрузки 200 мл воды с последующим сбором мочи в течение 2 ч. Забор венозной крови осуществляли между 1-м и 2-м часом сбора мочи. Определяли

состояние ПФР в нагрузочном тесте с 200 мг допамина по формуле:

$$\text{ПФР} = \frac{(F2 - F1) \cdot 100\%}{F1},$$

где $F1$ – величина клубочковой фильтрации по эндогенному креатинину до внутривенного капельного введения допамина, $F2$ – величина клубочковой фильтрации спустя 120 минут от начала введения препарата.

Показатели клиренсовых тестов сравнивали с аналогичными у 30 практически здоровых людей аналогичного возраста (15 мужчин и 15 женщин).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Величина СКФ в группе здоровых лиц составила $134,40 \pm 0,12$ мл/мин. Увеличение СКФ в ответ на введение допамина в 1-й группе больных с сохраненной функцией почек составило 6%, что может свидетельствовать о снижении ПФР и развитии гиперфильтрации по причине высокого гидростатического давления. Полученные данные свидетельствуют о дальнейшем прогрессировании заболевания (рис.1). В отличие от 1-й группы, у больных 2-й отмечено увеличение СКФ на 15%, что характерно для сохранного ПФР и свидетель-



Рис. 1. Изменение СКФ у больных хроническим гломерулонефритом без ХПН до и после введения допамина.

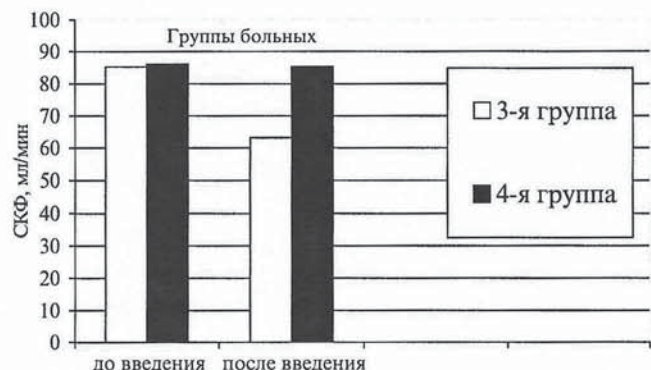


Рис. 2. Изменение СКФ у больных хроническим гломерулонефритом с ХПН до и после введения допамина.

стствует об отсутствии гиперфилтрации. По-иному выглядят показатели СКФ у больных с почечной недостаточностью (рис.2). Если в 3-й группе на фоне проводимого лечения наблюдается значительной снижение СКФ, то комбинация с WOBENZYM® приводит к росту показателя до 5%.

ОБСУЖДЕНИЕ

С одной стороны – гиперфилтрация является положительным эффектом проводимого лечения, с другой – длительное воздействие высокого внутрипочечного гидростатического давления приводит к усиленной пролиферации мезангиальных клеток, увеличению мезангиального матрикса с последующим развитием гиалиноза и склероза клубочков, появлению или усугублению клинико-лабораторных признаков ХПН и поэтому является негативным фактором, ухудшающим прогноз заболевания. Ложноположительная динамика влияния медикаментозного лечения на величину СКФ на практике сменяется быстрым ее снижением и дальнейшим прогрессированием почечной недостаточности. В связи с этим очевидна необходимость раннего выявления гиперфилтрации для медикаментозной коррекции почечной гемодинамики и торможения прогрессирования заболевания.

Применение системной энзимотерапии у больных с сохраненной функцией почек способствует предотвращению развития состояний гиперфилтрации, а следовательно может предупреждать дальнейшее прогрессирование нефросклероза, улучшать прогноз болезни. Эффект такого лечения при наличии почечной недостаточности хотя и менее выражен, но более результативен (с точки зрения влияния на внутригломерулярную гемодинамику), чем традиционные подходы к лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование СКФ до и после нагрузки допа-

мином для определения ПФР является достаточно простым и доступным методом прогнозирования течения заболевания и может служить объективным способом оценки влияния терапии на состояние интрагломерулярной гемодинамики. Системная энзимотерапия является средством выбора при развитии гиперфилтрации, что позволяет сдерживать дальнейшее прогрессирование заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И., Терзов А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Врач. дело. - 2000. - №2. - С.3-11.
2. Веремеенко К.М., Кизим О.Й., Кикоть Ю.В. и др. Вплив поліензимних препаратів на систему фібринолізу // Лаб. діагностика. - 2002. - №1. - С. 10-12.
3. Денисенко И.Л., Акимов Л.Н., Абисова Т.О. Определение почечного функционального резерва // Клини. лаб. диагностика. - 2000. - №1. - С.17-18.
4. Зверев К. В., Кутырина И. М., Герасименко О. И. Клиническое значение почечного функционального резерва // Клини. медицина. - 1995. - № 3. - С.99-102.
5. Лесовой В.Н. Оценка функционального состояния почек при хронической почечной недостаточности // Врач. практика. - 1999. - №2. - С. 57-61.
6. Коваленко В.Н. Обоснование и клиническое применение системной энзимотерапии // Врач. практика. - 1997. - №2. - С.59-64.
7. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфилтрации // Нефрология. - 2000. - № 1. - С.53-58.
8. Синяченко О.В., Мухин И.В., Евтушенко И.С. и др. Влияние системной энзимотерапии хронического гломерулонефрита на функцию почек // Врач. практика. - 1999. - №2. - С.35-39.
9. Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения // Ред. К.Н. Веремеенко, В.Н. Коваленко. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.
10. Системная энзимотерапия нефритов // Ред. О.В. Синяченко, В.Н. Коваленко, Г.А. Игнатенко. - Донецк: Донеччина, 2000. - 232 с.
11. Тареева И. Е., Кутырина И. М., Неверов Н. И. Пути торможения неиммунного прогрессирования нефритов // Клини. медицина. - 1995. - № 3. - С.80-83.
12. Чиж А. С. Методы диагностики болезней почек // Здравоохр. Беларуси. - 1994. - № 10. - С.38-42.

Поступила в редакцию 28.11.2002 г.

© Е.В.Бабарыкина, И.А.Васильева, Л.М.Смирнова, В.А.Добронравов, 2003
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38]:612.68+616-05

Е.В. Бабарыкина, И.А.Васильева, Л.М. Смирнова, В.А. Добронравов

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

E.V. Babarykina, I.A. Vasilieva, L.M. Smirnova, V.A. Dobronravov

QUALITY OF LIFE AND SURVIVAL OF YOUNG PATIENTS UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS TREATMENT

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Определить влияние показателей качества жизни с учетом других клинических данных на выживаемость у лиц молодого возраста, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено проспективное наблюдение в течение 30 месяцев за 83 больными, получавшими лечение хроническим гемодиализом (ГД), в возрасте от 16 до 44 лет. Перед началом наблюдения у всех больных были определены показатели качества жизни по методике SF-36 и клинические показатели с целью оценки их прогностической значимости в отношении выживаемости больных. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе умерших больных (n=14) были достоверно ниже исходные показатели качества жизни: способности выдерживать физические нагрузки (PF), чувствительности к боли (BP) и суммарного показателя физического здоровья. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено, что интегральный показатель физического здоровья, базирующийся на самооценке больного, является одним из важных независимых предикторов выживаемости лиц молодого возраста на гемодиализе наряду со средним объемом ультрафильтрации, кальций-фосфатным произведением, диаметром левого предсердия и типом ГД. Показатели психического здоровья обследованной группы больных с выживаемостью связаны не были.

Ключевые слова: качество жизни, выживаемость, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to determine the influence of life quality indices and other clinical data on survival of young patients on chronic hemodialysis (HD). **PATIENTS AND METHODS.** A prospective observation of 83 patients from 16 to 44 years of age treated by chronic HD was carried out during 30 months. Before the observation in all the patients the indices of life quality (by the SF-36 method) and clinical indices were determined for the assessment of their prognostic significance in relation to survival of the patients. **RESULTS.** In the group of the dead (n=14) the initial indices of life quality such as the ability to endure physical loads (PF), sensitiveness of pain, and a total index of physical health were lower. **CONCLUSION.** It was found that the integral index of physical health based on the self-appraisal of the patient is one of important independent predictors of survival of young patients on HD on a level with the average volume of ultrafiltration, calcium-phosphate product, diameter of the left atrium and HD type. The indices of mental health of the patient under study were not associated with survival.

Key words: quality of life, survival, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни (КЖ) больных стало в настоящее время не менее важным критерием оценки качества медицинской помощи, чем развитие нефатальных осложнений и выживаемость [1, 2]. По образному выражению Schatell и соавт., для больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) реабилитация означает «жить долго и жить хорошо, несмотря на тяжелое бремя заболевания почек» [3]. При этом сохранение трудовой активности и поддержание высокого КЖ являются важнейшими задачами психосоциальной реабилитации этих больных [4 – 7]. Многочисленные публикации посвящены выживаемости больных на ГД, качеству их жизни и факторам риска, однако вопрос о взаимосвязи этих показателей изучен недостаточно [8].

Информация о связях между смертностью и самооценкой психического и физического здоровья в популяции больных на диализе ограничена и противоречива. Представлен ряд работ, в которых показатели КЖ, отражающие физическое и психическое здоровье, определены как предикторы выживаемости лиц, получающих лечение ГД [9 – 11], хотя в других исследованиях эти связи не обнаружены [12,13].

Существенное значение в оценке прогноза больных на ГД играет возраст. Недавно на большом контингенте диализных больных было убедительно продемонстрировано, что прогностическая роль самооценки физического и психического здоровья в значительной мере опосредуется возрастом пациента. Влияние самооценки физического здоро-

вья на выживаемость нивелировалось с увеличением возраста [14]. Несмотря на то, что развитие технологий заместительной почечной терапии (ЗПТ) привело к увеличению удельного веса пациентов старших возрастных групп, пациенты молодого и зрелого возраста продолжают составлять значительную часть контингента отделений ГД за рубежом и основную – в нашей стране. При этом в доступной литературе нам практически не встретилось работ, рассматривающих значение характеристик КЖ в прогнозе больных молодого возраста, находящихся на ЗПТ. В связи с этим, предпринято настоящее исследование, целью которого было определить влияние показателей КЖ (с учетом других клинических данных) на выживаемость лиц молодого возраста, получающих лечение хроническим ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В течение 30 месяцев проспективно наблюдали 83 больных, находившихся на лечении ГД, в возрасте от 16 до 44 лет (средний возраст 33,7±8,1 лет). 34 больных получали терапию бикарбонатным ГД и 49 – ацетатным ГД. Продолжительность лечения ГД была 72±61 месяц (от 6 до 211 месяцев). У каждого больного непосредственно перед началом исследования были определены показатели КЖ. Для оценки связанного со здоровьем КЖ в исследовании использовали методику SF-36 Health Status Survey [15] с регистрацией общепринятых показателей – способности выдерживать физические нагрузки (PF); влияния физического состояния на повседневную деятельность (RP); чувствительности к боли (BP); общего состояния здоровья (GH); общей активности/энергичности (V); социального функционирования (SF); влияния эмоционального состояния на повседневную деятельность (RE) и психического здоровья (MH). Кроме того, рассчитывали два интегральных показателя КЖ, которые складываются из отдельных показателей опросника SF-36: суммарный показатель физического здоровья (арифметическая сумма PF, RP, BP и GH) и суммарный показатель психического здоровья (арифметическая сумма V, SF, RE и MH). Также использовали линейную шкалу оценки самочувствия (Visual Analogue Scale), в которой больному предлагается оценить свое самочувствие в данный момент в баллах от 0 до 100 (0 баллов соответствует наихудшему самочувствию, 100 – наилучшему).

Клинические данные включали пол, наличие привычки к табакокурению, трудовую занятость, сведения о преддиализном периоде (длительность наблюдения нефрологом, концентрацию креатини-

на, мочевины непосредственно перед началом ГД, уровень артериального давления (АД), а также факт планового или ургентного начала ГД). Также регистрировали гематокрит, содержание гемоглобина, сывороточного железа, общего кальция (Ca), неорганического фосфата (P), кальций-фосфатное (Ca-P) производство, активность щелочной фосфатазы, уровни креатинина, мочевины до и после процедуры, степень снижения мочевины (%), дозу диализа (KT/V), объем ультрафильтрации (УФ), остаточный диурез. Показатели нутриционного статуса включали индекс массы тела (ИМТ), процент отклонения массы тела от идеальной, альбумин сыворотки крови, абсолютное количество лимфоцитов, уровень общего холестерина. Кроме того, оценивали уровень систолического, диастолического АД до и после процедуры ГД%; показатели, полученные при ультразвуковом исследовании сердца, включая размеры полостей, толщину стенки левого желудочка, фракцию выброса, структурные изменения аорты и клапанов. Также регистрировали применение препаратов железа, эритропоэтина, гемотрансфузий (с расчетом суммарного объема), антигипертензивных препаратов. Для всех динамически изменяющихся показателей анализировали исходный и средний уровень за 1 год от начала исследования.

При статистическом анализе для оценки междугрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, тесты Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. Выживаемость больных рассчитывали по методу Каплана-Мейера, как время от начала проспективного наблюдения до его окончания или до момента смерти больного. Влияние независимых переменных на выживаемость определяли, используя модель пропорциональных рисков Кокса. Параметры, для которых было установлено достоверное влияние на риск дожития при одновариантном анализе, впоследствии были включены в мультивариантную регрессионную модель как независимые переменные. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборок представлены в виде средних величин и стандартных отклонений. Для статистического анализа использовали стандартный пакет программ Statistica for Windows 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение проспективного наблюдения умерло 14 пациентов. Данную группу характеризовали более низкие исходные показатели физического здоровья – снижение способности к выполнению видов

деятельности, связанных с физическими нагрузками (ходьба, подъем по лестнице, поднятие тяжестей), выраженный болевой синдром и существенно

Таблица 1

Показатели качества жизни у выживших и умерших больных при 2,5-летнем проспективном наблюдении ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	Группы больных		Достоверность различий
	Выжившие n=69	Умершие n=14	
PF	64,5±23,5	45,4±28,5	p=0,009
RP	36,6±45,3	14,3±36,3	НД
BP	56,1±29,6	32,7±21,8	p=0,005
GH	38,9±16,0	38,7±16,0	НД
V	52,0±21,0	42,5±21,4	НД
SF	67,±25,6	53,6±37,8	НД
RE	44,4±47,7	42,9±51,4	НД
MH	64,2±17,7	67,4±21,4	НД
HT	3,3±1,2	3,4±1,3	НД
Линейная шкала оценки самочувствия	58,5±19,9	51,8±25,7	НД
Суммарный субъективный показатель физического здоровья	196,5±85,6	130,4±66,4	p=0,008
Суммарный субъективный показатель психического здоровья	227,9±92,5	206,4±97,5	НД

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

более низкие значения суммарного показателя физического здоровья. Кроме того, у умерших больных отмечали тенденцию (не достигающую уровня статистической значимости) к более выраженным ограничениям в повседневной деятельности за счет физического состояния. Как по парциальным показателям психического функционирования, так и по интегральному показателю психического здоровья, а также линейной шкале оценки самочувствия достоверных различий между группами выживших и умерших больных выявлено не было (табл.1).

Физическое функционирование (PF), свобода от боли (BP), а также суммарный показатель физического здоровья при одновариантном анализе были достоверно связаны со снижением риска смерти в течение 30 месяцев вместе с целым рядом клинических параметров. Среди последних с более высоким риском смерти были связаны ацетатный тип ГД, повышение уровня Р и Са-Р производства, уплотнение клапана аорты и перикарда, наличие выпота в его полости, увеличение левого предсердия, сердечная недостаточность, клинически значимая патология дыхательной системы, необходимость в госпитализациях. Положительная динамика гемоглобина, индекса массы тела, увеличение времени процедуры ГД и объема УФ, а также более длительное наблюдение нефрологом в преддиализном периоде снижали риск смерти больных (табл. 2).

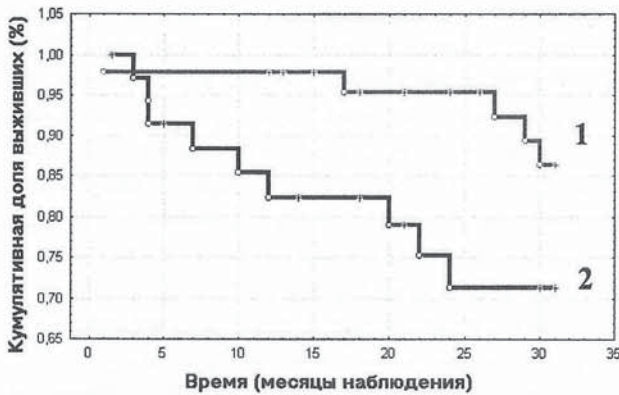
Мультивариантный регрессионный анализ – моделирование пропорциональных рисков дожития показал, что суммарный показатель физического здоровья является одним из независимых предикторов выживаемости. Другими показателями, достоверно влияющими на выживаемость исследуемой группы больных, были – средний объем УФ, диаметр левого предсердия, Са-Р производство. Бикарбонатный ГД также снижал риск смерти больных молодого возраста, однако в окончательной модели этот параметр не достигал выбранного уровня достоверности.

Медиана суммарного показателя физического здоровья для всей группы составила 186 баллов

Таблица 2

Независимые предикторы выживаемости в течение 30 месяцев (модель пропорциональных рисков Кокса)

Переменные	B	SE	Статистика Вальда	p	Exp(B)	95,0% доверительный интервал Exp(B)
Средний объем ультрафильтрации	-1,013	0,315	10,333	0,001	0,363	0,196-0,674
Суммарный субъективный показатель физического здоровья	-0,009	0,004	5,195	0,023	0,991	0,984-0,999
Са-Р производство	0,439	0,214	4,218	0,040	1,551	1,020-2,358
Бикарбонатный ГД в сравнении с ацетатным	-1,505	0,786	3,666	0,056	0,222	0,048-1,036
Левое предсердие	1,184	0,567	4,354	0,037	3,267	1,075-9,930



Выживаемость больных в зависимости от суммарного показателя физического здоровья (1 – группа больных с суммарным показателем физического здоровья >166, 2 – ≤166). $P=0.036$ (logrank-test).

(95% доверительный интервал от 166 до 204). Анализ кривых кумулятивной выживаемости показал, что при уровне суммарного показателя физического здоровья менее 166 баллов (нижней границы доверительного интервала) выживаемость больных достоверно ниже, чем в группе с более высокими значениями этого показателя КЖ (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного проспективного 30-месячного исследования мы обнаружили, что некоторые субъективные показатели КЖ больных молодого возраста на ГД, связанные с удовлетворенностью своим физическим здоровьем, достоверно связаны с выживаемостью. Так, группу умерших в ходе исследования пациентов исходно характеризовали более низкая устойчивость к физическим нагрузкам, большая выраженность болевого синдрома и тенденция к ограничениям в повседневной деятельности из-за плохого физического состояния. Суммарный индекс физического здоровья также был существенно ниже в группе умерших в течение 30 месяцев от начала наблюдения больных. Кроме того, мы обнаружили достоверную и высокозначимую обратную связь между этими показателями и снижением риска смерти при одновариантном анализе. Полученные нами результаты согласуются с данными зарубежных исследователей о том, что самооценка функционального статуса пациента – не только важный показатель качества медицинской помощи, но и фактор, способный влиять на выживаемость больных на ГД [3, 16]. Ранее это было показано как для популяций больных в системе общей медицинской практики, так и для специфической патологии [17–20]. Исследования взаимосвязи субъективной оценки физического здоровья были также выполнены на контингенте больных, получающих лечение ГД. По данным G.R. Parkerson и R.A. Gutman,

высокие показатели физического функционирования предсказывали одногодичную выживаемость [21]. В двухлетнем проспективном исследовании 1000 ГД пациентов в США (средний возраст 58 лет) интегральный показатель физической активности (по опроснику SF-36) также являлся значимым предиктором смертности. Так, больные с суммарным показателем физического здоровья ниже значения медианы умирали в два раза чаще и госпитализировались в полтора раза чаще, чем пациенты с более высокими значениями этого индекса [9]. При росте этого показателя КЖ на каждые 5 баллов двухгодичная выживаемость улучшалась на 10%, что вполне совпадает с полученными нами, на контингенте больных молодого возраста, данными о достоверном снижении риска смерти почти на 1% при увеличении суммарного показателя физического здоровья на 1 балл. Недавно были представлены весьма убедительные данные о значении суммарного показателя физического здоровья (по SF-36) на большом контингенте диализных больных [14]. В этом исследовании, в частности, было показано, что данный показатель обладает прогностической значимостью в отношении выживаемости во всех возрастных группах. Однако наиболее отчетливое влияние более низких исходных показателей суммарного физического здоровья и его отрицательной динамики на риск смерти касалось лиц более молодого возраста (до 55 лет).

В приведенных работах связь показателей КЖ и выживаемости анализировали изолированно от объективных показателей состояния больных, либо с учетом только некоторых из них, выбранных, как правило, произвольно. Представленное нами исследование отличается в этом отношении достаточно широким спектром клинических параметров – кандидатов на роль предикторов прогноза. Мультивариантный регрессионный анализ с одновременным включением в модель этих объективных клинических параметров, наряду с субъективными показателями КЖ, позволил определить, что суммарный показатель физического здоровья является предиктором прогноза, действующим независимо от других факторов – среднего объема УФ, диаметра левого предсердия, Ca-P произведения и типа ГД.

Шкала физического здоровья SF-36, являясь удобной для практического использования, достаточно хорошо коррелирует с объективными показателями физической активности – скоростью ходьбы, временем, необходимым для перехода в вертикальное положение [22]. Однако необходимы дальнейшие исследования, которые позволили бы установить связь между субъективными параметрами физического здоровья и конкретными изменениями объективных показателей соматического статуса диализных больных. По крайней мере на данном этапе можно заключить, что мониторингирование физических показате-

лей КЖ должно быть неотъемлемой частью контроля за больными, получающими ЗПТ. Низкие показатели самооценки физического здоровья должны настораживать и заставлять врача проводить ревизию оценки соматического состояния и своевременную коррекцию терапии.

В ряде работ показано, что психическое функционирование негативно коррелирует с риском госпитализации и смертностью [23], а интегральная оценка психического здоровья отрицательно связана с риском смерти [14,24]. В проведенном исследовании нам не удалось установить статистически значимой связи выживаемости ГД больных молодого возраста с их психическим здоровьем, оценивавшимся по отдельным шкалам опросника SF-36 и при помощи суммарного индекса психического здоровья. Также недостоверны различия по интегральному показателю психического здоровья в группах живых и умерших в процессе проспективного наблюдения пациентов. Полученные данные, возможно, отражают особенности обследованного контингента больных, поскольку в цитируемых работах был исследован преимущественно контингент пациентов более старших возрастных групп. С другой стороны, характер психосоматических взаимоотношений у больных с тяжелой патологией почек носит сложный характер [25, 26]. Психическое здоровье в ситуации витальной угрозы может зависеть не только от тяжести соматического состояния пациента, но и от факторов психологического и социального характера (преморбидные особенности личности, микросоциальное окружение, механизмы психологической защиты, способы совладания с трудностями), которые необходимо учитывать при анализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что суммарный показатель физического здоровья является независимым предиктором выживаемости больных в возрасте до 45 лет на ГД. Снижение данного показателя приводит к увеличению риска смерти. Мониторирование показателей КЖ, относящихся к физическому компоненту самооценки здоровья, может давать ценную скрининговую информацию, дополняющую анализ объективных клинических данных о состоянии больного на ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Mingardi G. Quality of life and end stage renal disease therapeutic programs. DIA-QOL Group. Dialysis quality of life. *Int J Artif Organs* 1998; 21 (11): 741-747.
- Valderrabano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15, [Suppl.3]: 23-28.
- Schatell D, Thompson N, Oberley E. Life Options Patient Opinion Study identifies keys to a long life for dialysis patients. *Nephrol News & Issues* 1999; 13, (4): 24-26.
- Blake C, Codd MB, Cassidy A et al. Physical function, employment and quality of life in end-stage renal disease *J Nephrol* 2000; 13, (2): 142-149.
- Oberley ET, Sadler JH, Alt PS. Renal rehabilitation: obstacles, progress, and prospects for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35, (4) [Suppl.1]: S141-S147.
- Sadler JH. Health promotion for end-stage renal disease patients. *Advanc Renal Replacement Ther* 1998; 5 (4): 275-285.
- Waiser J, Budde K, Schreiber M. et al. The quality of life in end stage renal disease care. *Transplant Int* 1998; 11 [Suppl. 1]: S42-S45.
- 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; 14 [Suppl. 6]: 24-30.
- DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed functional health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (2): 204-212.
- Lopes AA, Bragg J, Young E, et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199-207.
- McClellan WM, Anson C, Birkeli K, et al. Functional status and quality of life: Predictors of early mortality among patients entering treatment for end stage renal disease. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 83-89.
- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54 (1): 245-254.
- Ifudu O, Paul HR, Homel P et al. Predictive value of functional status for mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18:109-116.
- Knight EL, Ofsthun N, Teng M et. al. The association between mental health, physical function, and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1843 -1852.
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston, 1993: 1-22.
- Curtin RB, Lowrie EG, DeOreo PB. Self-reported functional status: an important predictor of health outcomes among end-stage renal disease patients. [Review]. *Advanc Renal Replacement Ther* 1999; 6 (2): 133-140.
- Inouye SK, Peduzzi PN, Robison JT et al. Importance of functional measures in predicting mortality among older hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1187-1193.
- Walter LC, Brand RJ, Counsell SR et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001; 285: 2987-2994.
- Muder RR, Brennen C, Swenson DL et al. Pneumonia in a long-term care facility. A prospective study of outcome. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2365-2370.
- Brezinski D, Stone PH, Muller JE et al. Prognostic significance of the Karnofsky Performance Status score in patients with acute myocardial infarction: Comparison with the left ventricular ejection fraction and the exercise treadmill test performance. The MILIS Study Group. *Am Heart J* 1991; 121: 1374-1381.
- Parkerson GR, Gutman RA. Health-related quality of life predictors of survival and hospital utilization. *Health Care Financing Review* 2000; 21 (3): 171-184.
- Painter P, Carlson L, Carey S et al. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 600-608.
- Valderrabano F, Jofre R, Lopez-Gomez JM. Quality of life in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (3): 443-464.
- Lopes AA, Bragg J, Young E et al. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. *Kidney Int* 2002; 62: 199-207.
- Васильева ИА, Михеева ЮС. Качество жизни больных, получающих лечение хроническим ацетатным гемодиализом. *Нефрология* 2001; 5 (2): 58-63.
- Лебедев БА, Петрова НН, Васильева ИА. Механизмы психологической защиты у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. *Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова* 1991; 91 (5): 58-62.

Поступила в редакцию 17.03.2003 г.

© А.Н.Шишкин, Л.Л.Крохалева, Ж.В.Фади́на, Т.Б.Поте́пун, С.В.Азанчевская, 2003
УДК 616.24-002.5:616.61-003.821

А.Н.Шишкин, Л.Л.Крохалева, Ж.В.Фади́на, Т.Б.Поте́пун, С.В.Азанчевская ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ АМИЛОИДОЗА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

A.N. Shishkin, L.L. Krokhaleva, Zh.V. Fadina, T.B. Potepun, S.V. Azanchevskaya SPECIFIC FEATURES OF RENAL AMYLOIDOSIS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета и отделение фтизиатрии городской туберкулезной больницы N2, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Проведено клинико-морфологическое исследование пациентов с легочным туберкулезом, у которых на фоне туберкулезного процесса развился амилоидоз внутренних органов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Из 315 больных, умерших от туберкулеза за период с 1992 по 2001 год (средний возраст $-47 \pm 5,7$ лет) было выявлено 40 пациентов, у которых на фоне туберкулезного процесса развился амилоидоз внутренних органов (что составляет 12,69% от всех проанализированных случаев). При этом у 35 из них (87,5%) имел место фиброзно-кавернозный, у 2 (5%) - диссеминированный и у 3 (7,5%) - инфильтративный туберкулез легких. У 38 пациентов (95%) наблюдалось бацилловыделение. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Диффузное поражение внутренних органов (печени, почек, селезенки) наблюдалось в 9 случаях (22,5%), изолированное поражение почек - в 31 случае (77,5%). Отмечались корреляции между протеинурией нефротического уровня, степенью атрофии почечных канальцев и интерстициальным фиброзом. Амилоидоз почек при туберкулезе, как правило, протекает с нормальным или сниженным артериальным давлением, а более чем у половины пациентов с изолированной протеинурией и «пустым» мочевым осадком. Развитие хронической почечной недостаточности было редким. В случаях ее возникновения почечная недостаточность была представлена ранними стадиями. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование указывает на достаточно высокую частоту развития амилоидоза при тяжелых формах туберкулеза легких и в достаточно короткие сроки. Причиной смерти во всех случаях являлось следствие активности и прогрессирования основного заболевания.

Ключевые слова: амилоидоз, протеинурия, хроническая почечная недостаточность, туберкулез.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to analyze 315 cases of patients (aged 47 ± 5.7) who died of tuberculosis in the period of 1992-2001. **PATIENTS AND METHODS.** In the total number of cases there were 40 patients found to have amyloidosis of their internal organs which developed against the background of the tuberculosis process (12.69% of all the analyzed cases). Furthermore, 35 patients (87.5%) suffered from fibrosis-cavernous tuberculosis, 2 patients (5%) had disseminated tuberculosis of the lungs and 3 (8.5%) had infiltrative tuberculosis of the lungs. In 38 cases (95%) an elimination of bacilli was observed. **RESULTS.** A diffuse injury of internal organs (liver, kidney, spleen) was registered in 9 cases (22.5%) and isolated injuries of the kidneys took place in 31 cases (77.5%). Amyloidosis of the kidneys in tuberculosis proceeds, as a rule, with normal or reduced arterial pressure, and in more than half of the patient with isolated proteinuria and «empty» urinary deposit. The development of chronic renal failure took place but rarely. In cases of its appearance the liver failure was present in early stages. **CONCLUSION.** A correlation between proteinuria at the nephrotic level, the degree of tubular atrophy and interstitial fibrosis were revealed. In all cases the cause of death was a consequence of activity and progression of the basic disease.

Key words: amyloidosis, proteinuria, chronic renal failure, tuberculosis.

ВВЕДЕНИЕ

Рост заболеваемости и смертности от туберкулеза в настоящее время в России носит характер национального бедствия. На рубеже XX – XXI веков официальный показатель заболеваемости равен 90,7, а показатель смертности – 20,4 на 100 тыс. населения [1,2]. С 1991 года почти в 2 раза увеличился первичный выход на инвалидность, и в настоящее время инвалиды в связи с туберкулезом составляют 26,9% от общего количества состоящих на учете инвалидов. А в 1999 году туберкулез в России стал причиной смерти 29,3 тыс. человек [1,3]. Одной из причин этой сложной ситуации является

снижение эффективности лечения туберкулеза легких у взрослых: прекращение бактериовыделения констатируется лишь у 72,2% больных, а закрытие полости распада – в 61,3% случаев. Объективные и субъективные причины неудовлетворительных результатов лечения многообразны: это и устойчивость микобактерий туберкулеза к химиопрепаратам, наличие ВИЧ-инфекции, частое негативное отношение к лечению, низкий комплаенс этого контингента больных и тесно связанные с перечисленными проблемами алкоголизм и наркомания.

Ежегодно констатируется все большее число хронических больных с фиброзно-кавернозным

туберкулезом. Вместе с тем известно, что эта форма туберкулеза может осложняться амилоидозом внутренних органов. К сожалению, до настоящего времени нет единого мнения о распространенности амилоида у больных туберкулезом легких [4]. По данным Ш.А. Табидзе, в доантибиотический период амилоидоз не был частой находкой и выявлялся у 4-9% больных [5]. Другие авторы указывают на большую частоту развития амилоидоза – до 20% [6,7]. В период широкого использования антибактериальной терапии большинство исследователей указывают на учащение развития амилоидного поражения у больных туберкулезом до 47% [3,8]. В соответствии с данными литературы почки поражаются амилоидом в 82,4 – 92,2 %, селезенка – в 57,6 – 73,6 %, печень – в 37, 4 – 44, 0 %, надпочечники – в 14,5 – 35,7 %, толстая кишка – в 2,1 – 5,6 % [9, 10]. Ряд авторов отмечают влияние на развитие патологии почек у больных туберкулезом такой сопутствующей патологии, как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, алкогольная болезнь [11].

В связи с противоречивыми данными, приведенными в литературе о частоте развития амилоидоза при туберкулезе, отсутствие серьезных исследований по этой проблеме последние 15-20 лет представляло определенный интерес провести изучение течения амилоидоза, развившегося на фоне туберкулезного процесса в современных условиях.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С этой целью нами было проанализировано 315 протоколов вскрытия и соответствующие им истории болезни пациентов городской туберкулезной больницы № 2, умерших от туберкулеза за период с 1992 по 2001 год в возрасте от 22 до 65 лет, средний возраст – $47 \pm 5,7$ лет. Мужчин – 211, женщин – 104. Все больные получали лечение по стандартным схемам. При этом обращалось внимание на давность туберкулезного процесса, форму туберкулеза, наличие бацилловыделения, поражение внутренних органов амилоидозом и нарушение их функции, связанное с амилоидозным процессом. Полученные данные заносились в таблицы и статистически обрабатывались. В части случаев наблюдалось несвоевременное выявление туберкулеза, поэтому судить о давности заболевания не представлялось возможным.

Наличие туберкулеза являлось доказанным данными клинического, рентгенологического, бактериоскопического, культурального и морфологического методов обследования. Поражение внутренних органов амилоидозом предполагалось при клиническом, лабораторном, ультразвуковом об-

следовании и подтверждалось данными аутопсии.

Аутопсийный материал окрашивался конго красным с последующим изучением препаратов в поляризационном микроскопе.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования выявлено 40 пациентов, у которых на фоне туберкулезного процесса развивался амилоидоз внутренних органов (что составляет 12,69% от всех проанализированных случаев). При этом у 35 из них (87,5%) имел место фиброзно-кавернозный, у 2 (5%) – диссеминированный и у 3 (7,5%) – инфильтративный туберкулез легких. У 38 пациентов (95%) наблюдалось бацилловыделение. Больных с давностью течения туберкулеза до 3 лет было 9 (22,5%), от 3 до 5 лет – 12 человек (30,0%), от 5 до 10 лет – 11 (27,5%), свыше 10 лет – 8 (20%).

Диффузное поражение амилоидом внутренних органов (печени, почек, бронхов, толстой кишки, селезенки, надпочечников) наблюдалось в 31 случае (77,5%), в 9 случаях – изолированное поражение почек (22,5%).

Наблюдавшиеся клинико-лабораторные проявления амилоидоза почек при туберкулезе легких приведены в таблице:

Клинические и лабораторные проявления амилоидоза почек при туберкулезе легких

Уровень АД	Повышено	5 чел. (12%)
	Нормальное	14 чел. (35%)
	Понижено	21 чел. (52,5%)
Отечный синдром		14 чел. (35%)
Наличие ХПН	I ст.	5 чел. (12,5%)
	II ст.	6 чел. (15%)
	III ст.	2 чел. (5%)
Потенурия	До 1 г.	7 чел. (17,5%)
	От 1 до 3 года	13 чел. (32,5%)
	Свыше 3 лет	18 чел. (45%)
Наличие мочевого осадка		17 чел. (42,5%)
Гипоальбуминемия		28 чел. (70%)
Бацилловыделение		38 чел. (95%)

Уровень АД был повышен лишь у 5 человек (12,5%), у 14 (35, 0%) уровень АД был нормальным, а у 21 (52,5%) понижен. У 77,5% больных уровень протеинурии превышал 1,0 г в сутки. Мочевой осадок носил «пустой» характер. Гипоальбуминемия была у 28 человек (70,0%). Полный нефротический синдром отмечен у 14 пациентов (35,0%). Хроническая почечная недостаточность (ХПН) наблюдалась у 13 (32,5%). Лишь у 2 человек была терминальная стадия ХПН. Во всех ос-

тальных случаях причиной смерти явилось прогрессирование основного заболевания с развитием тяжелой туберкулезной интоксикации и легочно-сердечной недостаточности.

Морфологическая картина ткани почки характеризовалась отложением амилоидных масс и воспалительными изменениями интерстициальной ткани. Поражение амилоидом клубочков сочеталось с его отложением в канальцах в 46,0% наблюдений. Дистрофические поражения канальцев различной степени выраженности выявлялись у всех пациентов. Значительная атрофия эпителия канальцев определялась у 68,6 % больных; в 86,0% определялись различной величины лимфогистиоцитарные инфильтраты, в 20,9% – отёк интерстиция, в 62,7% случаев наблюдался корковый и 47,7% мозговой интерстициальный склероз. Явления гиалиноза или фиброэластоза артериол отмечены у 68,0 % пациентов; периваскулярный склероз – у 36,5%.

При клинко-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Тубуло-интерстициальные изменения различной степени выраженности определялись во всех случаях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, амилоидоз при туберкулезе чаще всего поражает почки, развивается на фоне открытых вторичных форм туберкулеза легких (преимущественно при фиброзно-кавернозном туберкулезе) у мужчин старше 40 лет. Всегда интересен вопрос о длительности течения основного заболевания до развития амилоидоза. Обращало на себя внимание, что у половины пациентов (52, 5%) давность заболевания была до 5 лет. По-видимому, при активном течении туберкулеза сроки развития амилоида сокращаются. Нефротический синдром у наших больных был не такой уж частой находкой, что несколько отличалось от литературных данных [4,12]. Вместе с тем отмечалось сравнительно частое развитие гипоальбуминемии (70%), которое сочеталось с частотой обнаружения амилоида в печени по данным патологоанатомического исследования (77,5%). Появление нефротического синдрома в большинстве случаев совпадало у наших больных с развитием ХПН, а развитие почечной недостаточности было нехарактерно. Почечная недостаточность была представлена ранними стадиями. Более чем у половины пациентов определялась изолированная протеинурия и «пустой» мочевой осадок. Амилоидоз почек

у больных туберкулезом, как правило, протекал с нормальным или сниженным артериальным давлением, а пониженное артериальное давление позволяет предположить частое амилоидное поражение надпочечников со снижением их функции. Артериальная гипертония при амилоидозе, как правило, – показатель поздних стадий и чаще обнаруживается при развитии выраженной почечной недостаточности [13]. Полученные данные согласуются с имеющимися в литературе наблюдениями за клиническим течением вторичного амилоидоза при других подлежащих заболеваниях [12, 14]. На клиническое течение амилоидоза при туберкулезе может влиять целый комплекс факторов: форма, активность и давность туберкулезного процесса, возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, характер используемой терапии и т.п. Более углубленное изучение действия этих факторов и особенности течения амилоидоза при ремиссии или реконвалесценции от туберкулеза, проблема возможной редукции амилоидного процесса [15], могут являться предметом дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование указывает на достаточно высокую частоту развития амилоидоза при тяжелых формах туберкулеза легких и в достаточно короткие сроки, что безусловно диктует особенности врачебной тактики в этих случаях.

Протеинурия и гипоальбуминемия при сравнительно редком развитии нефротического синдрома, отсутствие гипертензии и выраженной почечной недостаточности являются характерными клинко-лабораторными признаками амилоидоза почек при туберкулезе. Более чем у половины пациентов амилоидоз почек протекает с изолированной протеинурией и «пустым» мочевым осадком. Причиной смерти во всех случаях являлось прогрессирование основного заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шилова МВ. Туберкулез в России в 1999 г. М: Медицина; 2000: 48
2. Перельман МИ. Туберкулез в России. *Consilium medicum* 2001; 3 (12): 564-568
3. Чернов АП, Новожинов ВГ, Белков СА, Попова НС. Сложности диагностики в клиниках внутренних болезней остро прогрессирующих форм туберкулеза. *Тер. арх.* 2002; 11: 43-46
4. Румянцева ММ, Каган ДЕ. Амилоидоз при туберкулезе легких и хронических неспецифических заболеваниях легких в стационаре для взрослых Ленинграда. *Тер. Арх.* 1985; 6: 129-131
5. Табидзе ША. Анализ некоторых клинко-статистических и секционных данных при туберкулезе легких за последние 20 лет. *Проблемы туберкулеза* 1965; 10: 16-19
6. Иванюта ОИ, Панасюк АВ, Суслев ЕИ Частота амило-

идоза внутренних органов по данным био- и аутопсии. *Врачебное дело* 1986; 2: 71-74

7. Мухин НА, Семенкова ЕН, Виноградова ОМ, Соловьева АП. Неспецифические (паратуберкулезные) реакции в практике интерниста. *Клин мед* 1989; 6: 142-146

8. Долгова ИБ, Ариэль ВА. Неспецифические поражения почек у больных туберкулезом легких. *Нефрология* 2002; 2: 28-34

9. Иванюта ОМ, Молотков ВН, Панасюк АВ. Актуальные вопросы патогенеза, клиники и диагностики амилоидоза при фтизиопульмонологической патологии. *Врачебное дело* 1984; 8: 46-50

10. Utz JP, Swensen SJ, Gertz MA. Pulmonary amyloidosis: the Mayo Clinic experience from 1980 to 1993. *Ann Intern Med*. 1996; 124: 407-413

11. Ефремовцева МА, Бычкова ЛВ, Байбулатова СР, Юшкова СР. Ранняя диагностика и особенности неспецифического поражения почек у больных туберкулезом легких. *Клин мед*. 2003; 2: 45-48

12. Dammacco F. Amyloidosis: clinical picture, immunological and biomolecular features, treatment prospects. *Ann Ital Med Int* 1991; 6: 107-116

13. Шишкин АН, Янченко ДЕ. Амилоидоз. *Нефрология* 1998; 3: 35-45

14. Gertz MA, Lace MO, Dispenzieri A. Amyloidosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1999; 13 (6): 1211-1233

15. Шишкин АН, Зусь БА. Случай рассасывания амилоида. *Врачебное дело* 1982; 5: 102-104.

Поступила в редакцию 20.02.2003 г.

© Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, В.В.Пилипенко, Е.А.Субботина, Е.Н.Кошелева, 2003
УДК 616.611-002-036.12:612.14:577.49

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

СУТОЧНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

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

DIURNAL VARIABILITY OF ARTERIAL PRESSURE IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней №2 Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить показатели ритма артериального давления при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 20 больных хроническим гломерулонефритом с сохранной и сниженной функцией почек изучены показатели суточной вариабельности артериального давления. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено преобладание ночного давления над дневным у пациентов с хронической почечной недостаточностью. У пациентов с нормальной функцией почек чаще регистрируются эпизоды спонтанной гипотонии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Особенности вариабельности артериального давления позволили отнести больных хроническим гломерулонефритом с нормальной функцией почек к категории «non-dipper», а пациентов со сниженной функцией к категории «night-piker» наиболее неблагоприятному варианту течения гипертензии.

Ключевые слова: суточная вариабельность, артериальная гипертензия, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the indices of arterial pressure in chronic glomerulonephritis patients with arterial hypertension. **PATIENTS AND METHODS.** The indices of diurnal variability of arterial pressure were studied in 20 chronic glomerulonephritis patients with saved and reduced function of the kidneys. **RESULTS.** The predominance of nocturnal over diurnal pressure was found in patients with chronic renal failure. In patients with the normal renal function the episodes of spontaneous hypotonia were registered more often. **CONCLUSION.** Specific features of variability of arterial pressure allowed to refer chronic glomerulonephritis patients with normal renal function to «non-dipper» category, and the patients with the reduced function - to «night-piker» category which is the most unfavorable variant of the course of hypertension.

Key words: diurnal variability, arterial hypertension, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Частота выявления артериальной гипертензии (АГ) при хронических гломерулонефритах (ХГН) зависит от морфологической формы заболевания и состояния функции почек [1]. Частота АГ при ХГН с сохранной функцией почек колеблется в пределах 30-85% [2]. При мезангиокапиллярном гломерулонефрите частота АГ составляет 85%, при фокально-сегментарном – 65%, при мембранозном – 51%, при мезангиальном пролиферативном – 49%, при Ig A нефропатии – 43%. Наименьшая частота развития АГ при гломерулонефрите с минимальными изменениями – 24-30% [2, 3, 4].

По мере ухудшения функции почек частота АГ увеличивается, достигая своего максимума в терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) – до 90% [3].

Высокий уровень артериального давления (АД), в том числе диастолического, отсутствие его снижения ночью, быстрый и значительный подъем,

чрезмерные колебания в течение суток являются неблагоприятными прогностическими признаками с точки зрения прогрессирования почечного заболевания, развития и прогрессирования ХПН, развития осложнений АГ [5]. Стойкая диастолическая АГ довольно быстро приводит к формированию гипертрофии миокарда левого желудочка и развитию его дисфункции [6, 7, 8]. Сердечная недостаточность особенно часто развивается при тяжелой почечной гипертензии, являясь по частоте второй причиной смерти больных ХГН после ХПН [3].

В этой связи суточное мониторирование АД в нефрологии может оказаться весьма нужным исследованием для оценки тяжести гипертензии и ее суточных колебаний, подбора адекватного гипотензивного лечения, оценки его эффективности или рефрактерности [3].

Цель исследования заключалась в изучении показателей суточного ритма АД при АГ у больных ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 больных (11 мужчин и 9 женщин), страдающих ХГН с АГ. Характеристика обследованных больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Общая характеристика обследованных больных

Общая характеристика больных	Показатели
Средний возраст больных	35,9±3,1 лет
Средняя продолжительность заболевания	7,0±1,7 лет
Продолжительность заболевания:	
до 5 лет	11(55,0%)
5-10 лет	4(20,0%)
более 10 лет	5(25,0%)
Нефротический синдром	3(15,0%)
Мочевой синдром	17(85,0%)
Артериальная гипертензия	20(100%)
Функция почек:	
сохранная	17(85,0%)
сниженная	3(15,0%)
Морфологические варианты гломерулонефрита:	
мезангиопролиферативный	4(20,0%)
мезангиокапиллярный	4(20,0%)

Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей. Исследуемая и контрольная группы статистически не отличались по возрасту ($\chi=0,56$, $p>0,05$) и полу ($\chi=1,28$, $p>0,05$). Для оценки суточного ритма давления использовали следующие расчеты:

1. Определяли среднесуточное, среднедневное и средненочное АД по формулам:

$$\text{АД С ср. сут.} = \text{АД С1} + \text{АД С2} + \text{АД С3} + \dots / n,$$

$$\text{АД Д ср. сут.} = \text{АД Д1} + \text{АД Д2} + \text{АД Д3} + \dots / n,$$

где АД С ср. сут. – среднесуточное систолическое давление, АД Д ср. сут. – среднесуточное диастолическое давление, АД С1 – систолическое давление во время первого измерения, АД С2 – систолическое давление во время второго измерения, АД С3 – систолическое давление во время третьего измерения. АД Д1 – диастолическое давление во время первого измерения, АД Д2 – диастолическое давление во время второго измерения, АД Д3 – диастолическое давление во время третьего измерения, n – количество измерений давления. По аналогичным формулам подсчитывали среднедневное и средненочное давление.

Дневное АД определяли при помощи манометра Короткова ежечасно в промежутке между 7-00 до 22-00, ночное – в промежутке с 22-00 до 7-00. За сутки до проведения измерений АД больным отменяли гипотензивные средства для исключения их влияния на анализируемые показатели.

Нормальными цифрами АД считали: средне-

дневное давление менее 135/85 мм рт. ст, средненочное менее 120/80 мм рт.ст. (Рекомендации экспертов ВОЗ и Международного общества артериальной гипертензии).

2. Определяли среднесуточное, среднедневное и средненочное пульсовое давление как разницу между систолическим и диастолическим АД с последующим подсчетом по представленным формулам. Важность этого показателя определяется худшим прогнозом течения заболевания в особенности при превышении величины данного показателя более 50 мм.рт.ст., что рассматривается с точки зрения прогрессирования течения ХГН, развития дисфункции миокарда левого желудочка, «немой» ишемии миокарда, фибрилляции желудочков [5, 9].

3. Рассчитывали индексы времени гипертензии как процент измерений, во время которых цифры АД превосходили оптимальные значения.

4. Индексы гипотонии определяли как процент измерений, при которых показатели АД были меньше нижней границы нормы. Предельно допустимыми значениями независимо от пола и возраста считали: для дневного времени суток менее 110/70 мм рт.ст., для ночного – менее 90/60 м.рт.ст. [5]. Уменьшение этих показателей обычно является следствием спонтанных или медикаментозно индуцированных эпизодов гипотензии, что может проявляться симптомами стенокардии, «немой» ишемии, признаками «гибернации миокарда» [10].

5. Оценку двухфазного ритма для суточного систолического и диастолического давления проводили с подсчетом суточного индекса. СИс=(АД ср. дн. сис.-АД ср. ноч. сис.) x 100%/ АД ср. дн. сис., где: СИс – суточный индекс для систолического давления, АД ср. дн. сис. – среднедневное систолическое давление, АД ср.ноч. сис. – средненочное систолическое давление [5]. Аналогичным образом считали суточный индекс для диастолического давления.

6. Индекс вариабельности – это случайные и нерегулярные колебания АД в течение суток, которые чаще являются следствием эмоциональных реакций или связаны с определенными физическими нагрузками. Мы подсчитывали эти показатели как стандартное отклонение от среднего значения систолического и диастолического АД, соответственно за сутки, день и ночь. Максимально допустимыми отклонениями считали для систолического АД - 15/15 мм рт.ст. (день/ночь), для диастолического – 14/12 мм рт.ст. (день/ночь) [5]. Вариабельность считали повышенной, если она превышала нормальные показатели на 1 и более раз хотя бы за один промежуток времени.

Статистическую обработку полученного мате-

риала проводили при помощи программы для статистического анализа «Statistica 5.0» с подсчетом критериев χ^2 и t . О наличии статистически достоверных различий между цифровыми показателями судили по уровню $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из табл. 2 следует, что показатели среднесуточного (систолического и диастолического), среднедневного (систолического и диастолического) и средненочного (систолического и диастолического) АД различались у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек, а также у больных и здоровых. Следует отметить, что у пациентов с ХПН величины среднесуточного систолического и диастолического АД были выше, чем у лиц с сохранной функцией почек. В то же время, если в группе больных с нормальной функцией почек наблюдалось снижение средненочного АД в сравнении со среднедневным, то при ХПН наблюдается обратная зависимость – средненочное АД превосходит среднедневное.

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые нормативы для пульсового давления, однако известно, что увеличение данного показателя

сопряжено с ухудшением прогноза у пациентов с АГ вне зависимости от ее генеза. Оказалось, что у больных ХГН показатель среднесуточного пульсового, среднедневного пульсового и средненочного пульсового АД статистически выше, чем в контроле. Если среднедневное пульсовое давление выше у пациентов без ХПН, то средненочное – при наличии признаков почечной недостаточности. Полученные данные могут косвенно свидетельствовать либо о спонтанном понижении диастолического давления, либо о существенном увеличении систолического давления.

Как свидетельствуют полученные данные, индекс систолической и диастолической суточной гипотонии у пациентов с нормальной функцией почек существенно превышает аналогичные показатели в контроле и даже у больных с ХПН.

У пациентов с нормальной функцией почек систолический и диастолический суточные индексы равны 8, что позволяет отнести этих пациентов к «non-dipper», что свидетельствует о злокачественном течении гипертензии с высоким риском развития осложнений. У пациентов с признаками ХПН наблюдается обратная закономерность – оба показателя (для систолического и диастолического дав-

Таблица 2

Показатели вариабельности артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом и у здоровых

Показатели	Пациенты с нормальной функцией почек (n=17)	Пациенты со сниженной функцией почек (n=3)	Здоровые
Среднесуточное систолическое /диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	165,5±11,5# / 105,5±10,5#	180,5±12,5*# / 120,5±10,0*#	130,5±7,5 / 80,5±5,0
Среднедневное систолическое / диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	185,2±7,5# / 125,8±12,8#	170,0±12,5*# / 120,0±7,0*#	125,5±5,0 / 75,0±4,0
Средненочное систолическое / диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	160,5±13,5# / 110,0±18,0#	190,5±15,5*# / 120,5±16,5*#	110,5±10,0 / 70,0±5,5
Среднесуточное пульсовое давление (мм рт.ст.)	59,2±10,6#	60,5±10,5*#	45,5±4,0
Среднедневное пульсовое давление (мм рт.ст.)	60,5±10,0#	55,5±7,0*#	50,0±8,0
Средненочное пульсовое давление	50,0±10,5#	65,0±8,0*#	41,5±5,5
Систолический индекс времени (%)	60,5	70,0	15,0
Диастолический индекс времени (%)	55,0	68,0	13,0
Индекс систолической суточной гипотонии (%)	10,0	5,0	0,2
Индекс диастолической суточной гипотонии (%)	8,0	7,0	0,5
Систолический суточный индекс (%)	8	-10	15
Диастолический суточный индекс (%)	8	-15	14
Индекс вариабельности систолического давления (день/ночь, мм рт.ст.)	18 / 10	20 / 12	14 / 13
Индекс вариабельности диастолического давления (день/ночь, мм рт.ст.)	17 / 10	22 / 11	12 / 10

Примечание: * - различия между аналогичными показателями у больных с нормальной функцией почек и со сниженной статистически достоверны. # - различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

ления) имеют отрицательные значения (давление в ночное время превышает давление днем), что позволяет отнести их к группе «night-piker».

Полученные нами результаты свидетельствуют об увеличении индекса вариабельности в сравнении с группой здоровых лиц, при этом более высокие показатели наблюдаются при ХПН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика среднесуточного, среднего дневного и среднего ночного систолического и диастолического артериального давления. Уровень АД в течение суток у здоровых людей подвержен физиологическим колебаниям, которые формируют циркадный ритм давления. Суточный биоритм характеризуется двумя дневными пиками – с 9-00 до 11-00 и с 18-00 до 19-00. В промежутке между 11-00 и 18-00 находится «плато» относительно стабильного АД. После 19-00 АД начинает постепенно снижаться, достигая своего минимума с 2-00 до 4-00. В предутренние часы наблюдается вновь плавное повышение его до дневного уровня, что связывают с утренним пиком в крови гормонов коры надпочечников [5].

У пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией, в отличие от здоровых ночное снижение АД наблюдается только у 15-20%, у остальных пациентов ночные показатели сравниваются с дневными или даже превосходят их [4].

Характеристика индекса времени гипертензии. На прогрессирование ХГН и ХПН оказывает влияние не только величина АД в абсолютном исчислении, но и продолжительность его повышения в течение суток (индекс времени). Важность этого показателя имеет непосредственное отношение к частоте сердечно-сосудистых осложнений. Фактически данный показатель отражает процент измерений АД, во время которого зарегистрированы цифры АД, превышающие нормальные величины. За предельно нормальную величину в исследованиях принимают 25% как для систолического, так и для диастолического АД [5, 7]. У пациентов с эссенциальной гипертензией данный показатель обычно превышает 50%. В нашем исследовании у здоровых людей эта величина не превосходила 15% для систолического и 13% - для диастолического давления. У больных ХГН мы наблюдали 3-4-кратное превышение данного показателя, что может свидетельствовать о большей продолжительности периода, во время которого АД превышало верхние границы нормы, а следовательно более длительным было неблагоприятное воздействие на жизненно важные органы, в том числе и почки, что безусловно способствует прогрессированию ХГН [11, 12].

Характеристика индекса гипотонии. Индекс систолической (диастолической) суточной гипотонии отражает процент измерений АД в течение суток, во время которых зарегистрированы эпизоды гипотонии: для дневного времени суток менее 110/70 мм рт.ст., для ночного – менее 90/60 мм рт.ст. Данный показатель может свидетельствовать о спонтанных или медикаментозно индуцированных эпизодах гипотонии (передозировка антигипертензивных средств или нерациональное распределение препарата в течение суток) [3, 4, 5].

Характеристика суточного систолического и диастолического индекса. По степени снижения АД ночью (по величине суточного индекса) больных условно подразделяют на 4 категории. У подавляющего большинства здоровых людей и у некоторых пациентов АГ суточный индекс равен 10-20%, что свидетельствует о продолжительном и постепенном спонтанном снижении АД в ночные часы (dipper) [5].

Вторая категория больных с суточным индексом менее 10% (non-dipper) характеризуется недостаточным снижением давления ночью. Такой показатель характерен для больных вазоренальной гипертензией и часто встречается при быстро прогрессирующем течении АГ, первичном альдостеронизме, синдроме Кушинга, классической феохромоцитоме. Если же такие показатели получают на фоне гипотензивной терапии, то это является отражением недостаточного гипотензивного эффекта лечения в ночные часы [2, 5]. Недостаточное или неэффективное снижение давления ночью при условии отсутствия субъективных ощущений у спящего или невозможности контроля АД может приводить к развитию ночных сосудистых катастроф. У пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией с таким вариантом суточного профиля АД, относительный риск смерти по причине сосудистых катастроф составляет 6,2 в сравнении с относительным риском у больных с суточным ритмом dipper [2]. Считается, что существенное повышение АД в ночные часы является плохо контролируемым фактором, оказывающим существенное влияние на прогрессирование почечной патологии.

К третьей категории относят пациентов с чрезмерным снижением АД ночью, при этом суточный индекс составляет более 20% (over-dipper или hyper-dipper) [5]. У таких пациентов обычно наблюдаются гипоперфузионные нарушения сердечного, мозгового и почечного кровообращения, что характеризуется развитием ночных приступов стенокардии, синдрома гибернированного миокарда, внезапной смерти во сне, транзиторными ишемическими (гипоперфузионными) мозговыми атаками.

К четвертой группе относят пациентов со стойкой ночной гипертензией, у которых показатели АД ночью существенно превосходят дневные, а суточный индекс имеет отрицательные значения («night-piker»). Считается, что это наиболее тяжелый с точки зрения эффективности лечения и прогноза контингент больных [5]. Часто встречается при ренопаренхимных гипертензиях [13]. Полагают, что в его основе лежит гиперактивация ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной систем в ночное время [12].

Полученные в ходе исследования показатели свидетельствуют о преобладании давления в ночные часы, что с прогностической точки зрения является наиболее неблагоприятным вариантом в плане развития осложнений АГ, дальнейшего прогрессирования ХПН и особенностей ведения таких больных при проведении программного гемодиализа [12, 13].

Характеристика индекса вариабельности. Высокая вариабельность АД считается характерным признаком для большинства больных АГ вне зависимости от ее генеза. Увеличение индекса вариабельности у больных с эссенциальной гипертензией сопряжено с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений на 60-70% [5]. Увеличение индекса вариабельности является отражением вовлечения в процесс жизненно важных органов (формирование гипертрофии левого желудочка, высокая вероятность внезапной смерти, развитие острого коронарного синдрома, острого нарушения мозгового кровообращения) и ускорения прогрессирования почечного процесса [1, 2, 3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Анализ среднесуточных и пульсовых показателей АД у пациентов с ХПН свидетельствует о неблагоприятном влиянии давления на прогрессирование почечной недостаточности.

2. Существенное увеличение индекса времени гипертензии в сравнении с контролем свидетельствует о более длительном воздействии неконтролируемого давления на почки, что может рассматриваться с позиции прогрессирования ХГН и почечной недостаточности.

3. У пациентов с сохранной функцией почек выявлены более частые эпизоды спонтанной гипотензии, что является фактором риска развития гипоперфузионных нарушений функции жизненно важных органов (сердца, мозга, почек).

4. Больные ХГН без ХПН относятся к категории «non-dipper», тогда как пациенты с ХПН – к категории «night-piker» – прогностически наиболее неблагоприятному варианту течения гипертензии.

5. Увеличение индекса вариабельности давления у больных с почечной недостаточностью свидетельствует о высокой вероятности развития сосудистых катастроф.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дудар І, Величко М, Таран О. Диференційна діагностика і медикаментозне лікування гіпертензивного синдрому обумовленого патологією нирок. *Журнал практ лікаря* 2001; 6: 22-28.
2. Шулуток БІ, Макаренко СБ, Шумилкін ВР. *Гломерулонефрити*. СПб: Ренкор; 2001.
3. *Нефрологія. Руководство для врачей*. Под ред. ИЕ Тареевой. М: Медицина; 2000: 448-453.
4. Несен АА, Денисенко ВП. Оптимізація гіпотензивної терапії вазоренальної гіпертензії. *Укр Тер Журнал* 2002; 2: 9-13.
5. Свищенко ЕП, Безродная ЛВ, Мищенко ЛА, Матова ЕА. Блокаторы рецепторов ангиотензина II в кардиологии. К: Инфо; 2002.
6. Сиренко ЮН, Сыса ЛВ, Радченко АД. Систоліческая і діастоліческая функції лівого шлуночка при його гіпертрофії різного генеза. *Укр Кард Журнал* 2001; 6: 39-42.
7. Свищенко ЕП. Сердечная недостаточность у больных с артериальной гипертензией. *Doctor* 2001; 4: 40-44.
8. Купчинська ОГ, Свищенко ЕП, Сиренко ЮМ та ін. Сучасна діагностика та лікування гіпертрофії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію. *Метод. рек.* 2002: 1-15.
9. Колесник МО, Лапчинська ІІ, Селюк ММ та ін. Кардіоваскулярні розлади у хворих з хронічною нирковою недостатністю: патогенез, діагностика, методи корекції. *Укр Кард Журнал* 2001; 6: 107-111.
10. Ruilope LM, Rodicio JL. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 50-52.
11. Martinez-Maldonado M. Role of hypertension in the progression of chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 63-66.
12. Orth SR, Amann K, Strojek K, Ritz E. Sympathetic overactivity and arterial hypertension in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 67-69.
13. Ridao N, Liino J, Vinuesa SG et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 70-73.

Поступила в редакцию 18.02.2003 г.

© Г.А. Маковецкая, Е.С. Гасилина, О.В. Борисова, 2003
УДК [616.61-002.27-053.2]:611.61-072.72

Г.А. Маковецкая, Е.С. Гасилина, О.В. Борисова

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОРТРЕТ ПОЧКИ ПРИ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

G.A. Makovetskaya, E.S. Gasilina, O.V. Borisova

FUNCTIONAL PORTRAIT OF THE KIDNEY IN CHILDREN WITH TUBULO-INTERSTITIAL LESIONS

Кафедра госпитальной педиатрии Самарского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

Обследовано 186 детей: 74 ребенка с различными формами пиелонефрита (ПН) и 112 больных с тубуло-интерстициальным нефритом (ТИН). Показатели функционального состояния почек у детей оценивались в острый период болезни, в период формирования клинко-лабораторной ремиссии, через 1 год и через 3 года после острого периода. Математическое моделирование состояния почечных функций проводилось методом системного многофакторного анализа (СМА).

У всех пациентов нарушение ренальной функции происходило преимущественно за счет ее канальцевой составляющей, что выражалось в нарушении функции проксимального и дистального канальца (снижение канальцевой реабсорбции, концентрационной способности, показателей ацидо- и аммонийногенеза, повышение суточной протеинурии). Оценка нефросцинтиграмм тубулотропным препаратом MAG-3 подтвердила полученные данные. Нарушений азотовыделительной функции, электролитного состава крови выявлено не было.

СМА подтвердил преимущественное нарушение канальцевых функций, рассчитанные весовые коэффициенты и интегральные показатели отражали тубулярные дисфункции. В остром периоде ПН функциональное состояние почек снижалось за счет нарушения концентрационной способности и функции дистального канальца. У детей с хроническим ПН и ТИН степень нарушения функционального состояния почек увеличивалась при длительно текущем процессе в почечной ткани (воспаление в тубулоинтерстициальной ткани почки, наличие склеротических процессов в канальцах).

Ключевые слова: пиелонефрит, тубуло-интерстициальный нефрит у детей, функция почек, многофакторный анализ.

ABSTRACT

Among 186 examined children there were 74 children with different forms of pyelonephritis (PN) and 112 children with tubulo-interstitial nephritis (TIN). The parameters of the functional condition of the kidneys in children were estimated in the acute period of illness, during the formation of clinico-laboratory remission, in a year and 3 years after the acute period. Mathematical modeling of the kidney function condition was carried out by the method of a systemic multifactorial analysis (SMA). The impairment of the kidney function in all the patients occurred due to its tubular component that manifested itself in the impaired function of the proximal and distal tubule (reduced reabsorption of the tubules and concentration ability, parameters of acido- and ammoniogenesis, increased diurnal proteinuria). The assessment of nephroscintigrams with the tubulotropic preparation MAG-3 has confirmed the data obtained. No impairment of the azoteliminating function and electrolyte structure of blood were revealed. The SMA has confirmed the primary impairment of tubular functions. The designed weight factors and integral parameters reflected a tubular dysfunction. In the acute period of PN the functional condition of the kidney was reduced due to the impaired concentration function and that of the distal tubule. In children with chronic PN and TIN the degree of impairment of the functional condition of the kidneys was higher during the longer process in renal tissues (inflammation in tubulo-interstitial tissue of the kidney, sclerotic processes in the tubules).

Key words: pyelonephritis, tubulo-interstitial nephritis in children, renal function, multifactorial analysis.

ВВЕДЕНИЕ

Микробно-воспалительные и абактериальные заболевания мочевыделительной системы у детей остаются одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем [2, 3, 6, 8, 9]. При средней распространенности данной патологии в детской популяции 18:1000 в Самарской области она достигает 27:1000 [5] и значительно выше среди детей при наличии экзогенных и эндогенных факторов повышенного риска [1].

При обследовании пациента, по-видимому, не

исчезнет необходимость в использовании наряду с новейшими и классическими методами оценки функционального состояния почек. Умелое сочетание широкого круга разнообразных методов при обследовании больного создает предпосылки для более точной постановки диагноза и разработки тактики адекватного лечения. Но в настоящее время недостаточно исследовать отдельные параметры функции почек, целесообразно использовать комплексный подход с применением методов вариационной

Таблица 1

Показатели функционального состояния почек у детей при остром пиелонефрите с исходом в ремиссию (I группа наблюдения)

(* - достоверная разность параметров при уровне значимости $\alpha = 0,05$)

Наименование показателя	Острый период	Период формирования клиничко-лабораторной ремиссии	Через 1 год клиничко-лабораторной ремиссии	Через 3 года клиничко-лабораторной ремиссии
Функциональное состояние дистального отдела канальцев				
Относительная плотность мочи				
max	1016 ± 0,71*	1020 ± 0,94	1021 ± 1,04	1019 ± 0,78
min	1001 ± 0,89	1003 ± 0,94	1002 ± 0,75	1001 ± 0,45
Суточная экскреция титруемых кислот (мкг/сут)	28,9 ± 2,8*	32,7 ± 2,4*	40,2 ± 2,4	39,9 ± 1,08
Суточная экскреция аммония (мкг/сут)	33,8 ± 3,1*	36,9 ± 0,8*	41,7 ± 1,6	42,1 ± 0,9
Суммарная функция почек				
Креатинин (мкмоль/л)	84,96 ± 3,01	92,3 ± 4,9	68,9 ± 3,2	90,6 ± 5,01
Мочевина (ммоль/л)	5,4 ± 0,5	4,7 ± 0,8	5,1 ± 0,4	5,7 ± 0,8
Калий (ммоль/л)	3,9 ± 0,76	4,42 ± 1,1	4,76 ± 0,86	4,98 ± 1,18
Суточная экскреция белка (мг/сут)	0,362 ± 0,023*			
Показатели динамической нефросцинтиграфии				
Tmax (мин)	-	3,97 ± 1,09	3,73 ± 0,33	3,65 ± 0,37
T1/2(мин)	-	6,98 ± 0,88	6,74 ± 0,56	6,92 ± 0,65
Ренальный индекс (у.е.)	-	51,79 ± 0,99	49,95 ± 1,07	50,39 ± 1,13

статистики для создания математических моделей, что важно для диагностики состояния больного на различных этапах наблюдения, определения тактики лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 186 детей в возрасте от 1 года до 15 лет. Мы определили состояние ренальной функции у 74 детей с различными формами пиелонефрита (ПН) и у 112 больных с тубуло-интерстициальным нефритом (ТИН). Выделены следующие группы детей: I – больные, у которых после перенесенного острого ПН сформировалась стойкая клиничко-лабораторная ремиссия (17 детей); II – больные с острым ПН с исходом в хронизацию процесса (21 ребенок). III группу обследованных детей составили пациенты с хроническим ПН (20 детей с рецидивирующим и 16 детей – с латентным течением), IV – больные с ТИН, сформировавшимся после перенесенной ОПН (62 ребенка), V – ТИН другой этиологии – 50 пациентов (у большинства детей был поствирусный, токсико-аллергический, дисметаболический, дисциркуляторный интерстициальный нефрит).

Показатели функционального состояния почек у детей оценивались в острый период болезни, в период формирования клиничко-лабораторной ремиссии, через 1 год и через 3 года после острого периода. С учетом поставленных задач для оценки характера нарушений функции почек нами опреде-

лены следующие группы функциональных методик:

I группа – методы, позволяющие охарактеризовать количественное состояние отдельных функций почек, осуществляемых разными отделами нефрона (состояние клубочкового аппарата определялось по величине скорости клубочковой фильтрации; состояние дистального отдела канальцев почек определялось по способности к осмотическому концентрированию; оценивалась величина протеинурии).

II группа – методы, основанные на исследовании показателей крови, отражающих результат суммарной работы обеих почек (мочевина, креатинин, электролиты – калий, натрий). Всем детям подсчитывались показатели нефросцинтиграфии: T_{max} , $T_{1/2}$, и ренальный индекс (РИ) для каждой почки в отдельности.

Математическое моделирование состояния почечных функций проводилось методом системного многофакторного анализа – СМА [4]. По результатам вычисления строился график, который представлял собой функциональную зависимость интегральных показателей (МВ) от времени, то есть графическое изображение математической модели изучаемых процессов, отражающих их характер, направленность и динамику.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Функциональное состояние почек у детей с острым пиелонефритом в зависимости от исхода заболевания. Динамика основных показателей ренальной

функции у детей I и II групп в процессе формирования ремиссии представлена в табл. 1 и 2.

Острый период заболевания у детей с острым ПН при исходе в полную клинико-лабораторную ремиссию характеризовался нарушением ренальной функции преимущественно за счет ее канальцевой составляющей. Нарушение функции проксимального канальца было умеренно выражено в виде снижения канальцевой реабсорбции до $97,11 \pm 0,94\%$. На высоте воспаления снижалась концентрационная способность (относительная плотность мочи $\max 1016 \pm 0,71$), а также функции дистального канальца, о чем свидетельствовали пониженные показатели ацидо- и аммонирования (до $28,9 \pm 2,8$ мкг/сут и до $33,8 \pm 3,1$ мкг/сут соответственно). В активном периоде болезни отмечалось небольшое повышение суточной протеинурии до 350 мг/сут, которое расценивалось нами как проявление канальцевой дисфункции на высоте воспалительного процесса. Азотовыделительная функция не страдала.

В периоде формирования ремиссии функциональное состояние почек постепенно восстанавливалось. Нормализовались показатели канальцевой реабсорбции ($99,32 \pm 1,01\%$), восстановилась концентрационная способность, исчезла протеинурия. Однако полного восстановления ренальной функции не произошло, сохраняющаяся минимальная активность воспаления поддерживала нарушение ацидо- и аммонирования, экскреция аммиака и титруемых кислот с мочой оставалась сниженной ($32,7 \pm 2,4$ мкг/

сут и $36,9 \pm 0,8$ мкг/сут соответственно), хотя имела тенденцию к повышению.

В течение трех лет наблюдения функциональное состояние почек у детей оставалось сохранным. Полностью восстановилась функция ацидо- и аммонирования, способность почек концентрировать и разводить мочу. Обращает на себя внимание отсутствие протеинурии в 100% случаев, что позволяет думать о завершившемся воспалительном процессе в почках и отсутствии признаков склерозирования. За время динамического наблюдения 9 детям (52,9%) была проведена динамическая нефросцинтиграфия. Оценка нефросцинтиграмм показала, что только у 1 ребенка были выявлены легкие симметричные нарушения накопительно-выделительной функции. В остальных случаях функция почек была оценена как нормальная.

В группе детей, у которых после перенесенного острого ПН сформировался хронический процесс (19 детей – рецидивирующий, 2 ребенка – латентный) изменения ренальной функции имели несколько другие тенденции (см. табл. 2). Нарушения ренальной функции касались в основном канальцевой составляющей, показатели функции клубочков оставались ненарушенными в течение всего периода наблюдения.

В периоде манифестации отмечалось нарушение концентрационной функции, которое быстро восстанавливалось в периоде формирования ремиссии, и оставалось сохранным. Однако состояние дистальных канальцев было нарушенным в течение более

Таблица 2

Показатели функционального состояния почек у детей при остром пиелонефрите с исходом в хронический пиелонефрит (II группа наблюдения)

(* - достоверная разность параметров при уровне значимости $\alpha = 0,05$)

Наименование показателя	Острый период	Период формирования клинико-лабораторной ремиссии	Через 1 год клинико-лабораторной ремиссии	Через 3 года клинико-лабораторной ремиссии
Функциональное состояние дистального отдела канальцев				
Относительная плотность мочи max min	$1017 \pm 0,54^*$ $1002 \pm 0,33$	$1020 \pm 0,89$ $1003 \pm 0,61$	$1019 \pm 0,88$ $1001 \pm 0,81$	$1019 \pm 0,78$ $1001 \pm 0,96$
Суточная экскреция титруемых кислот (мкг/сут)	$24,6 \pm 3,2^*$	$29,4 \pm 1,4^*$	$36,8 \pm 4,1$	$40,2 \pm 2,8$
Суточная экскреция аммония (мкг/сут)	$31,7 \pm 4,0^*$	$33,0 \pm 2,8^*$	$36,6 \pm 2,1$	$40,1 \pm 1,2$
Суммарная функция почек				
Креатинин (мкмоль/л)	$79,08 \pm 2,95$	$87,4 \pm 3,09$	$77,6 \pm 2,5$	$86,2 \pm 4,12$
Мочевина (ммоль/л)	$5,2 \pm 1,05$	$5,1 \pm 0,9$	$4,9 \pm 1,1$	$5,0 \pm 1,6$
Калий крови (ммоль/л)	$3,9 \pm 0,76$	$4,42 \pm 1,1$	$4,76 \pm 0,86$	$4,98 \pm 1,18$
Суточная экскреция белка (мг/сут)	$0,183 \pm 0,044^*$	$0,156 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,011$	$0,104 \pm 0,03$
Показатели динамической нефросцинтиграфии				
Tmax (мин)	-	-	$3,99 \pm 0,48$	$5,06 \pm 1,2$
T1/2(мин)	-	-	$7,81 \pm 0,95$	$7,38 \pm 0,72$
Ренальный индекс (у.е.)	-	-	$50,46 \pm 0,94$	$50,39 \pm 0,76$

Таблица 3

Показатели функционального состояния почек при хроническом пиелонефрите у детей с длительностью заболевания до 5 лет (III группа наблюдения)

(* - достоверная разность параметров при уровне значимости $\alpha = 0,05$)

Наименование показателя	Рецидивирующий ПН		Латентный ПН	
	Острый период	Период клиничко-лабораторной ремиссии	Первое определение	Второе определение
Функциональное состояние дистального отдела канальцев				
Относительная плотность мочи				
max	1016 ± 1,49*	1020 ± 0,89	1020 ± 0,76	1021 ± 1,08
min	1003 ± 1,62	1003 ± 0,61	1001 ± 0,97	1003 ± 0,89
Суточная экскреция титруемых кислот (мкг/сут)	37,6 ± 4,3*	39,4 ± 3,7*	46,8 ± 3,9*	44,2 ± 3,7*
Суточная экскреция аммония (мкг/сут)	33,5 ± 3,0*	42,8 ± 4,1	35,9 ± 3,1*	36,1 ± 2,5
Суммарная функция почек				
Креатинин (мкмоль/л)	86,1 ± 3,2	79,1 ± 2,99	93,7 ± 3,4	92,8 ± 3,72
Мочевина (ммоль/л)	5,1 ± 0,98	4,7 ± 1,4	5,7 ± 2,0	3,9 ± 1,8
Калий крови (ммоль/л)	4,2 ± 0,95	5,4 ± 1,3	4,63 ± 0,78	4,98 ± 0,89
Суточная экскреция белка (мг/сут)	0,156 ± 0,067*	0,094 ± 0,01*	0,08 ± 0,02*	0,1 ± 0,012*
Показатели динамической нефросцинтиграфии				
Tmax (мин)	-	4,9 ± 0,7	-	6,6 ± 0,72
T1/2(мин)	-	7,2 ± 0,5	-	7,81 ± 0,95
Ренальный индекс (у.е.)	-	50,2 ± 1,8	-	49,9 ± 1,54

длительного времени. Так, в периоде формирования ремиссии оставались сниженными титруемая кислотность и аммиак мочи (до $29,4 \pm 1,4$ и $33,0 \pm 2,8$ мкг/сут соответственно), поэтому говорить о восстановлении функции дистального канальца можно весьма условно и предположить сохранение воспалительного процесса в канальцах в периоде ремиссии.

Обращает внимание тот факт, что у большей части детей (72,8%) в периоде ремиссии наблюдалась «мягкая» протеинурия, что свидетельствует о нарушении тубулярных функций. Высказанное предположение подтверждают данные корреляционного анализа, при котором выявлены высокой и средней степени силы взаимосвязь между уровнем суточной протеинурии и показателями, характеризующими канальцевую функцию (r для показателя экскреции титруемых кислот = +0,58; r для показателя экскреции аммиака с мочой = +0,72; r для показателя Tmax динамической нефросцинтиграфии = +0,62).

Функциональное состояние почек у детей с хроническим пиелонефритом. Изменения ренальной функции при хроническом ПН зависели от формы болезни и длительности течения воспалительного процесса. Результаты исследования ренальной функции этих детей представлены в табл. 3. Нарушения функционального состояния почек при хроническом ПН касались канальцевого аппарата. Нарушений азотовыделительной функции, электролитного состава

крови выявлено не было. Обращает на себя внимание отсутствие нарушения концентрационной способности почек при относительно небольшом стаже заболевания. Исключение составляет период обострения при рецидивирующем пиелонефрите, когда происходит нарушение функции канальцев вследствие острого воспаления, отека и метаболических внутриклеточных нарушений в клетках канальцевого эпителия. В отличие от концентрирования мочи функции ацидо- и аммонигенеза были нарушены у большинства больных с хроническим пиелонефритом. Вероятно, степень поражения канальцевого аппарата более значительна, чем кажется на первый взгляд. Нарушение функции дистальных канальцев связано как с постоянно поддерживаемым воспалением, а также с постепенным развитием склеротических процессов в канальцевом аппарате, что было показано ранее. Наличие у детей с хроническим пиелонефритом постоянной минимальной протеинурии во все периоды заболевания позволяет предположить вовлечение и проксимального отдела канальцев.

Полученные данные соответствовали результатам динамической нефросцинтиграфии с тубулотропным препаратом MAG-3, проведенной у всех детей этой группы в периоде ремиссии. У большинства пациентов выявлено умеренное симметричное нарушение накопительно-выделительной функции.

Функциональное состояние почек у детей с пе-

Таблица 4

Показатели функционального состояния почек у детей с тубуло-интерстициальным нефритом (IV и V группы наблюдения)

(* - достоверная разность параметров при уровне значимости $\alpha = 0,05$)

	IV гр.	V гр.	IV гр.	V гр.	IV гр.	V гр.
Наименование показателя	Период формирования клинко-лабораторной ремиссии		Через 1 год		Через 3 года	
Функциональное состояние дистального отдела канальцев						
Относительная плотность мочи						
max	1019±0,84	1021±0,85	1017±0,72	1020±0,78	1016±0,96	1020±0,84
min	1009±0,43	1011±0,28	1006±0,45	1008±0,56	1005±0,63	1006±0,77
Суточная экскреция титруемых кислот (мкг/сут)	39,3±2,3*	42,1±2,5	28,2±1,4*	46,7±3,4*	27,6±2,8	40,1±4,1*
Суточная экскреция аммония (мкг/сут)	37,2±1,6*	44,2±3,4*	36,8±1,5	48,2±3,3*	33,0±2,9	48,6±3,6
Суммарная функция почек						
Креатинин (мкмоль/л)	87,3±2,57	-	73,5±2,1	83,4±3,2*	71,6± 2,3	62,6±2,01
Мочевина (ммоль/л)	5,7±0,23*	-	5,2±0,1	4,9±0,24	5,4±0,1	4,2±0,18
Калий (ммоль/л)	4,5±0,09	-	4,42±0,1	4,65±0,12	4,34±0,1	4,2±0,06
Суточная экскреция белка (мг/сут)	0,23±0,02*	-	0,12±0,01*	0,10±0,05*	0,14±0,02*	0,11±0,02*
Показатели динамической нефросцинтиграфии						
Tmax (мин)	-	-	7,2±0,6	4,2±0,4	7,4±0,4	4,4±1,0
T1/2(мин)	-	-	15,7±0,8	9,0±0,8	12,3±0,8	7,5±1,2
Ренальный индекс (у.е.)	-	-	48,4±1,3	49,5±1,3	54,5±2,2	47,3±1,1

ренесенным ТИН. У детей со сформировавшимся ТИН после перенесенной ОПН сохраняются и нарастают нарушения функционального состояния почек по мере увеличения срока наблюдения. Учитывая патогенез заболевания, можно предположить, что страдают все составляющие функции почек. Концентрационная способность почек через 1 год была снижена у 43% обследуемых – относительная плотность мочи ниже 1018. При 3-летнем катамнезе способность почек к концентрации и разведению нарушена у 92% детей, тенденция к никтурии отмечалась у 5 пациентов. Состояние функции дистальных канальцев также ухудшалось при увеличении срока наблюдения, показатели ацидоаммониегенеза были пониженными (табл. 4). Канальцевая реабсорбция имела тенденцию к снижению через 3 года после острой стадии. Клубочковая функция менее страдала по сравнению с канальцевой: показатели клубочковой фильтрации через 1 год составили $61,2 \pm 3,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$, через 3 года – $50,2 \pm 4,2$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$. По результатам динамической сцинтиграфии почек с МАГ-3 выявлено симметричное умеренное и выраженное нарушение накопительно-выделительной функции с обеих сторон за счет фаз секреции и экскреции.

Проведенный корреляционный анализ подтвердил выраженные нарушения тубулярного аппарата почек. Выявлена высокая и средняя степень взаимосвязи между уровнем суточной протеинурии и показателями, характеризующими канальцевую функцию (r для показателя максимального удельного веса мочи = +0,68; r для показателя экскреции титруемых кислот = +0,65; r для показателя экскреции аммиака с мочой = +0,87; r для показателя Tmax динамической нефросцинтиграфии = +0,91). Таким образом, можно сделать вывод, что протеинурия у большинства детей имела канальцевое происхождение.

Признаки тубулярной недостаточности – снижение осмотического концентрирования, ацидоаммониегенеза, секреторной функции эпителия проксимальных канальцев, реабсорбционной способности в проксимальном отделе нефрона – у детей с ТИН после перенесенной ОПН нарастают с течением времени. Постоянная слабо выраженная протеинурия свидетельствует о склерозировании почечной ткани.

У детей V группы также выявлено нарушение канальцевой функции почек, но в меньшей степени выраженности. Нарушение концентрационной способности было выявлено у пациентов с цирку-

**Значения интегральных показателей (МВ)
функционального состояния почек при пиелонефрите
и тубуло-интерстициальном нефрите у детей**

Нозологическая форма, стадия процесса	Острый период, обострение	Через 1 год	Через 3 года
Острый ПН, полная клинико-лабораторная ремиссия	-0,029	0,00	0,00
Острый ПН, хронизация процесса	-0,013	0,00	-0,007
Хронический ПН, рецидивирующий	-0,012	-0,018	-0,037
Хронический ПН, латентный	-0,05	-0,08	-0,074
ТИН после ОПН	-0,142	-0,066	-0,094
ТИН другой этиологии	-0,020	-0,042	-0,028

ляторным интерстициальным нефритом, ТИН на фоне почечного дизэмбриогенеза. Разница между максимальной и минимальной относительной плотностью мочи составила 12 – 15 единиц, что говорит о сохранной способности почек к концентрированию и разведению. Показатели аммониацидогенеза не были снижены как при исследовании через 1 год, так и через 3 года. Спустя 3 года не отмечалось нарушения функции реабсорбции – она составила в среднем $98,9 \pm 0,04\%$. Скорость клубочковой фильтрации при 3-летнем периоде изучения составила $67,4 \pm 4,5$ мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$. Азотовыделительная функция почек была сохранена.

Моделирование ренальной функции методом системного многофакторного анализа. С целью более полного представления о состоянии ренальной функции мы провели ее оценку с помощью системного многофакторного анализа. Результаты анализа представлены в табл. 5 и на рисунке. У детей с острым ПН из рассчитанных весовых коэффициентов наиболее значимыми в нарушении ренальной функции были показатели ацидо- и аммониагенеза (весовые коэффициенты $r = 148 - 290$), суточная протеинурия (весовые коэффициенты $r = 301 - 396$), а также пока-

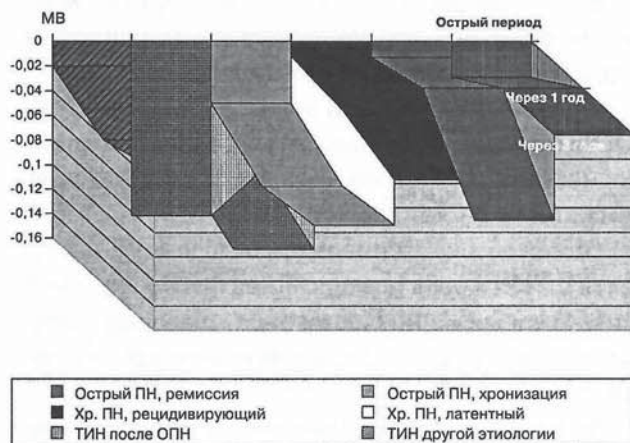


Рисунок. Графическое изображение многофакторных моделей функционального состояния почек при тубуло-интерстициальных поражениях у детей.

затель максимального времени динамической нефросцинтиграфии (весовые коэффициенты $r = 473 - 497$). Оценивая результаты системного многофакторного анализа, можно предположить, что ренальная функция меняется по-разному в зависимости от исхода заболевания. В целом тенденция такова, что в остром периоде функциональное состояние почек снижается за счет нарушения концентрационной способности и функции дистального канальца. В основе выявленных нарушений ле-

жат воспалительные изменения тубуло-интерстициальной ткани, токсическое действие возбудителя. В периоде формирования ремиссии происходит увеличение ренальной функции. Почка функционирует интенсивнее, чем в условиях нормы, что, по всей видимости, носит компенсаторный характер. При различных исходах острого ПН сохраняется описанная тенденция, но при выздоровлении разброс признака более выражен, почка реагирует на воспаление более ярко. При переходе в хроническое течение значение интегральных показателей меняется меньше, почка более интактна. Обращает внимание нормализация ренальной функции через год после начала заболевания в обеих клинических группах. В последующем у детей с выздоровлением функциональное состояние почек остается нормальным, у детей же с переходом в хроническую форму наблюдается незначительное снижение за счет сохранения воспалительного процесса.

Результаты системного многофакторного анализа ренальной функции у детей с хроническим ПН показывают, что степень нарушения функционального состояния почек увеличивается при длительно текущем воспалительном процессе в почечной ткани. У детей с рецидивирующим ПН при стаже заболевания более 5 лет снижение интегральных показателей ренальной функции (в периоде обострения) – более выражено ($МВ = -0,037$ и $МВ = -0,012$ соответственно). В периоде ремиссии функция почек остается сниженной в большей степени у детей с длительно текущим пиелонефритом ($МВ = -0,037$ и $МВ = -0,007$ соответственно). При латентном течении заболевания сохраняется подобная тенденция, когда дети с длительно текущим заболеванием имеют более низкие интегральные показатели ренальной функции. Из рассчитанных весовых коэффициентов наиболее значимыми в нарушении ренальной функции были показатели ацидо- и аммониагенеза (весовые коэффициенты $r = 275 - 516$), суточная протеинурия (весовые коэффициенты $r = 291 - 416$), а также по-

казатель максимального времени динамической нефросцинтиграфии (весовые коэффициенты $r = 311 - 490$).

У детей с ТИН после перенесенной ОПН, по данным математического моделирования, в остром периоде функциональное состояние почек нарушено за счет всех составляющих ренальной функции, поэтому отмечено наиболее выраженное снижение функции почек ($MB = -0,142$), рассчитанные весовые коэффициенты отражают имеющиеся канальцевые и клубочковые нарушения. В восстановительном периоде функции почек увеличиваются по сравнению с острым периодом ($MB = -0,066$), но с течением времени снижаются ($MB = -0,094$) за счет развивающихся склеротических процессов. Из рассчитанных весовых коэффициентов наиболее значимыми оказались показатели канальцевых функций почек: канальцевая реабсорбция (весовые коэффициенты $r = 340 - 480$), суточная протеинурия (весовые коэффициенты $r = 230 - 550$), ацидоаммониегенез (весовые коэффициенты $r = 355 - 620$), показатель максимального времени динамической нефросцинтиграфии (весовые коэффициенты $r = 430 - 490$). При этом показатели сохраняли свое главенствующее значение на протяжении всех периодов наблюдения.

У детей с ТИН ренальные функции оставались сниженными на всех этапах наблюдения ($MB1 = -0,020$; $MB2 = -0,042$; $MB3 = -0,028$). Весовые коэффициенты отражают нарушения канальцевых функций: суточная протеинурия (весовые коэффициенты $r = 140 - 480$), ацидоаммониегенез (весовые коэффициенты $r = 260 - 430$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ функционального состояния почек у детей с различными формами заболевания показал, что независимо от течения заболевания ПН и ТИН сопровождаются нарушением ренальной функции (преимущественно ее канальцевой составляющей) различной степени выраженности. Нарушение функционального состояния почек в условиях острого воспаления имеет двоякое значение. С одной стороны можно прогнозировать исход по изменению ренальной функции. Судя по всему, у ряда детей имеется первичный дефект тубулярной системы, который обуславливает стертую реакцию на воспаление функционального состояния при исходе в хронический ПН. Это предположение соответствует современным воззрениям на ПН (особенно на дизметаболический), как на полигенно наследуемое заболевание с предполагаемым первичным дефектом тубуло-интерстициальной ткани [7]. В то же время нельзя отрицать патогенети-

ческое значение функциональных нарушений в поддержании хронического воспаления. Нарушения ренальной функции у детей с хроническим ПН обусловлено постоянно поддерживающимся воспалением в тубуло-интерстициальной ткани почки и наличием склеротических процессов в канальцах, последнее имеет место и в патогенезе ТИН. Велика вероятность и наличия первичного дефекта канальцевого аппарата у детей с дизметаболическими изменениями. Хотя выявленные нарушения функционального состояния почек не приводят к нарушениям гомеостаза, сами по себе они способны внести вклад в хронизацию процесса. У детей с хроническим ПН и ТИН в периоде ремиссии наблюдалась протеинурия, что свидетельствует о нарушении тубулярных функций. Степень выраженности нарушений функции дистального (ацидо- и аммониегенез) и проксимального (протеинурия) канальцев не зависела от стажа болезни. В то же время анализ нефросцинтиграмм показал более выраженные нарушения канальцевой функции у детей с большим стажем заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексная оценка функции почек с применением многофакторного анализа позволяет прогнозировать исходы заболевания, определять тактику лечения для профилактики развития хронизации процесса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вялкова А.А., Перепелкина Н.Ю. Детская нефрологическая заболеваемость и инвалидность по данным официальной статистики // Материалы II Всероссийского конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии». – М. – 2002. – С. 128 – 129.
2. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №1. – С. 24 – 29.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П. Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Пособие для врачей. – М. – 2000. – 32с.
4. Углов Б. А., Котельников Г. П., Углова М. В. Основы статистического анализа и математического моделирования в медико-биологических исследованиях. – Самара. – 1994. – 70 с.
5. Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Линева О.И. Пиелонефрит и репродуктивная система (у девочек, девушек, женщин). – Самара. – 2002. – 112с.
6. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. С.-Петербург.- Сотис.- 1997.- 718с.
7. Юрьева Э.А., Ананенко А.А., Алексеева Н.В. Важнейшие итоги и перспективы исследований в области клинической биохимии детского возраста // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1998. – №1. – С. 66 – 69.
8. Cottell W.R. Infection of the kidney and urinari tract. – Oxford, New York, Tokyo. – 1999. – P. 49 – 60.
9. Sreenorsimpp S., Hellerstein S. Urinary tract infections per se do not cause end-stage kidney disease // Pediatr. Nephrol. – 1998. – Vol. 12. – P. 210 – 213.

Поступила в редакцию 27.12.2002 г.

© Ю.А. Сычева, А.И. Кирсанов, 2003
УДК [616.12-005.4+616.12-005.3]:616.61-08

Ю.А. Сычева, А.И. Кирсанов

НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПЕРИНДОПРИЛОМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Yu.A. Sycheva, A.I. Kirsanov

IMPAIRMENT OF THE RENAL FUNCTION AND ITS CORRECTION WITH PERINDOPRIL IN ISCHEMIC HEART DISEASE PATIENTS WITH HEART FAILURE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучение почечной гемодинамики и натрийуреза у больных с ИБС при сердечной недостаточности I и II функционального класса (СН I и II ФК по NYHA) на фоне лечения одним из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – периндоприлом (престариумом). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 60 больных (средний возраст $58,75 \pm 1,75$): из них 20 больных с СН I ФК (1-я группа), 20 больных СН II ФК (2-я группа) и 20 больных без СН (контрольная группа). Больные 1-й и 2-й группы на фоне базисной терапии получали периндоприл 4 мг/сутки в течение 6 месяцев, были обследованы дважды – до начала и после окончания лечения периндоприлом. Больные контрольной группы обследованы однократно на фоне базисной терапии. Показатели почечной гемодинамики: эффективный почечный плазмоток (ЭПП), эффективный почечный кровоток (ЭПК), почечное сосудистое сопротивление (ПСС) оценивали по клиренсу гиппурана¹³¹I. Реабсорбцию натрия в проксимальных отделах почечных канальцев определяли по клиренсу экзогенного лития (Cl Li). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных 1-й и 2-й группы до приема периндоприла ЭПК и ЭПП были достоверно ниже, а ПСС достоверно выше, чем в контрольной группе. Показатели Cl Li у этих больных достоверно были ниже, чем у больных контрольной группы, однако при этом несколько снижался натрийурез. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** После 6-месячного приема периндоприла повышались ЭПП, ЭПК и снижалось ПСС (достоверно при СН II ФК), достоверно повышался Cl Li и повышался натрийурез и диурез, что свидетельствует об улучшении почечной гемодинамики выделительной функции почек.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ИАПФ, почечная гемодинамика, натрийурез.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study renal hemodynamics and natriuresis in ischemic heart disease patients with the I and II functional class (I FC and II FC) heart failure against the background of treatment with one of inhibitors of angiotensin converting enzyme (IACE) - Perindopril (Prestarium). **PATIENTS AND METHODS.** The investigation of 60 patients (average age 58.75 ± 1.75) included 20 patients with I FC heart failure (first group), 20 patients with II FC heart failure (second group) and 20 patients without heart failure (control group). Patients of the first and second groups were given Perindopril (4 mg/daily) during 6 months against the background of basis therapy and were examined twice before and after treatment with Perindopril. Patients of the control group were examined once against the background of basis therapy. The indices of renal hemodynamics such as effective renal plasma flow (ERPF), effective renal blood flow (ERBF) and renal vascular resistance (RVR) were estimated by Hippuran I-131 clearance. Sodium reabsorption in proximal portions of the renal tubules was determined by exogenous lithium clearance (Cl Li). **RESULTS.** ERPF and ERBF were reliably lower in patients of the 1st and 2nd groups before taking Perindopril, and RVR was reliably higher than in the control group. Indices of Cl Li in these patients were reliably lower than in the control group patients, natriuresis being somewhat lower. **CONCLUSION.** After 6 months of taking Perindopril ERPF and ERBF were higher and RVR lower (reliably at II FC HF), Cl Li reliably elevated as well as natriuresis and diuresis that suggests improvement of the renal hemodynamics of the eliminating function of the kidneys.

Key words: heart failure, IACE, renal hemodynamics, natriuresis.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сердечной недостаточности (СН) на фоне ишемической болезни сердца в настоящее время остается весьма актуальной, что обусловлено широким распространением СН и преждевременной гибелью больных при этом синдроме [1,2].

В патогенезе СН важную роль играет активация ренин-ангиотензин II – альдостероновой системы (РААС), что ведет к венозной и артериальной вазоконстрикции, задержке воды и натрия, увеличению объема циркулирующей крови, возрастанию

пред- и постнагрузки на левый желудочек [3,4].

В связи с этим в последнее десятилетие при лечении больных с СН все более широкое применение находят лекарственные средства, ингибирующие ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) и снижающие образование ангиотензина II [5-7]. Ингибиторы АПФ блокируют активность одного из ключевых ферментов РААС – ангиотензинпревращающего, который способствует превращению неактивного ангиотензина I в высокоактивный ангиотензин II [8-10]. В литературе мало сведений о влиянии ИАПФ на функциональное состояние почек, что побудило нас к изучению влияния ИАПФ на почечную гемодинамику и выделительную функцию почек у больных ИБС и СН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 60 больных мужчин с ИБС в возрасте 39 – 75 лет (средний возраст 52 года), из них с признаками СН I ФК – 20 человек (1-я группа), 20 больных с СН II ФК (2-я группа) по классификации NYHA и 20 больных ИБС без СН, которые составили контрольную группу. В исследование не включались больные с текущим острым инфарктом миокарда, перикардитом, миокардитом, ревматическими пороками сердца, кардиомиопатиями и пациенты без патологии почек. Наблюдение и обследование больных проводилось в клинике факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. У больных 1-й и 2-й группы стенокардия напряжения I-II функционального класса имела у 24 человек, стенокардия напряжения III ФК наблюдалась у 16 человек, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе установлен у 32 больных. Контрольную группу составили больные с ИБС, стенокардией напряжения I-III ФК без проявлений СН.

Все больные с СН I и II ФК обследовались дважды: до и после 6-месячного курса лечения периндоприлом (престариум, фирмы Servier). Периндоприл-ИАПФ пролонгированного действия, дипептид, не содержащий сульфгидрильную группу. Лечение проводили открытым рандомизированным способом, без назначения плацебо. Разовая доза составила 2-4 мг и равнялась суточной. Больные получали периндоприл на фоне ранее применявшейся базисной терапии нитратами, сердечными гликозидами без использования диуретиков. Больные

контрольной группы обследовались однократно на фоне базисной терапии.

Почечную гемодинамику: эффективный почечный плазмоток (ЭПП), эффективный почечный кровоток (ЭПК), почечное сосудистое сопротивление (ПСС) определяли радиоиммунным методом по клиренсу гиппурана ^{131}I . Определение содержания натрия и калия в плазме крови и в моче проводилось методом селективной ионометрии. Скорость клубочковой фильтрации определяли по клиренсу эндогенного креатинина, об уровне реабсорбции натрия в проксимальных канальцах судили по клиренсу экзогенного лития (Cl Li).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у больных с СН I и II ФК до приема периндоприла эффективный почечный плазмоток (ЭПП) и эффективный почечный кровоток (ЭПК) были достоверно ниже, а почечное сосудистое сопротивление (ПСС) достоверно выше, чем в контрольной группе (табл. 1).

По мере нарастания тяжести СН, снижения ЭПП, ЭПК и увеличения ПСС отмечалось прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации. Но только у больных с СН II ФК этот показатель был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Реабсорбция натрия в проксимальных отделах почечных канальцев определялась по показателям клиренса экзогенного лития (Cl Li). У больных контрольной группы Cl Li был достоверно выше, чем у больных с СН I и II ФК. Причем у больных с СН II ФК значение этого показателя было достоверно ниже по сравнению с группой больных с СН I ФК. Клиренс экзогенного лития – величина обратная реабсорбции натрия в проксимальных отделах почечных канальцев, поэтому можно считать верифицированным повышение реабсорбции натрия в

Таблица 1
Показатели почечной гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации у больных с ИБС без СН и с СН I и II ФК до лечения периндоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Группа обследованных n	ИБС без СН 20	СН I 20	СН II 20
ЭПП (мл/мин)	592.78±29.21	353.70±69.60 **	277.28±22.13 **
ЭПК (мл/мин)	1031.08±47.81	485.75±33.84 **	463.88±33.85 **
ПСС (дин * с / см 5)	7464.83±434.60	15777.37±360.47 **	20106.73±2061.76 **
СКФ (мл/мин)	85.35±8.32	77.59±2.78	72.86±5.98*

** – достоверность отличия от показателей в контрольной группе при $p < 0.01$.

* – достоверность отличия от показателя в контрольной группе при $p < 0.05$.

Таблица 2
Клиренс лития, суточный натрийурез и диурез у больных с ИБС без СН и у больных с СН I и II ФК до лечения периндоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Группа обследованных	ИБС без СН	СН I	СН II
n	20	20	20
Клиренс лития (мл/мин)	18,08±5,38	7,56±2,28**	1,45±0,20**
Суточный натрийурез (г / сут)	6.6±0.4	4.6±0.3 *	5.8±0.5
Суточный диурез (мл)	1757.89±88.51	1810.53±106.69	1541.50±114.57

** – достоверность отличия от показателей в контрольной группе при $p < 0.01$. * – достоверность отличия от показателя в контрольной группе при $p < 0.05$.

проксимальных отделах нефронов у обследованных нами больных с СН. Показатели суточного натрийуреза и суточного диуреза изменялись при СН I и II ФК менее четко, чем клиренс лития (табл. 2), что, возможно, связано, как с предшествующей задержкой натрия и воды у этих больных, так и с повышенным потреблением больными указанных ингредиентов с пищей.

После исходного обследования всем больным с СН I и II ФК назначался периндоприл в дозе 2-4 мг/сутки (ступенчато) на протяжении 6 месяцев, в сочетании с базисной терапией ИБС. В схему лечения не включались мочегонные препараты.

Терапия периндоприлом привела к отчетливому клиническому улучшению состояния больных. Увеличилась переносимость физических нагрузок у 20% больных с СН I ФК и у 30% больных с СН II ФК. Уменьшилась одышка при физической нагрузке у 30% пациентов 1-й группы и у 30% больных 2-й группы. Частота приступов стенокардии напряжения уменьшилась у 7 больных с СН I ФК и у 11 больных с СН II ФК. У 6 пациентов с ИБС СН II ФК функциональный класс стал I-м. По дан-

ным эхокардиографии фракция выброса увеличилась у больных с СН I ФК с 53.21 ± 1.91 % до 59.67 ± 4.70% и больных II ФК – с 40.18 ± 4.54% до 50.90 ± 4.31%.

После 6-месячного курса терапии ИАПФ проводилось повторное обследование больных. На фоне лечения периндоприлом ЭПП, ЭПК повышаются, ПСС снижается и возрастает СКФ, однако достоверные изменения этих показателей наблюдались только у больных с СН II ФК (табл. 3).

При лечении ИАПФ у больных с СН I и II ФК наблюдалось достоверное повышение показателя Cl_{Li} , что позволяет говорить о достоверном снижении проксимальной реабсорбции натрия у этих больных (табл. 4). Необходимо отметить, что показатели Cl_{Li} у

больных с СН после терапии достигали уровня Cl_{Li} у больных с ИБС без проявлений СН. Снижение реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефрона привело к закономерному повышению суточного натрийуреза как при СН I ФК, так и при II ФК. При лечении периндоприлом у больных с СН наблюдалось недостоверное повышение суточного диуреза.

Содержание натрия и калия в плазме крови у больных с СН I-II ФК до и после лечения ингибитором АПФ достоверно не изменялось и практически не отличалось как у больных контрольной группы, так и у здоровых лиц.

ОБСУЖДЕНИЕ

При СН в результате уменьшения насосной функции миокарда происходит снижение давления перфузии в почках и ухудшение почечной гемодинамики [13,14]. Эти сведения получили подтверждение в ходе настоящего исследования: у всех больных с начальными признаками СН выявлены изменения почечной гемодинамики – снижение почечного кровотока и плазмотока и повышение по-

Таблица 3

Показатели почечной гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации у больных с СН I и II ФК до и после лечения периндоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Группа обследованных	СН I ФК		СН II ФК		ИБС без СН
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
n	20	20	20	20	20
ЭПП (мл/мин)	353.70±69.60	371.68±35.02	277.28±22.13	376.79±43.21 **	592,787±29,21
ЭПК (мл/мин)	485.7±33.84	521.50±57.40	463.88±33.85	637.58±69.65 **	1031,08±47,81
ПСС (дин*с/см ⁵)	15777.37±1360.47	15.310.94±2599.22	20106.73±2061.76	15758.42±2112.57 **	7464,83±434,60
СКФ (мл/мин)	77.59±2.78	78.09±5.33	72.86±5.98	78.87±8.40**	85,35±8,32

* – достоверность $p < 0,05$. ** – достоверность $p < 0,01$.

Таблица 4

Средние значения клиренса лития, суточного натрийуреза и диуреза у больных с СН I и II ФК до и после лечения периндоприлом ($\bar{X} \pm m$)

Группа Обследованных	СН I ФК		СН II ФК		ИБС без СН
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
N	20	20	20	20	20
Клиренс лития (мл/мин)	7,56 $\pm$ 2,28	20,23 $\pm$ 3,65	1,45 $\pm$ 0,2	15,98 $\pm$ 3,79	18,08 $\pm$ 5,38
Суточный натрийурез (г/сут)	4,6 $\pm$ 0,3	5,8 $\pm$ 0,7*	5,8 $\pm$ 0,5	6,2 $\pm$ 0,9*	6,6 $\pm$ 0,4
Суточный диурез (мл)	1810,53 $\pm$ 106,69	1974,44 $\pm$ 158,20	1541,50 $\pm$ 114,57	1710,00 $\pm$ 182,62	1757,89 $\pm$ 88,51

* – достоверность $p < 0, 05$.

ческого сосудистого сопротивления. В работе изучалось влияние периндоприла на почечную гемодинамику. Установлено, что на фоне терапии ИАПФ у больных с СН I-II ФК в целом показатели ЭПП, ЭПК повышаются, но достоверно они изменялись только у больных с СН II ФК, когда более значимым было снижение показателя исходно.

По данным значительного количества исследователей, улучшение почечного плазматочного на фоне лечения ИАПФ связано не только с увеличением сердечного выброса, но и со снижением почечного сопротивления сосудов [15,16]. В настоящей работе было выявлено снижение ПСС у больных с СН различных функциональных классов на фоне приема периндоприла в течение 6 месяцев по сравнению с исходными данными. Таким образом, результаты работы подтвердили полученные ранее данные о положительном влиянии ИАПФ на функцию почек, выявили четкий положительный эффект на фоне приема пролонгированного ИАПФ – периндоприла.

В настоящей работе определялась СКФ у больных с ИБС без СН и с СН различных функциональных классов до и после лечения периндоприлом. Степень снижения скорости клубочковой фильтрации соответствует нарастанию функционального класса СН: при I ФК – незначительно, при II – достоверно. Отсутствие достоверных изменений СКФ у больных с СН I ФК объясняется включением на ранних стадиях СН внутрисердечных компенсаторных механизмов, стабилизирующих фильтрацию [13,17]. Ангиотензины – основные медиаторы почечной вазоконстрикции, оказывают сильное констрикторное действие не только на афферентные, но и на эфферентные артериолы и тем самым поддерживают давление, необходимое для гломерулярной фильтрации.

По мере нарастания тяжести СН полезный эффект переходит в неблагоприятный, прогрессирующее уменьшение сердечного выброса на фоне артериальной вазоконстрикции приводит к уменьшению почечного кровотока [4]. При лечении пе-

риндоприлом СКФ существенно не изменялась у больных с СН I ФК. Учитывая, что СКФ была достоверно ниже у больных с СН II ФК, и у этих же больных на фоне терапии периндоприлом наблюдалось ее достоверное повышение, можно предположить, что изменения СКФ на фоне терапии периндоприлом у больных с СН зависят от исходного ее уровня до лечения.

Помимо изменений почечной гемодинамики мы оценивали транспорт натрия в проксимальных канальцах нефронов. У больных СН реабсорбция натрия в проксимальных почечных канальцах была повышена по сравнению с контрольной группой, причем повышение этого показателя было более значимым у больных с выраженной стадией СН. Возможно, это связано с уменьшением СКФ, наблюдаемой у этих больных. Таким образом, реабсорбция натрия может быть одним из ранних признаков развития СН и этот показатель можно использовать, как дополнительный критерий тяжести СН. Важной представляется полученная в работе динамика реабсорбции натрия в проксимальных отделах нефронов на фоне терапии периндоприлом. Установлено достоверное снижение реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах у больных с СН на фоне терапии периндоприлом, причем эти показатели у больных с СН после 6-месячного курса терапии практически достигали средних значений реабсорбции натрия в проксимальных канальцах у больных с ИБС без СН.

Натрийурез достоверно уменьшался у больных с СН I ФК, у больных СН II ФК имелась лишь тенденция к снижению этого показателя. На фоне терапии периндоприлом было выявлено достоверное увеличение натрийуреза у больных с СН.

В нашем исследовании при определении суточного диуреза не было выявлено достоверных отличий ни в одной из обследованных групп. Анализ изменений диуреза на фоне терапии ИАПФ показывает, что при лечении периндоприлом у больных с СН наблюдалась тенденция к повышению суточ-

ного диуреза. Повышение диуреза и увеличение натрийуреза под действием ИАПФ можно объяснить следующими фактами, полученными в настоящей работе: снижением проксимальной реабсорбции натрия, увеличением СКФ, возрастанием ЭПП, ЭПК и уменьшением ПСС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ИАПФ в лечение СН требует определения показателей для их использования. Хорошо изучены преимущества применения ИАПФ в клинически выраженных и рефрактерных стадиях СН. Результаты настоящей работы позволяют сделать вывод о необходимости назначения ИАПФ уже на ранних стадиях развития СН.

Таким образом, длительный прием ИАПФ периндоприла закономерно приводит к улучшению внутрисердечной гемодинамики, натрийуретической и диуретической функций почек, что существенно снижает клинические проявления СН и улучшает качество жизни больных ИБС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мазур НА. Эффективность и безопасность лекарственного лечения сердечно-сосудистых заболеваний. *Тер. архив* 1993; 65 (8): 4-7
2. Синицина ИИ, Орлов ВА, Захарова ГЮ и др. Применение рамиприла при лечении больных хронической сердечной недостаточностью. *Тер. архив* 1995; 67 (5): 75-77
3. Алмазов ВА, Шляхто ЕВ. Сердечная недостаточность. В: *Актуальные вопросы патологии и терапии сердечной недостаточности. Материалы международного симпозиума.* – Санкт-Петербург, 1996 г., с. 3-9
4. Taylor SH. Congestive heart failure: towards a comprehensive treatment. *Eur Heart J* 1996; 17: 43-56
5. Комаров ФИ, Ольбинская ЛИ, Морозова ТЕ. Современные периферические вазодилататоры в лечении сердечной недостаточности. *Вестник АМН СССР* 1987; (9): 65-72
6. Сыччук АН, Билецкий СВ, Кравченко ВА и др. Состояние центральной гемодинамики, функции почек и водно-солевого обмена у больных ишемической болезнью сердца при увеличении венозного возврата крови к сердцу. *Врачебное дело* 1991; (1): 57-59
7. Агеев ФТ. Научный симпозиум «Лечение и выживаемость при сердечной недостаточности». *Кардиология* 1993; 33 (12): 55-57
8. Ольбинская ЛИ. Периферические вазодилататоры в лечении сердечной недостаточности. *Фармакология и токсикология* 1989; 52 (2): 116-122
9. Draai VJ. Implication of local angiotensin production in cardio-vascular physiology and pharmacology. *Amer S Med* 1987; 59: 59a-65a
10. Barble F, Jin Bo Su, Guyene Thanh Tam et al. Bradykinin pathway is involved in acute haemodynamic effect of enalaprilat in dogs with heart failure. *Amer J Physiology* 1996; 270 (6, Pt. 2): 1985-1992
11. Филатова НП. Применение периндоприла (препарата) при артериальной гипертензии. *Тер. архив* 1995; 67 (9): 81-83
12. Методы диагностики функционального состояния почек: методические рекомендации. Сост. ИГ Каюков, ОА Дяттерева под ред. Рябова СИ – Л.: Медицина, 1988, – 46 с.
13. Вольф К. Успехи в лечении сердечной недостаточности с помощью каптоприла: перевод с англ.-Мюнхен: *Bristol Myers Squibb*. 1989. – 78 с.
14. Сидоренко ВА, Преображенский ДВ. Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1995; 35 (1): 79-92
15. Osterziel KJ, Diefz R, Kubler W. Therapie der Herzinsuffizienz mit – Hemmern. Einfluss auf die Niermfunktion. *Dtsch Med Wschr* 1989; 114: 1082-1084
16. Thuiller G, Richard C, Loneslati H. et al. Systemic and regional hemodynamic effects of perindopril in congestive heart failure. *J Cardiovasc pharm* 1990; 15: 527-535
17. Сидоренко ВА, Преображенский ДВ. Лекарственные средства, применяемые при лечении хронической сердечной недостаточности. *Кардиология* 1995; 35 (2): 81-93

Поступила в редакцию 24.03.2003 г.

© А.М.Шутов, В.Э.Мастыков, О.М.Едигарова, И.В.Полетаев, Ю.Н.Казанков 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:611.1

*А.М. Шутов, В.Э. Мастыков, О.М. Едигарова, И.В. Полетаев,
Ю.Н. Казанков*

ВЛИЯНИЕ СЕАНСА ГЕМОДИАЛИЗА НА ТРАНСМИТРАЛЬНЫЙ КРОВОТОК

A.M. Shutov, V.E. Mastykov, O.M. Edigarova, I.V. Poletaev, Yu.N. Kazankov

EFFECTS OF A HEMODIALYSIS SESSION ON TRANSMITRAL BLOOD FLOW

Кафедра терапии и профессиональных болезней медицинского факультета Ульяновского государственного университета и Ульяновская областная клиническая больница, г. Ульяновск, Россия.

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Исследовать влияние сеанса гемодиализа (ГД) на трансмитральный кровоток (ТМК). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** До и после бикарбонатного 4-часового ГД 27 больным (женщин - 15, мужчин - 12; средний возраст 49-12 лет) выполнена эхокардиография, доплерэхокардиография. Определяли максимальные скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения и их отношение (Е/А), время изоволюмического расслабления левого желудочка (IVRT), время замедления раннего диастолического потока (DT). До и после гемодиализа определяли концентрацию натрия, калия, кальция, магния в сыворотке крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гемодиализ привел к снижению максимальной скорости в пике Е с $98,3 \pm 24,8$ до $76,5 \pm 23,8$ см/с ($p < 0,001$), при этом скорость в пике А существенно не изменилась, снизилось отношение Е/А (с $1,21 \pm 0,59$ до $0,95 \pm 0,43$; $p = 0,009$). IVRT и DT существенно не изменились. Обнаружена прямая корреляционная связь между величиной ультрафильтрации и динамикой скорости в пике Е (ΔE , $r = 0,45$; $p = 0,02$). Гемодиализ привел к достоверному снижению калия и натрия и увеличению кальция в сыворотке крови, при этом динамика электролитов не была связана с динамикой параметров ТМК. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Представленные данные свидетельствуют о выраженном влиянии сеанса гемодиализа на диастолическое наполнение левого желудочка. Значительно снижается раннее диастолическое наполнение, что прямо связано с ультрафильтрацией. Больные с величиной ультрафильтрации более 3% массы тела имеют значительно более выраженные изменения трансмитрального кровотока.

Ключевые слова: гемодиализ, доплерэхокардиография, трансмитральный кровоток, хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate the effects of a hemodialysis (HD) session on transmitral blood flow. **PATIENTS AND METHODS.** Echocardiography and doppler echocardiography were carried out in 27 patients (15 women and 12 men, average age 49 ± 12 years) before and after bicarbonate 4 hour long HD. Maximum rates of the early (E) and late (A) diastolic filling and their ratio (E/A), time of isovolumic relaxation of the left ventricle (IVRT), time of slowing down the early diastolic flow (DT) were determined. The concentration of sodium, potassium, calcium, magnesium in blood serum were determined before and after HD. **RESULTS.** Hemodialysis resulted in the reduction of the maximal rate in E peak from 98.3 ± 24.8 to 76.5 ± 23.8 cm/c ($p < 0.001$), and the rate in A peak did not substantially change, the E/A ratio decreased (from 1.21 ± 0.59 to 0.95 ± 0.43 ; $p = 0.009$). IVRT and DT did not substantially change. A direct correlation relationship was found between the ultrafiltration value and the dynamics of rate in E peak (ΔE , $r = 0.45$; $p = 0.02$). Hemodialysis resulted in a reliable decrease of potassium and sodium and increase of calcium in blood serum, the electrolyte dynamics being not associated with the dynamics of the parameters of transmitral blood flow. **CONCLUSION.** The data obtained suggest a demonstrable influence of a hemodialysis session on the diastolic filling of the left ventricle. The early diastolic filling considerably decreased which had a direct association with ultrafiltration. Patients with the ultrafiltration value more than 3% of the body mass were found to have considerably more demonstrable changes in transmitral blood flow.

Key words: hemodialysis, doppler echocardiography, transmitral blood flow, chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы состоянию диастолической функции сердца придается не меньшее значение, чем систолической [1]. В большинстве случаев диастолические нарушения предшествуют систолической дисфункции [2]. У 20-40% больных с хронической сердечной недостаточностью систолическая функция сохранена ($ФВ \geq 45\%$), сердечная недостаточность обусловлена диастолической

дисфункцией [1,3,4]. Для оценки диастолической функции сердца в клинике чаще всего используется доплерэхокардиографическое определение трансмитрального кровотока (ТМК), при этом хорошо известны трудности интерпретации результатов исследования, связанные с влиянием на ТМК возраста, преднагрузки и числа сердечных сокращений [5].

В ряде работ, проведенных в конце 80-х – начале 90-х годов прошлого века, отмечено изменение параметров трансмитрального кровотока во время гемодиализа, высказано предположение о роли диастолических нарушений в происхождении интрадиализной гипотензии [6,7]. Однако отсутствие единой трактовки диастолических нарушений затрудняло оценку полученных данных. Сегодня имеются разработанные экспертами Европейского общества кардиологов рекомендации по оценке диастолической функции [8], что позволяет с единых позиций трактовать полученные данные и перейти к широкому клиническому использованию результатов исследования ТМК. Целью настоящего исследования явилось изучение динамики трансмитрального кровотока во время сеанса гемодиализа у больных с хронической почечной недостаточностью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 27 больных (женщин – 15, мужчин – 12; средний возраст 49 ± 12 лет) с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом в диализном центре Ульяновской областной клинической больницы. Причинами ХПН были хронический гломерулонефрит ($n=12$), гипертоническая болезнь ($n=11$), сахарный диабет ($n=4$). В исследование включали больных с длительностью диализной терапии 3 и более месяцев (от 3 до 140 месяцев). Двадцать два больных имели артериальную гипертензию, 17 – хроническую сердечную недостаточность I-III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НЮНА). Гемодиализ проводили по 4 часа 3 раза в неделю на аппарате Braun Dialog с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F6HPS. Использовали диализирующий раствор следующего состава: натрий – 135,0 ммоль/л, калий – 2,0 ммоль/л, кальций – 1,75 ммоль/л. Kt/V составлял $1,6 \pm 0,2$ (1,2–1,8).

Определяли массу тела до и после гемодиализа, величину ультрафильтрации, которую индексировали на квадратный метр поверхности тела. Рассчитывали величину ультрафильтрации как % от массы тела после гемодиализа. «Безопасной» считали ультрафильтрацию, величина которой составляла менее 3% от массы тела после гемодиализа [9]. В зависимости от последнего показателя больные были разделены на 2 группы – первую составили 16 пациентов, ультрафильтрация у которых была меньше 3% массы тела после гемодиализа, вторую – 11 больных, величина ультрафильтрации у которых превышала 3% массы тела. Интрадиа-

лизной гипотензией считали снижение систолического артериального давления (САД) ниже 90 мм рт.ст. или снижение САД 30 мм рт.ст. по сравнению с додиализным уровнем [10].

До и после 4-часового ГД больным проведена эхокардиография и доплерэхокардиография. Исследование выполнено на аппарате Aloka SSD-5000 в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Все ультразвуковые исследования выполнены одним исследователем. Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [11,12]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле L. Teichholz. Определяли ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ). Систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ менее 45% [3]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux [13]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Гипертрофию миокарда левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м^2 и более у мужчин и 110 г/м^2 и более у женщин [14]. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Нормальной геометрией левого желудочка считали $\text{ОТС} < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [15].

Оценку диастолической функции левого желудочка проводили с помощью доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-х камерном сечении сердца. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения в систолу предсердий (А), отношение этих скоростей (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT). Диастолическую функцию оценивали согласно Рекомендациям рабочей группы по диастолической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов [8].

Определяли содержание натрия, калия, кальция, магния в сыворотке крови на анализаторе Hitachi, Model 902 (Германия).

Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента для связанных переменных, проводился однофакторный корреляционный анализ (Spearman R), многофакторный регрессионный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. Показатели представлены как $\bar{X} \pm SD$. Различие считали достоверным при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Интрадиализная гипотензия наблюдалась у 11 больных. Гипертрофия левого желудочка выявлена у 22 (81,5%) больных. Концентрическую ГЛЖ имели 10, эксцентрическую – 12 больных. Систолическая дисфункция диагностирована у 2 пациентов. Результаты эхокардиографического и доплерэхокардиографического исследований представлены в табл. 1. За время ГД масса тела уменьшилась на $1,8 \pm 1,0$ кг. Ультрафильтрация составила $1,1 \pm 0,7$ л/м²

Таблица 1

Эхокардиографические и доплерэхокардиографические параметры левого желудочка у больных с ХПН до и после гемодиализа (n=27)

Параметр	До гемодиализа	После гемодиализа	p
УО, мл	75,0±18,4	68,1±17,5	0,05
ФВ, %	62,3±8,6	58,8±9,5	0,08
КДР, мм	50,7±6,3	49,6±6,7	0,2
КСР, мм	33,1±6,3	34,1±7,0	0,3
Е, см/с	98,3±24,8	76,5±23,8	<0,001
А, см/с	88,3±21,5	85,2±21,9	0,6
Е/А	1,21±0,59	0,95±0,43	0,009
IVRT, мс	91,1±19,0	88,6±22,6	0,6

Примечание: УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, А – максимальная скорость наполнения в систолу предсердий, Е/А – отношение этих скоростей, IVRT – время изоволюмического расслабления, DT – время замедления раннего диастолического потока.

или $3,0 \pm 2,1\%$ от веса тела после гемодиализа. Отмечено выраженное снижение максимальной скорости в пике Е и отношения Е/А. Конечный диастолический размер левого желудочка при этом существенно не изменился. Анализ динамики КДР показал, что КДР значительно больше в группе больных, у которых величина ультрафильтрации превышала 3% массы тела (рис.1). На рис. 2 представлена динамика показателей трансмитрального кровотока в процентах от исходной величины в двух группах больных, различающихся по величине ультрафильтрации (меньше или больше 3% массы тела). Между группами наблюдалось существенное различие в максимальной скорости раннего диастолического наполнения и времени изоволюмического расслабления левого желудочка.

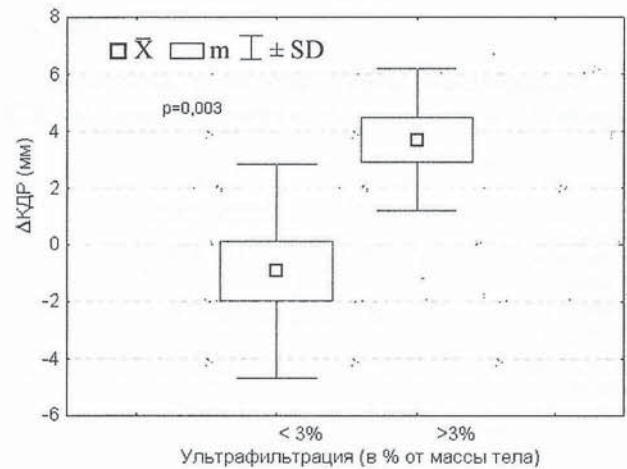


Рис. 1. Динамика конечного диастолического размера (КДР) левого желудочка в зависимости от величины ультрафильтрации (в % от массы тела после гемодиализа). Mean – средняя величина, SE – стандартная ошибка средней, SD – стандартное отклонение.

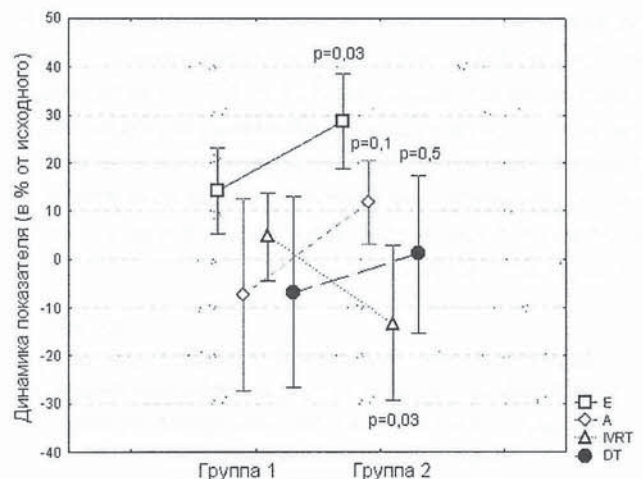


Рис. 2. Динамика показателей трансмитрального кровотока (в % от исходной величины) во время сеанса гемодиализа у больных с ультрафильтрацией меньше 3% массы тела (группа 1) и больше 3% массы тела (группа 2). Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, А – максимальная скорость наполнения в систолу предсердий, IVRT – время изоволюмического расслабления, DT – время замедления потока раннего диастолического наполнения левого желудочка. Показатели представлены как M 95% доверительный интервал.

трации (меньше или больше 3% массы тела). Между группами наблюдалось существенное различие в максимальной скорости раннего диастолического наполнения и времени изоволюмического расслабления левого желудочка.

Обнаружена прямая корреляционная связь между величиной ультрафильтрации и динамикой скорости в пике Е (ΔE) ($r=0,45$; $p=0,02$). Результаты исследования электролитов в сыворотке крови представлены в табл. 2. Отмечено достоверное снижение уровня калия, натрия и повышение со-

Таблица 2

Содержание электролитов в сыворотке крови до и после сеанса гемодиализа (n=27)

Параметр	До гемодиализа	После гемодиализа	p
Натрий (ммоль/л)	139,8±4,7	137,2±2,8	0,01
Калий (ммоль/л)	5,1±0,6	3,8±0,5	<0,001
Кальций (ммоль/л)	2,5±0,5	2,8±0,5	<0,001
Магний (ммоль/л)	1,5±0,3	1,5±0,2	0,3

держания кальция в сыворотке крови после гемодиализа. Однако связи между динамикой концентрации электролитов и динамикой параметров трансмитрального кровотока мы не обнаружили. Выявлена прямая корреляционная связь между концентрацией калия в сыворотке крови после гемодиализа и максимальной скоростью наполнения левого желудочка в систолу предсердий ($r=0,43$; $p=0,03$), при этом до гемодиализа такой связи не наблюдалось ($r=0,24$; $p=0,2$). Однако многофакторный регрессионный анализ не подтвердил наличия после гемодиализа независимой связи между концентрацией калия в сыворотке крови и скоростью наполнения левого желудочка в систолу предсердий (табл. 3).

Таблица 3

Влияние клинических и лабораторных параметров на скорость наполнения левого желудочка во время систолы предсердий, по данным многофакторного регрессионного анализа

Зависимая переменная	Независимые переменные	R ²		p
A (см/с)	Пол (мужской)	0,29	0,22	0,57
	Возраст (годы)		-0,16	0,64
	Калий сыворотки (ммоль/л)		0,33	0,31
	Пульс		0,41	0,30
	ИММЛЖ (г/м ²)		0,18	0,64

Примечание: A (см/с) - максимальная скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий, ИММЛЖ (г/м²) - индекс массы миокарда левого желудочка. R² - коэффициент детерминации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из задач программного гемодиализа является коррекция нарушений водно-электролитного баланса. Для контроля артериальной гипертензии, предотвращения развития сердечной недостаточности необходимо достижение «сухого веса» больно-

го. Представление о «сухом весе» больного сформировалось более 30 лет назад [16] и до сих пор его определение базируется в основном на клинических данных, а мнения о пользе дополнительных методов исследования, таких как ультразвуковое исследование диаметра нижней полой вены [17], мультичастотный биоимпеданс [10], тетраполярная реография [18] и других противоречивы.

Закономерно предположить, что ультрафильтрация и быстрая динамика концентрации электролитов влияют на внутрисердечную гемодинамику во время сеанса гемодиализа, в том числе на диастолическое наполнение левого желудочка. Нами обнаружены выраженные изменения трансмитрального кровотока во время сеанса гемодиализа, которые прямо связаны с ультрафильтрацией. При этом снижение максимальной скорости раннего диастолического наполнения было ожидаемо, так как этот параметр больше других зависит от преднагрузки. Динамика снижения скорости раннего диастолического наполнения была связана с величиной ультрафильтрации. Наиболее часто используемый для оценки диастолического наполнения параметр E/A также достоверно снижался, но в меньшей степени. Это связано с отсутствием достоверной динамики максимальной скорости наполнения левого желудочка в систолу предсердий.

Таким образом, ультрафильтрация оказывает выраженное влияние на скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка. При этом параметры, характеризующие состояние релаксации и жесткость левого желудочка (IVRT, DT), существенно не изменялись, хотя они и связаны со скоростными параметрами диастолического наполнения. Повышение преднагрузки у больных на гемодиализе обусловлено увеличением объема циркулирующей плазмы при неадекватном контроле водно-электролитного баланса, а также наличием артериовенозной фистулы [19]. Известно, что на фоне сниженной податливости левого желудочка увеличение преднагрузки приводит к псевдонормализации трансмитрального кровотока [5], а в последующем по мере увеличения жесткости левого желудочка и к рестриктивному ТМК. Основным признаком рестриктивного ТМК является DT < 140 мс [8], при этом отношение E/A, как правило, больше 2 [20]. Таким образом, по мере усугубления диастолической дисфункции (нарушение релаксации → псевдонормализация → рестриктивный кровоток) показатель IVRT, и особенно DT, изменяются разнонаправленно. При диастолической дисфункции типа нарушенной релаксации показатель DT высокий, при псевдонормализации начинает снижаться и нормализуется, при тяже-

лой диастолической дисфункции (рестриктивный ТМК) – резко снижен [20,21,22]. По нашему мнению отсутствие статистически достоверной динамики средних величин IVRT и DT во время сеанса ГД объясняется разной направленностью изменений этих параметров при разных типах ТМК.

У больных с величиной ультрафильтрации, превышающей 3% массы тела, наблюдалось статистически достоверное увеличение IVRT, что, возможно, связано с уменьшением преднагрузки. Вместе с тем релаксация – энергетически зависимый процесс, в этой связи нельзя исключить, что увеличение IVRT произошло за счет влияния гемодиализа на энергетику миокарда.

После гемодиализа снизилась концентрация натрия и увеличилось содержание кальция в сыворотке крови, при этом мы не обнаружили связи между (Na) и (Ca) и динамикой параметров трансмитрального кровотока. Максимальная скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий была прямо связана с концентрацией калия в сыворотке крови после гемодиализа. Однако многофакторный регрессионный анализ не позволил идентифицировать уровень калия после гемодиализа как независимый фактор, влияющий на скорость диастолического наполнения в систолу предсердий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гемодиализ существенно влияет на трансмитральный кровоток, наиболее значительно снижается скорость раннего диастолического наполнения. Параметры трансмитрального кровотока связаны с ультрафильтрацией, при этом наиболее выраженные изменения ТМК наблюдаются у больных, величина ультрафильтрации у которых превышает 3% массы тела. Изменения концентрации калия, натрия, кальция в сыворотке крови не оказывают существенного влияния на трансмитральный кровоток во время гемодиализа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беленков ЮН, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. *Сердечная недостаточность* 2000; 1: 40-44.
2. Терещенко СН, Демидова ИВ, Александрия ЛГ, Агеев ФТ. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность* 2000; 2: 61-65.
3. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Доклад экспертной группы по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов. *Сердечная недостаточность* 2001; 6: 251-276.

4. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ et al. Utility of history, physical examination electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112: 437-445.

5. Овчинников АГ, Агеев ФТ, Мареев ВЮ. Методические аспекты применения доплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка. *Сердечная недостаточность* 2000; 2: 66-70.

6. Punzengruber C, Wallner M. Doppler echocardiographic analysis of diastolic left ventricular function to intradialytic hypotension. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 826-832.

7. Ruffmann K, Mandelbaum A, Bommer J et al. Doppler echocardiographic findings in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 426-431.

8. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to Diagnose Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003.

9. Schreiber MJ. Jr Clinical case-based approach to understanding intradialytic hypotension. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 [Suppl 4]: S37-47.

10. Cai Y, Zimmerman A, Ladefoged S, Secher NH. Can haemodialysis-induced hypotension be predicted? *Nephron* 2002; 92: 582-588.

11. Sahn DJ, DeMaria A, Kissio J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083.

12. Schiller NB, Shan PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.

13. Devereux RB, Alomso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458.

14. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 486-503.

15. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558.

16. Thomson GE, Waterhouse K, McDonald HJP, Friedman EA. Hemodialysis for chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1967; 120: 153-167.

17. Schumacher J, Rob P, Kreft B et al. Measurement of fluid volume shifts during hemodialysis by M-mode ultrasonography. *Blood Purif* 2000; 18: 103-109.

18. Родин ИН. Инструментальное определение «сухого веса» и оптимального объема ультрафильтрации у больных в условиях лечения программным гемодиализом. *Нефрология и диализ* 2002; 1: 41-44.

19. Енькина ТН, Лукичев БГ, Енькин АА, Гринев КМ. Влияние шунтового кровотока по артериовенозной фистуле на развитие сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью, скорректированной программным гемодиализом. *Нефрология* 2000; 1: 48-52.

20. Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1753-1760.

21. Nijland F, Kamp O, Karreman AJP et al. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: A serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1618-1624.

22. Pozzoli M, Traversi E, Coiffi G et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1222-1230.

Поступила в редакцию 28.04.2003 г.

© Л.В. Кривохижина, О.А. Солодовникова, Н.Н. Потапкина 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:546.56

Л.В. Кривохижина, О.А. Солодовникова, Н.Н. Потапкина

ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ЦЕРУЛОПЛАЗМИНА И КОНЦЕНТРАЦИИ МЕДИ В ПЛАЗМЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ ГЕМОДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

L.V. Krivokhizhina, O.A. Solodovnikova, N.N. Potapkina

EFFECTS OF HEMODIALYSIS TREATMENT ON DYNAMICS OF CERULOPLASMIN ACTIVITY AND COPPER PLASMA CONCENTRATION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра патологической физиологии Челябинской государственной медицинской академии, отделение гемодиализа городской клинической больницы №8, г. Челябинск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Определить концентрацию меди и активность церулоплазмина (ЦП) в плазме больных с ХПН, находящихся на гемодиализной терапии до и после диализа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 28 пациентов с ХПН, находящихся на хроническом диализе, 15 доноров. Среди всех пациентов к исходу в ХПН привели: у 14 пациентов хронический гломерулонефрит, у 10-хронический пиелонефрит, 4- хронический интерстициальный нефрит или врожденная патология почек. 17 пациентов получили 200 и более диализов, 10 пациентов – менее 200 диализов. Концентрацию меди и активность ЦП изучали непосредственно перед и сразу после диализа натошак. Для определения активности ЦП использовали экспресс-метод Тэна. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных до диализа активность ЦП была достоверно ниже, чем у здоровых людей: $27,97 \pm 1,61$ и $37,27 \pm 1,03$ ммоль/л соответственно ($p < 0.001$), концентрация меди в плазме была практически одинакова у диализных пациентов и у группы контроля - $16,29 \pm 0,68$ и $16,34 \pm 0,94$ ммоль/л соответственно. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Операция гемодиализа приводит к повышению уровня активности ЦП и меди. Активность ЦП и содержание меди в плазме имеют высокую степень положительной корреляции.

Ключевые слова: гемодиализ, церулоплазмин плазмы, концентрация меди в плазме.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to determine the concentration of copper and ceruloplasmin activity in plasma of patients with chronic renal failure before and after hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 28 hemodialysis patients and 15 healthy subjects. The causes of chronic renal failure were: chronic glomerulonephritis in 14 out of the 28 patients, chronic pyelonephritis - in 10 patients, other disease in 4 patients. Seventeen patients underwent 200 and more hemodialyses, 11 - less than 200 hemodialyses. The concentration of copper and ceruloplasmin activity were examined immediately before and after hemodialysis in patients with an empty stomach. The Ten express method was used for the investigation of ceruloplasmin activity. **RESULTS.** The ceruloplasmin activity was significantly lower in patients before hemodialysis than in the controls (27.9 ± 1.61 and 37.27 ± 1.03 u/l respectively, $p < 0.001$). The concentration of copper in plasma was practically the same in hemodialysis patients and in the control group (16.29 ± 0.68 and 16.34 ± 0.94 u/l respectively). **CONCLUSION.** The hemodialysis procedure results in higher levels of ceruloplasmin activity and copper. A good correlation between activity of ceruloplasmin and copper was shown.

Key words: hemodialysis, plasma ceruloplasmin, plasma copper concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Церулоплазмин (ЦП) – медьсодержащий гликопротеин альфа-2 глобулиновой фракции сыворотки крови человека и высших позвоночных. Присутствие в молекуле церулоплазмина ионов меди, различных по спектральным и функциональным свойствам, обуславливает полифункциональность всей молекулы [10]. ЦП, являясь одним из главных антиоксидантов плазмы [7], обладает в то же время свойствами прооксиданта [3,10]. Кроме того ЦП проявляет иммуномодулирующий эффект [4,9],

эритропоэтическое действие [1, 4, 6, 8, 13], дезинтоксикационные свойства.

Характер изменения уровня ЦП и его активности исследовался при различных патологических процессах. Концентрация ЦП и его активность изменялась в сторону повышения: при беременности, некрозе, гепатитах, циррозах, воспалительных заболеваниях почек, мочевыводящих путей [5].

В литературных публикациях данные о динамике изменения уровня и активности ЦП, концентрации меди в плазме у больных с ХПН малочис-

ленны и весьма противоречивы. Группа итальянских ученых во главе с М. Vuemi [15] обнаружила высокий уровень ЦП у больных с ХПН, а также снижение концентрации ЦП после процедуры гемодиализа.

Результаты других исследований оказались прямо противоположными [14]: концентрация ЦП и его активность у диализных пациентов оказалась снижена [19].

Существует и третья точка зрения на эту проблему. При начале диализной терапии активность ЦП повышена по сравнению с нормальными величинами, но у больных, длительно находящихся на диализной терапии, активность ЦП резко снижена. При осложненной операции гемодиализа (озноб, головная боль, коллапс, тошнота, рвота, усиление одышки при сердечной недостаточности) активность ЦП достоверно снижается [5].

Что касается информации относительно содержания меди в плазме крови больных с уремией, то в литературе встречаются данные о нормальной, повышенной [24], сниженной [21] концентрации меди у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе.

Цель исследования: определить концентрацию меди и активность ЦП в плазме больных с ХПН, получающих гемодиализную терапию, до и после диализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 28 пациентов с ХПН, находящихся на хроническом диализе (20–50 лет), 15 доноров (20–50 лет).

Исходом ХПН у 14 пациентов стал хронический гломерулонефрит (смешанная форма), у 10 – хронический пиелонефрит, у 4 – хронический интерстициальный нефрит, врожденная патология почек. 17 пациентов получили 200 и более диализов, 11 пациентов – менее 200 диализов. Концентрацию меди и активность ЦП изучали непосредственно перед и сразу после диализа натошак. Для определения активности ЦП использовали экспресс-метод Э.В. Тэна [12].

Содержание меди в сыворотке крови определяли с использованием реактивов фирмы Lachema «Био-Ла-Тест».

Гемодиализная терапия проводилась по стандартной методике (три раза в неделю сеансами по 4 часа на аппаратах Nipro Surdial (Япония) с точным волнометрическим контролем. Использовали полисульфоновые мембраны NT 1375 Spirafluo (Италия), ацетатный концентрат AC-2-10. Поток концентрата был 500 мл/мин, скорость кровотока 265 мл/мин, Kt/v- 1,47 0,06. В качестве антикоагулянта использовался фраксипарин в дозировке, рас-

считанной в зависимости от величины гематокрита и массы тела пациента.

Результаты исследования обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различий сравниваемых показателей устанавливали с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных до диализа активность ЦП была достоверно ниже, чем у здоровых людей: $27,97 \pm 1,61$ и $37,27 \pm 1,03$ ед./л соответственно ($p < 0,001$).

После диализа активность ЦП достоверно повышалась до $38,03 \pm 1,67$ ед./л ($p < 0,001$) и прибли-

Таблица 1

Активность ЦП плазмы у больных с ХПН и у группы контроля

Группы	n	$\bar{X} \pm m$ Ед./л
Больные с ХПН до гемодиализа	28	$27,97 \pm 1,61$
Больные с ХПН после гемодиализа	28	$38,03 \pm 1,67^*$
Группа контроля	15	$37,27 \pm 1,03^*$

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателем группы больных до диализа.

жалась к значениям группы контроля ($p > 0,05$). Полученные данные сведены в табл. 1.

При определении концентрации меди не было выявлено достоверных различий между результатами группы контроля с значениями до диализа – $16,29 \pm 0,68$ и $16,34 \pm 0,91$ ммоль/л соответственно

Таблица 2

Концентрация меди в плазме у больных с ХПН и у группы контроля

Группы	n	$\bar{X} \pm m$ ммоль/л
Больные с ХПН до гемодиализа	28	$16,34 \pm 0,91$
Больные с ХПН после гемодиализа	28	$20,23 \pm 0,63^*$
Группа контроля	15	$16,29 \pm 0,68$

Примечание: * - различия достоверны по отношению к показателям группы больных до диализа.

($p > 0,05$). После диализа этот показатель достоверно повышался до $20,23 \pm 0,63$ ммоль/л (табл. 2).

Диализная терапия приводит не только к изменению активности ЦП и концентрации меди в плазме, но и к изменению характера гистограмм распределения. По сравнению с группой контроля

активность ЦП сдвинута влево, после диализа гистограмма распределения приближается к норме, но основание остается широким, одинаково сдвинутым в сторону как меньших, так и больших величин (рис. 1). Гистограмма распределения меди в контрольной группе и у больных до диализа име-

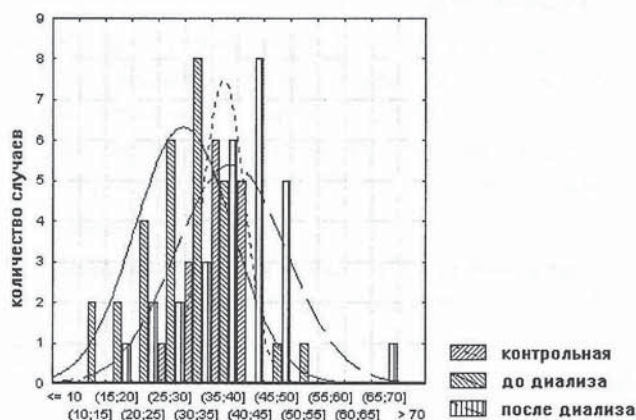


Рис. 1 Гистограмма распределения значений активности ЦП у больных до и после диализа и группы контроля.

ет практически одинаковый вид, после диализа увеличивается количество пациентов с более высоким содержанием меди (рис. 2).

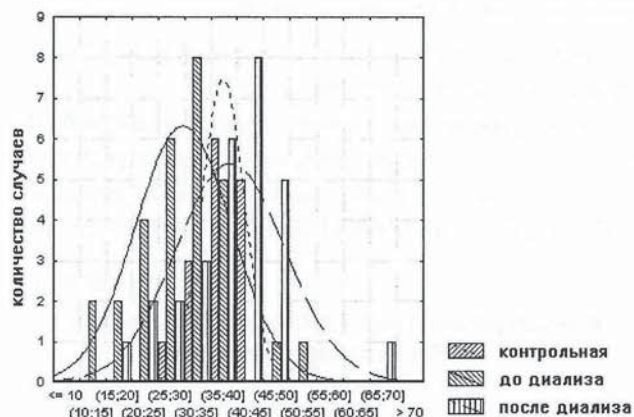


Рис. 2. Гистограмма распределения значений концентрации меди в плазме больных до и после диализа и группы контроля.

Между содержанием меди и активностью ЦП в плазме обнаружена корреляционная зависимость: коэффициент корреляции до и после диализа равен 0,73 ($p < 0,001$).

Не было выявлено никаких достоверных различий между значениями активности ЦП и концентрации меди в плазме в зависимости от нозологической единицы, приведшей к исходу в ХПН (рис. 3), но была обнаружена достоверно более низкая активность церулоплазмينا у больных, длительно находящихся на гемодиализе (табл. 3).

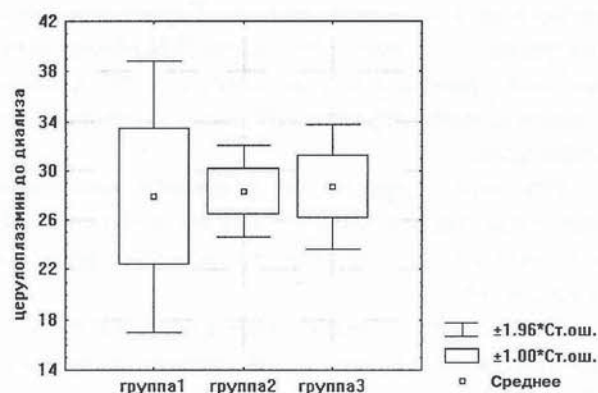


Рис. 3. Зависимость уровня активности ЦП от нозологической единицы, ставшей исходом в ХПН.

Таблица 3

**Показатели активности ЦП плазмы
в зависимости от количества
проведенных ГД**

Группа больных	n	$\bar{X} \pm m$
Получившие менее 200 гемодиализов	11	$31,71 \pm 2,29$
Получившие более 200 гемодиализов	17	$23,95 \pm 1,89^*$

Примечание: * - различия достоверны по сравнению с показателем группы больных, получивших менее 200 диализов.

ОБСУЖДЕНИЕ

К снижению количества и активности церулоплазмينا могла привести прогрессирующая протеинурия при основном заболевании до начала диализной терапии [11,23]. Кроме того, у 80% обследуемых больных страдают хроническим гепатитом В или/и С, минимальной степени активности, гепатоцеллюлярной недостаточностью I степени, что могло привести к нарушению процесса синтеза церулоплазмينا в печени.

Активность ЦП угнетается накапливающимися уремическими токсинами, веществами низкой и средней молекулярной массы и вследствие их удаления из крови и исчезновения ингибирующего влияния в процессе гемодиализа возрастает активность ЦП.

Повышение активности ЦП – это ответ на оксидативный стресс, который испытывает пациент во время диализа. Источниками свободных радикалов являются фагоцитирующие клетки крови, усиление активности которых отмечено во время диализа. Активация моноцитов эндотоксинами происходит на диализной мембране, в результате происходит усиление генерации супероксид-аниона. В литературе указывается, что повышение содержания меди после диализа является маркером оксидативного стресса [17].

При определении концентрации меди не было выявлено достоверных различий между результатами у группы контроля со значениями больных. После диализа этот показатель достоверно повышался по сравнению с данными до диализа и группы контроля. Этот факт нельзя объяснить только лишь сгущением крови в результате проводимой ультрафильтрации. Гематокрит изменялся после диализа на 4,6%, а показатель меди увеличивался на 7,3%. Возрастание уровня меди в плазме больных после диализа, возможно, связано с возрастанием количества и активности ЦП после диализа, на что указывает коэффициент корреляции. Доказано существование положительной корреляции между уровнем меди и активностью ЦП в сыворотке [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных с ХПН, находящихся на хроническом диализе, активность ЦП снижена по сравнению со здоровыми, а содержание меди остается в пределах нормы.
2. Операция гемодиализа приводит к повышению уровня активности ЦП и содержания меди.
3. Активность ЦП и содержание меди в плазме имеют высокую степень положительной корреляции.
4. Активность церулоплазмينا не зависит от нозологической единицы, приведшей к исходу у ХПН.
5. У больных, длительно находящихся на диализе, активность церулоплазмينا достоверно ниже, чем у больных с меньшим сроком жизни на гемодиализе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеева Н.Н. Изменение активности церулоплазмينا в сыворотке крови под воздействием различных факторов (обзор) // Гигиена и санитария. -1991.-N8.- С.70-71.
2. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Лютов А.Г. Белки острой фазы и их значение // Клиническая медицина. - 1988.- N8.- С.39-48.
3. Антоненко С.Г., Бердинских Н.К., Санина О.Л. и др. Влияние церулоплазмينا на метаболические процессы в печени мышей при нейтронном воздействии // Радиобиология. - 1990.- Т.30, Вып. 1.-С.80-81.
4. Антоненко С.Г., Бердинских Н.К., Шишко Е.Д., Околот Е.Н. Иммуномодулирующее действие церулоплазмينا при опухолевом росте и участие в нем циклических нуклеотидов //Вопр. онкологии.- 1985.- Т.31, N5. - С.48-52.
5. Богдан Г.М., Сизых Т.П., Сайфутдинов Р.Г., Матвеев В.Н. Изменение активности некоторых антиокислительных ферментов крови в процессе гемодиализа у больных с терминальной почечной недостаточностью // Тер. архив.- 1995.- Т.67, N12.- С.37-39.
6. Волощенко Ю.В., Бердинских Н.К., Санина О.Л., Гавриш И.Н. Влияние длительного введения церулоплазмينا на картину периферической крови животных // Гематология и переливание крови.- Киев, 1988. - Вып. 23.- С.53-55.
7. Говоров Н.Ю., Шаронов Б.П., Лызлова С.Н. // Бюлл. экспер. биол.- 1989.-N4. С.428-430.
8. Гребенников Е.П., Избицкая Н.Г. Содержание меди и цинка в крови и показатели коагулограммы при острой кровопотере в условиях наркоза // Акушерство и гинекология.- 1979.- N2.- С.33-35.
9. Добротина Н.А., Рутницкий А.Ю., Гладышева М.В., Ежова Г.П. Полифункциональность церулоплазмينا. Обоснование применения // Усп.совр. биологии.- 1999.- Т.119, N4.- С.375-379.
10. Рыльков В.В., Тарасьев М.Ю., Мошков К.А. Новая форма медьсодержащих центров в церулоплазмине человека // Биохимия.-1990.- Т.55, N 8. -С.1367-1374.
11. Санина О.Л., Бердинских Н.К. Биологическая роль церулоплазмينا и возможности его клинического применения (обзор литературы) // Вopr. мед. химии.- 1986.- N5.- С.7-14.
12. Тэн Э.В. Экспресс-метод определения активности церулоплазмينا в сыворотке крови // Лаб. дело.-1989.- 1981.- N6.- С. 20-22.
13. Чистякова А.И., Чистяков Б.И. Некоторые закономерности изменения уровня меди в крови, плазме у детей с анемическими состояниями // Педиатрия.-1976.- N8. С.51-53.
14. Bonaefout-Rousselot D., Jandon M.C., Issad B., et al. Antioxidant status of elderly chronic renal patients treated by contineous ambulatory peritoneal dialysis // Nephrol. Dial. Transplant.-1997. Vol. 12, N7.- P.1399-1405.
15. Buemi M., Allegra A., Corica F. et al. Reduced blood bcl-2-protein concentration in patients on hemodialysis // Blood Purif.- 1998.- Vol.16, N6.- P.312-316.
16. Chen C.K., Liaw J.M., Juang J.G., Lin T.H. Antioxidants enzymes and trace elements in haemodialysis patients// Biol.Trace Elem.Res. -1997. -Vol.58, N1-2. -P.149-157.
17. Huang X., Cuajungo M.P., Atwood C.S., et al. Cu(2) potentiation of alzheimer abeta neurotoxicity. Correlation with cell-free hydrogen peroxide production and metal reduction// J. Biol. Chem.- 1999.- Vol.274, N52.-P. 37111-37116.
18. Gomi F., Matsuo M. Effect of copper deficiency on the activity levels of ceruloplasmin and superoxide dismutase in tissues of young and old rats // Aging Milano.- 1995.- Vol.7, N1.- P.61-66.
19. Nikulina H.H., Baraniela, Korol L. Antioxidants of blood enzyme in kidney function disorders in man // Ukr. Biochim. Zh.- 1998, Vol.70, N1.- P. 82-87.
20. Pavlov S.B. Cooper and zinc metabolic derangement in patients with chronic pyelonephritis developing nephrosclerosis and renal insufficiency // Urol. Nephrol.- Mos.- 1998.- N1.-P. 7-9.
21. Podraska L., Sasinka M., Rasz O. et al. Relation between metabolism of trace elements and the antioxidant defense systeme in chronic nephropathy // Cas.Lec.Chesk. -1999.- Vol.138, N11.-P. 337-339.
22. Sergeev A.G., Pavlov A.R., Revina A.A., Yarpolov A.I. The mechanism of interaction of ceruloplasmin with superoxide radicals // Int.J. Biochem.- 1993.- Vol.25, N11.- P.1549-1554.
23. Yamazaki M., Ito S., Usami A. et al. Urinary excretion rate of ceruloplasmin in non-insulin-dependent diabetic patients with different stages of nephropathy // Eur. J. Endocrinol.- 1995.- Vol.132, N 6.- P.681-687.
24. Zima T., Tesar V., Mesteck O., Nemecek K. Trace elements in end-stage renal disease. Clinical implication of trase elemens // Blood-Purif.-1999.-Vol.17, N4.-P. 187-188.

Поступила в редакцию 20.12.2002 г.

© В.А.Козлов, О.С.Глазырина, А.Ю.Толмачева, 2003
УДК [616-018-056.52+616.61]:546.212:599.323.4

В.А. Козлов, О.С. Глазырина, А.Ю. Толмачева

ВОДНАЯ ДЕПРИВАЦИЯ ВЛИЯЕТ НА ЭКСТРАНЕЙРОНАЛЬНЫЙ МЕДИАТОРНЫЙ ПУЛ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС И ПОЧЕЧНУЮ ПОПУЛЯЦИЮ ТУЧНЫХ КЛЕТОК

V.A. Kozlov, O.S. Glazyrina, A.Yu. Tolmacheva

WATER DEPRIVATION INFLUENCES THE EXTRANEURONAL MEDIATOR POOL OF WHITE RAT KIDNEYS AND RENAL POPULATION OF MAST CELLS

Кафедра фармакологии Чувашского государственного университета им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Чувашия, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Выяснение роли почечных экстранейрональных медиаторов в реализации ответа почки на водное лишение. В 1-й серии эксперимента на десяти белых беспородных крысах: четыре – контроль, три – суточная водная депривация (ВД), три – двухсуточная ВД при свободном доступе к сухому корму, исследован биоаминный статус почки. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В первые сутки ВД уменьшала интенсивность флуоресценции катехоламинов (КА), серотонина (С) (Falk) и гистамина (Г) (Cross) во всех отделах нефрона в 2-3 раза ($p < 0,01$). На вторые сутки ВД наблюдалась тенденция к восстановлению исходного уровня КА и С, однако флуоресценция оставалась достоверно ниже контроля, флуоресценция Г восстанавливалась полностью. Флуоресценция ацетилхолина (АЦХ) в первые сутки ВД (В.А. Козлов и соавт., патент № 2159433, приоритет 27 октября 1999) возрастала в 7-8 раз в клубочках и петлях Генле и в 2-3 раза в канальцах ($p < 0,001$). Во всех отделах нефрона наблюдалась сильная отрицательная корреляция (Пирсон) между АЦХ и др. исследуемыми медиаторами ($p < 0,01$) и сильная и средняя положительная корреляция между другими медиаторами.

Во 2-й серии, построенной по той же схеме, исследовано влияние ВД на почечную популяцию тучных клеток (ТК). С первых суток ВД увеличивала число ТК в 2 раза в субкапсулярной зоне почек, которое оставалось высоким. В медуллярной зоне число ТК увеличивалось в 8 раз во вторые сутки. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Экстранейрональный пул почечных КА, С, Г, АЦХ и ТК принимает участие в регуляции почечного статуса при водной депривации.

Ключевые слова: почечные амины, ацетилхолин, водная депривация, мастоциты.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate the bioamine status of the kidney. **MATERIAL AND METHODS.** Two series of experiments were carried out. The first series included 10 white rats: 4 - controls, 3 - one day of water deprivation (WD), 3 - two days of WD with free access to dry food. **RESULTS.** During the first day WD decreased the intensity of fluorescence of catecholamines (CA), serotonin (S) and histamine (H) 2-3 times ($p < 0.01$) in all parts of the nephron. On the second day of WD there was a tendency to restore the initial level of CA and S, but the fluorescence remained reliably lower than in control, the fluorescence of H was completely restored. Fluorescence of acetylcholine (ACH) during the first days of WD was 7-8 times greater in the glomeruli and Henle's loops, and 2-3 times in the tubules ($p < 0.001$). In all parts of the nephron there was a strong negative correlation between ACH and other mediators under study ($p < 0.01$) and strong and median positive correlation between other mediators. In the second series having the same scheme the influence of WD on the renal population of mast cells (MC) was investigated. Beginning from the first day WD resulted in 2 times greater number of MC in the subcapsular zone of the kidneys which remained high. In the medullary zone the number of MC was 8 times greater on the second day. **CONCLUSION.** The extraneuronal pools of renal CA, S, H, ACH and MC are involved in the regulation of the renal status in WD.

Key words: renal amines, acetylcholine, water deprivation, mastocytes.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени опубликовано множество фармако-физиологических исследований с применением различных фармакологических средств, свидетельствующих об участии катехоламин-, серотонин-, ацетилхолин- и гистаминергических регуляторных систем в формировании финальной мочи. Однако прямые исследования

количественных и качественных параметров медиаторной регуляции почечной функции, по-видимому, так и не были осуществлены. Нам известно лишь несколько работ, посвященных этому вопросу. Например, описательные работы [1-3]. Между тем, в почках синтезируются как экстранейрональный ацетилхолин [4, 5], так и дофамин [6, 7]. По-

чечный гистамин может иметь происхождение как из тучных клеток [8], так и синтезироваться в почках. Наличие серотонина в почках также описано ранее [1, 2]. Несмотря на то, что эффекты прямого введения в почечную артерию ацетилхолина, дофамина, серотонина и гистамина широко известны, эти многочисленные эксперименты не дают представления о кооперативном взаимодействии этих медиаторов при реализации почкой своих функций. Кроме того, часто используются фармакологические дозы, поскольку дозы физиологического уровня, как правило, не вызывают регистрируемых изменений таких интегральных показателей, как объем и состав финальной мочи.

В связи со сказанным целью нашего исследования является выяснение роли почечных экстра-нейрональных медиаторов в реализации ответа почки на водное лишение.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 20 беспородных белых крысах обоего пола массой 140-160 г в две серии. В первой серии экспериментов по три крысы были подвергнуты соответственно одно- и двухсуточной водной депривации со свободным доступом к сухому корму. По окончании депривации обе группы были подвергнуты эфирной эвтаназии вместе с контрольными крысами по две на группу. Почки крыс были немедленно изъяты, смонтированы на металлические блоки, предварительно охлажденные до -18°C и помещены в криостат. Из почек крыс были приготовлены криостатные срезы 20μ толщиной, в которых исследовали содержание катехоламинов и серотонина по В. Falck и соавт. [10], гистамина по S.A.M. Cross и соавт. [11], ацетилхолина по В.А. Козлову и соавт. [12, 13]. Поскольку метод флюоресцентного выявления ацетилхолина нов и не известен широкому кругу исследователей, приводим его полную пропись. Криостатные срезы толщиной 20μ монтируют на предварительно охлажденные в криостате предметные стекла. Все стекла в криостате одномоментно помещаются в охлажденный до $+8^{\circ}\text{C}$ 0,25% спиртовой (48°) раствор йода на 2 мин. После этого избыток йода отмывается этиловым эфиром. На две минуты срезы помещаются в 5% гидразингидрат, после чего осторожно отмываются дистиллированной водой и высушиваются. На сухие срезы наносится салициловый альдегид и срезы помещаются на 20 мин в термостат при 37°C . После инкубации салициловый альдегид смыть этиловым эфиром. В результате этой обработки в местах локализации ацетилхолина образуются кристаллы, которые при облучении в видимой сине-фиолетовой области флюоресцируют желто-

оранжевым свечением $\lambda_{\text{max}}=534-552\text{ нм}$, светофильтры №9 и №10 спектрофлуориметрической насадки ФМЭЛ-1А. Флюоресценцию образующегося из ацетилхолина люминофора измеряли на светофильтре №9 $\lambda=534\pm\lambda_{\text{нм}}$, запирающий светофильтр ЖС18, $\lambda_{\text{возбужд}}=410\text{ нм}$, светофильтры ФС, БС, СЗС. Все препараты микрокопировали на люминесцентном микроскопе «Люмам-4», флюориметрию осуществляли с помощью микрофлюориметра ФМЭЛ-1А.

Электрические параметры при всех люминесцентных измерениях на всех замерах определялись следующими параметрами: входное напряжение 900В, сопротивление усилителя 10^6 Ом . В насадке был установлен зонд 1,5. Для измерения использовали ФЭУ-39, показания снимали с цифрового вольтметра. На каждом препарате плаг-методом в субкапсулярной и медуллярной зонах измеряли интенсивность люминесценции от 10 клубочков или канальцев, а в медуллярной – 10 участков петель Генле. Плаг-метод был выбран после того, как в предварительных исследованиях было установлено, что средние параметры люминесценции при использовании многоточечного метода и плаг-метода совпадают в пределах ошибки измерения.

Во второй серии эксперимент был повторен, а в почечных срезах исследовали количество тучных клеток по Унна не менее чем в пяти полях зрения, объектив $40\times$, окуляр $15\times$. Тучные клетки дифференцировались по зрелости кислых мукополисахаридов и выраженности грануляции. Кроме того, отдельно учитывались клетки кортикальной области и медуллярной зоны.

Полученный материал обработан статистически с использованием критерия t Стьюдента в среде табличного процессора Excel из пакета прикладных программ MS Office XP для первой серии экспериментов и критерия U Вилкоксона-Манна-Уитни в среде пакета Statistica 6.0 для второй серии экспериментов. Корреляционные отношения рассчитаны в среде табличного процессора Excel из пакета прикладных программ MS Office XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Водная депривация вызывала статистически достоверное уменьшение флюоресценции катехоламинов во всех отделах нефрона, максимальное в первые сутки депривации, а во вторые – наблюдалась тенденция к восстановлению исходного уровня (рис. 1). Кроме снижения флюоресценции, нами зафиксировано статистическое различие между интенсивностью флюоресценции катехоламинов в субкапсулярных и медуллярных клубочках и проксимальными и дистальными канальцами в интак-

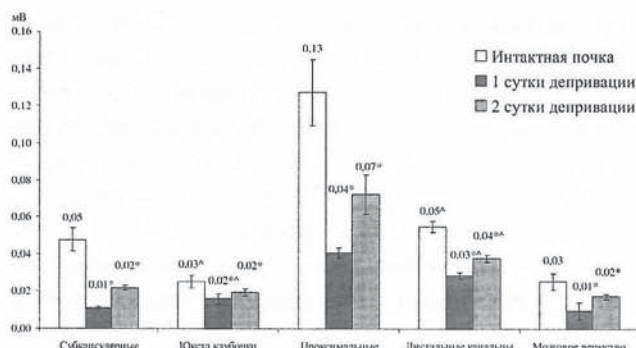


Рис. 1. Изменение флуоресценции катехоламинов в структурах нефрона крыс при водной депривации, N=9, n=60. Примечание: здесь и далее * $p < 0,01$ по отношению к контролю; ^ $p < 0,01$ по отношению к аналогичному отделу нефрона; размах вариационного ряда — ошибка средней.

тпой почке. Интенсивность флуоресценции в медуллярной области была примерно в два раза ниже, чем в субкапсулярной. В первые сутки эти различия полностью нивелировались, а ко вторым — происходило восстановление различий в канальцевом аппарате, но не в клубочках. Интенсивность флуоресценции в петлях Генле количественно сопоставима с флуоресценцией Юкта клубочков. Как в интактном органе, так и при депривации, вне зависимости от ее длительности, максимальная флуоресценция катехоламинов обнаруживается в канальцевом аппарате почки, больше в проксимальных канальцах, чем в дистальных.

Флуоресценция серотонина (рис. 2), количе-

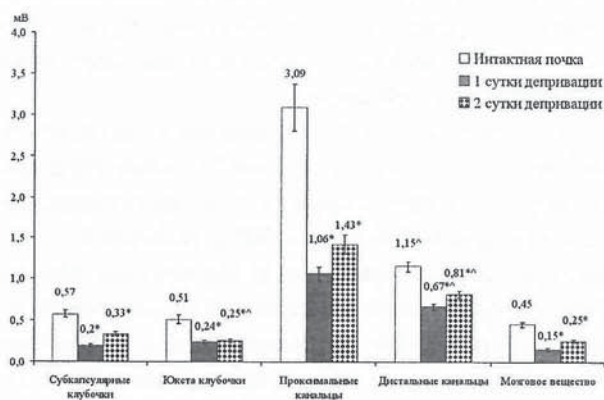


Рис. 2. Изменение флуоресценции серотонина в структурах нефрона крыс при водной депривации, N=9, n=60.

ственно более высокая, чем флуоресценция катехоламинов, также более выражена в канальцевом аппарате почки, чем в клубочковом и петлях Генле. Водная депривация вызывала такие же изменения флуоресценции серотонина, как и катехоламинов. Однако если флуоресценция катехоламинов уменьшалась двукратно, то относительное уменьшение флуоресценции серотонина в проксимальных канальцах было трехкратным.

При исследовании флуоресценции гистамина

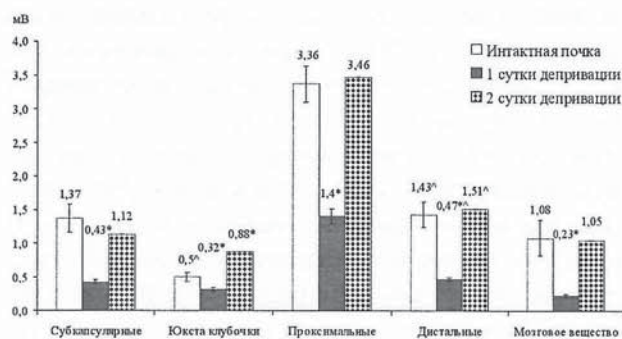


Рис. 3. Изменение флуоресценции гистамина в структурах нефрона крыс при водной депривации, N=9, n=60.

в интактном органе наблюдались различия между субкапсулярной и медуллярной областями, аналогичные различиям флуоресценции катехоламинов и серотонина. Лишение воды в первые сутки вызывало резкое угнетение флуоресценции гистамина (рис. 3). Однако к концу вторых суток интенсивность флуоресценции возвращалась к уровню интактного органа.

Интенсивность флуоресценции ацетилхолина

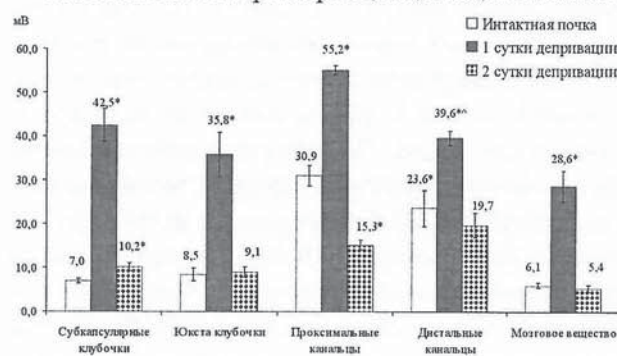


Рис. 4. Изменение флуоресценции ацетилхолина в структурах нефрона крыс при водной депривации, N=9, n=60.

менялась противоположным образом (рис. 4). В первые сутки депривации наблюдалось четырехкратное увеличение интенсивности флуоресценции ацетилхолина в клубочковом аппарате и петлях Генле и полуторакратное увеличение в канальцах. Во вторые сутки интенсивность флуоресценции уменьшалась, но оставалась достоверно выше в субкапсулярных клубочках, тогда как в канальцах была меньше интактного уровня.

Исследование корреляционных отношений (рис. 5) выявило сильную и среднюю достоверную отрицательную корреляцию между интенсивностью флуоресценции ацетилхолина и других медиаторов. Катехоламины, серотонин и гистамин между собой коррелируют положительно.

Тучные клетки в почке, в основном, обнаруживаются в субкапсулярной области, больше непосредственно под капсулой и в толще капсулы почки, чем в кортикальном слое. В медуллярной области

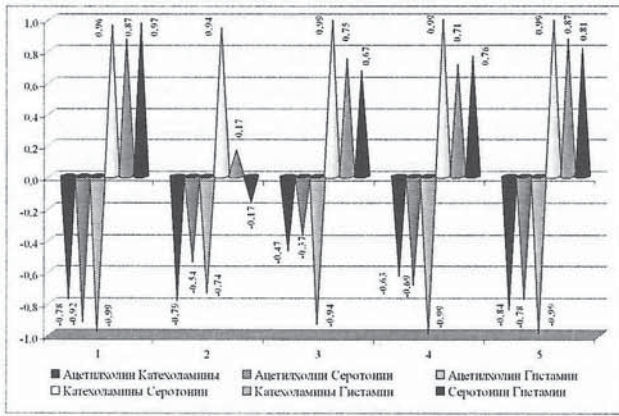


Рис. 5. Корреляционные отношения между изучаемыми медиаторами. Отрицательная корреляция - в порядке убывания интенсивности тона: ацетилхолин к катехоламинам, серотонину и гистамину соответственно (достоверность корреляции $p < 0,05$). Положительная корреляция - в порядке нарастания интенсивности тона: катехоламины к серотонину и гистамину, и серотонин к гистамину. 1 - субкапсулярные клубочки; 2 - юкстамедуллярные клубочки; 3 - проксимальные каналы; 4 - дистальные каналы; 5 - петли Генле.

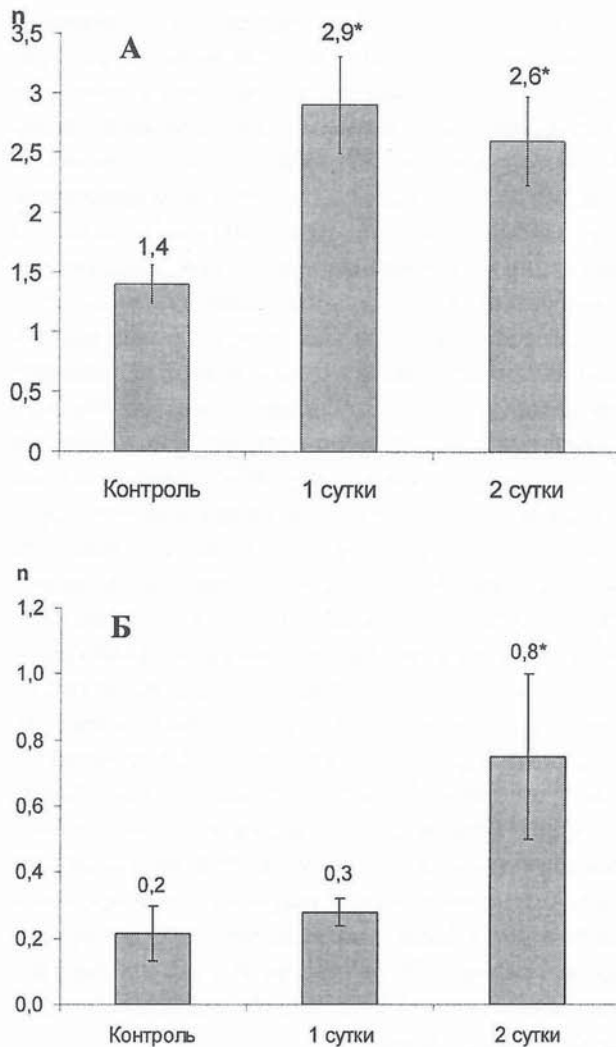


Рис. 6. Влияние водной депривации на число тучных клеток в кортикальной (А) и медуллярной (Б) областях почки крысы, n - число тучных клеток в поле зрения, $p < 0,05$, $N = 9$, $n = 15$.

тучные клетки единичны, общее их количество в семь и более раз меньше, чем в кортикальной области. В интактном органе, в основном, обнаруживаются β -метахроматичные клетки и, в меньшем количестве, - ортохроматичные, при депривации их

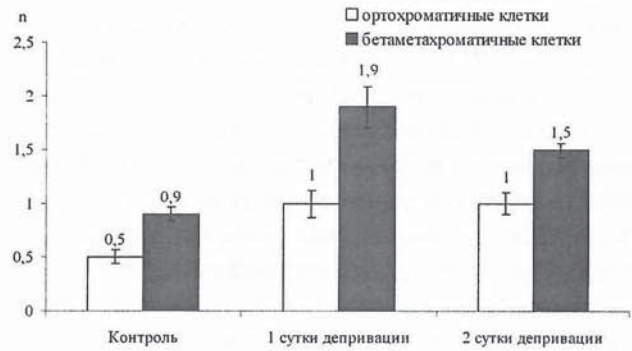


Рис. 7. Изменение числа тучных клеток в кортикальной области почки при водной депривации, $p < 0,05$, $N = 9$, $n = 15$.

соотношение сохраняется, но появляются единичные β -метахроматичные клетки (не статистично). Кроме того, если в интактной почке мастоциты имеют веретенообразную форму, то при водной депривации они становятся гексагональными. Наблюда-

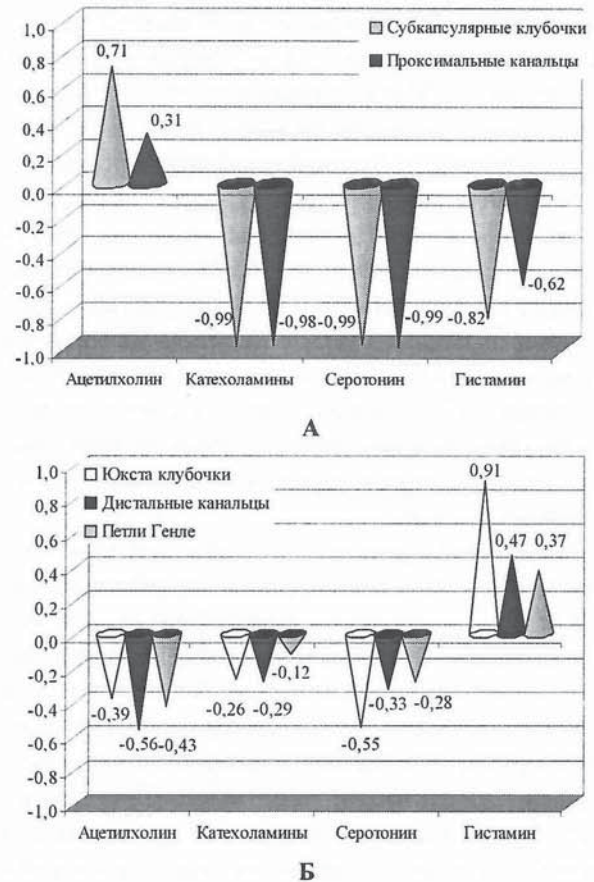


Рис. 8. Корреляционные отношения между числом тучных клеток (А - в кортикальной области и Б - в медуллярной области почки) и интенсивностью флуоресценции медиаторов в различных областях нефрона при водной депривации (достоверность корреляции $p < 0,05$), $N = 9$, $n = 15$.

ется выстраивание клеток в цепочки. Подсчет тучных клеток позволил обнаружить двукратное увеличение их количества при водной депривации, как в первые, так и во вторые сутки в кортикальной области (рис. 6). В медуллярной области число тучных клеток увеличивалось в четыре раза во вторые сутки. Увеличение числа тучных клеток происходило равномерно за счет как ортохроматических, так и β -метахроматических клеток (рис. 7).

Между числом тучных клеток в субкапсулярных клубочках и уровнем ацетилхолина наблюдается достоверная положительная корреляция (рис. 8), а с остальными медиаторами, как в субкапсулярных клубочках, так и в проксимальных канальцах – сильная и средняя отрицательная. В Юкста клубочках, дистальных канальцах и петлях Генле корреляция с ацетилхолином, катехоламинами и серотонином слабая и отрицательная. Между уровнем гистамина и числом тучных клеток – корреляция положительная, сильная с флюоресценцией в Юкста клубочках.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как и ожидалось, водная депривация вызывает изменения уровня экстранейрональных биогенных регуляторов в почке, однако паттерн наблюдаемых нами изменений оказался несколько неожиданным. Мы предполагали, что такой сильный стресс, как лишение воды, должен был вызвать увеличение интенсивности флюоресценции катехоламинов, как маркеров стресса. Ожидалось, что количество гистамина, как вещества, увеличивающего проницаемость биомембран в направлении от просвета сосуда или, может быть, канальца к интерстицию, будет возрастать. В то время как количество ацетилхолина могло бы снизиться, поскольку в ЦНС между адрено- и холинергической регуляцией отношения, как правило, реципрокные. Между тем результаты мы получили прямо противоположные.

Однако если учесть, что основным катехоламином почек является дофамин, экстранейрональный синтез которого из диоксифинеланина ряд исследователей наблюдали ранее [6, 7], это наблюдение не является неожиданным. Высокий уровень дофамина, как натрийуретика и диуретика, при водной нагрузке не желателен, видимо поэтому реализация программы по увеличению обратной реабсорбции воды при водной депривации реализуется через уменьшение содержания катехоламинов во всех отделах нефрона, особенно в проксимальном канальце, являющемся основной точкой приложения эндогенного почечного дофамина [6 и др.].

Параллельное снижение уровня тканевого серотонина является свидетельством участия этого вещества в регуляции транспорта воды в почке. Поскольку ренальные эффекты серотониновой регуляции не являются достаточно изученными, то для объяснения полученного нами факта можно пользоваться лишь спекуляциями. Так, например, между гистамином, ацетилхолином и серотонином, как биогенными регуляторами существует, по крайней мере, одна регуляторная связь, не обусловленная процессами нервной медиации. Серотонин является либератором гистамина, а гистамин – блокаторм ацетилхолинэстеразы [14]. Если наши данные трактовать с этой точки зрения, то снижение серотонина является достаточным объяснением наблюдаемого нами уменьшения интенсивности флюоресценции гистамина. Возможно, что в этом есть некая биологическая целесообразность, поскольку многократное повышение уровня ацетилхолина при водной депривации требует и увеличения активности разрушающего его фермента.

Разработанный нами на основе реакции J.H. Fellmana [15] метод флюоресцентного выявления ацетилхолина в тканях является новым и не апробированным другими исследователями, поэтому к полученным нами данным мы относимся с известной осторожностью. Однако то, что в этом исследовании мы получили классически разнонаправленные ответы симпатической и парасимпатической регуляции с сильной отрицательной корреляцией, убеждает нас в полноценности нашей методики.

Целесообразности увеличения уровня ацетилхолина при адаптации почки к водной депривации также можно дать объяснение. Известно, что перфузируемый в почечную артерию ацетилхолин в малых дозах вызывает диуретическую реакцию, тогда как даже незначительное превышение пороговой дозы сопровождается резким угнетением мочевыделения [16]. Поэтому реализация задержки воды при водном лишении вполне может осуществляться путем повышения синтеза ацетилхолина в почках. То, что такой синтез действительно имеет место, является и нашим наблюдением [13].

Кроме ферментативного разрушения медиаторов, существуют и альтернативные механизмы их удаления. Одним их таковых является захват биогенов тучными клетками. И, если изменение активности холинэстеразы при экзогенном введении холина нами было наблюдаемо в том же нашем исследовании [13], то участие тучных клеток в реализации почечной функции, по-видимому, практически не исследовалось.

Увеличение числа тучных клеток, индуцированное водной депривацией, видимо, вызвано увели-

чением количества гистамина и ацетилхолина – как рабочих субстратов. Переход мастоцитов из веретенообразной формы в гексагональную и появление одиночных g-метахроматичных клеток с одной стороны свидетельствует об увеличении сульфатированности кислых мукополисахаридов, а с другой – об увеличении числа гранул в цитоплазме лаброцитов. И то и другое есть свидетельство увеличения их зрелости и вступления на путь реализации своей программы. Выстраивание тучных клеток в цепочки, по мнению [17], происходит при иммунизации органа. Возможно, это является маркером тяжести повреждения почки при водной депривации, вслед за которой может наблюдаться образование иммунных комплексов. Поскольку положительная корреляция числа тучных клеток наблюдалась только по отношению к ацетилхолину и гистамину, то можно думать, что лаброциты участвуют в удалении обоих веществ.

Наблюдавшаяся нами тенденция к восстановлению изучавшихся показателей до интактного уровня, возможно, свидетельствует, что острая фаза стресса, вызванного водным лишением, реализуется в течение первых-вторых суток с переходом почки на новый уровень регуляции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из полученных нами данных следует, что программа задержки воды при водной депривации на уровне почек реализуется путем увеличения экстранейронального ренального синтеза ацетилхолина, сопровождаемого снижением уровней экстранейрональных катехоламинов, серотонина и гистамина. Удаление избыточного количества ацетилхолина может осуществляться с помощью почечной популяции тучных клеток.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнова ВИ. Видовые особенности аутолюминесценции и адренергической иннервации почки кошки и кры-

сы. В: *Морфофизиология нервной и сердечно-сосудистой системы в норме и патологии*. Чебоксары; 1974: 23-26

2. Смирнова ВИ. Люминесцентно-гистохимический анализ действия адренотропных препаратов и серотонина на почку. Автореф. дисс ... к.м.н., Чебоксары; 1976

3. Стопек Д, Гомбош А, Сиротякова М. Адренергическая и холинергическая иннервация почек некоторых млекопитающих. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии* 1978; 9: 37-43

4. Pirola CJ, Alvarez AL, Balda MS et al. Evidence for cholinergic innervation in dog renal tissue. *Am J Physiol* 1989; 257(5) (Pt 2): F746-754

5. Pirola CJ, Alvarez AL, Finkielman S et al. Release of acetylcholine from isolated canine renal tissue. *Am J Physiol* 1991; 260(2) (Pt 2): F198-203

6. Hagege J, Richet G. Proximal tubule histamine fluorescence in renal slices incubated with L-Dopa. *Kidney Int* 1985; 27: 3-8

7. Suzuki H, Nakane H, Kawamura M et al. Excretion and metabolism of dopa and dopamine by isolated perfused rat kidney. *Am J Physiol* 1984; 247(3) (Pt 1): E285-E290

8. Ugaily-Thulesius L., Thulesius O. The effects of urine on mast cells and smooth muscle of the human ureter. *Urological Research* 1988; 16(6): 441-447

9. Alessandri MG, Giovanni L, Mian M et al. PAF-induced histamine release in the isolated perfused rat kidney. *Int J Tissue Res* 1988; 10(1): 33-38

10. Falck B, Hillarp N-G, Thieme G, Torp A. Fluorescence of catecholamines and related compounds condensed with formaldehyde. *J Histochem Cytochem* 1962; 10: 348-354

11. Cross SAM., Even W, Rost FWD. A study of methods available for cytochemical localization of histamine by fluorescence induced with o-phthaldehyde or acetaldehyde. *Histochemistry* 1971; 3(6): 471-476

12. Козлов ВА, Уфукова АЮ, Толмачев АС. Патент № 2159433, приоритет 27 октября 1999, Способ определения ацетилхолина.

13. Kozlov VA, Glazirina OU, Ufukova AU et al. The choline changes acetylcholinesterases activity and acetylcholinium fluorescence intensity in the kidneys. In: 21th Workshop The biological essentiality of macro and trace elements, Germany, Jena, 18-19 October, 2002: 839-846

14. Вайсфельд ИЛ, Кассиль ГН. Гистамин в биохимии и физиологии. М.: Наука; 1981

15. Fellman JH. Determination of acetylcholine: Its application in a study of presynaptic release and a choline acetyltransferase assay. *J Neurochem* 1969; 16(2): 135-143

16. Аникин ГД. О механизме прямого влияния на почку некоторых биологически активных веществ: Автореф. дис. ... д.м.н. Барнаул; Чебоксары; 1971

17. Азнаурян АВ, Акопджанян ЭС, Чилингарян СЦ. Тканевые базофилы в тимусе. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии* 1984; 86 (4): 45-47

Поступила в редакцию 06.05.2003 г.

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, Л.В.Романив, Е.А.Доломатова, 2003
УДК 612.014.462:577.7:599.323.4

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

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

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

AGE-RELATED FEATURES OF THE OSMOREGULATING FUNCTION OF KIDNEYS IN WHITE RATS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Целью исследования было изучение состояния почек интактных крыс в ответ на острую осмотическую нагрузку в зависимости от возраста. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В условиях водной и острой осмотической (введение 3% раствора хлорида натрия) нагрузок проведен анализ состояния осморегулирующей функции почек у интактных крыс 3-х возрастных групп: в стадии полового созревания, молодых половозрелых и животных старшей возрастной группы. **Результаты.** Установлено, что введение 3% раствора хлорида натрия в объеме 5% от массы тела крысам, находящимся в стадии полового созревания, молодым половозрелым крысам, а также животным старшей возрастной группы, по сравнению с водной нагрузкой в объеме 5% от массы тела приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом наиболее высокие исходные величины клиренса креатинина, а также показатели индуцированного прироста данного параметра зарегистрированы в группе молодых половозрелых животных, а минимальные - в группе крыс, находящихся в стадии полового созревания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Найденные межгрупповые отличия динамики скорости клубочковой фильтрации и почечной экскреции исследуемых веществ указывают на наличие адаптивных реакций систем регуляции деятельности почек, адекватно отражающих возрастные особенности баланса обменных процессов и функциональных возможностей внутрипочечных гомеостатических механизмов.

Ключевые слова: белые крысы, возраст, почки, водная и осмотическая нагрузки, клиренс креатинина.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the state of the intact rats' kidneys in response to acute osmotic loading in relation to age. **MATERIALS AND METHODS.** An analysis of the state of the osmoregulating function of kidneys was performed under conditions of the water and acute osmotic (3% solution of sodium chloride) loading in intact rats of three age groups: animals in the stage of pubescence, young pubescent and old age group animals. **RESULTS.** It was found that 3% sodium chloride in the volume of 5% of body mass given to rats in the stage of pubescence, to young pubescent and animals of the old age group, as compared to water loading in the volume of 5% of body mass resulted in the increased rate of glomerular filtration. The highest initial values of creatinine clearance and the indices of the induced growth of this parameter were registered in the group of young pubescent animals, and the minimal ones in the group of animals in the stage of pubescence. **CONCLUSION.** The difference in the dynamics of the glomerular filtration rate and renal excretion of the substances under study points to the presence of adaptive reactions of the renal activity regulation systems which adequately demonstrate age-related features of balance of metabolic processes and functional abilities of the renal homeostatic mechanisms.

Key words: white rats, age, kidneys, water and osmotic loading, creatinine clearance.

ВВЕДЕНИЕ

Способность живых организмов обеспечивать постоянство внутри- и внеклеточного ионного состава является одним из наиболее древних гомеостатических механизмов. При этом, помимо специфического катионного и анионного состава различных секторов водного бассейна организма, имеет значение баланс концентраций осмотически активных веществ (главным образом минеральных) по разные стороны плазматической мембраны клетки. В литературе также отмечается, что механизмы осморегуляции млекопитающих име-

ют закономерные особенности функционирования, как на ранних этапах онтогенеза [1], так и в пожилом возрасте [2,3]. Отмечается, что окончательное становление осморегуляции у крыс на уровне системных и внутрипочечных реакций совпадает по времени со стадией полового созревания [4]. С другой стороны, отмечается, что у пожилых людей регистрируются изменения секреции и чувствительности эффекторных органов к аргинин-вазопрессину [5] на фоне значимых отличий сосудистых, эндокринных и почечных реакций на

внутривенную инфузию солевых растворов [6]. Ранее нами было показано, что гипернатриевый рацион и острая осмотическая нагрузка раствором хлорида натрия у интактных животных приводит к увеличению клиренса креатинина и росту экскреции осмотически активных веществ [7]. Таким образом, целью данного исследования являлось изучение состояния почек интактных крыс в ответ на острую осмотическую нагрузку в зависимости от возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на трех группах белых беспородных крыс: 1-я группа – животные, находящиеся на стадии полового созревания, масса тела 40-60 г (n=22), 2-я группа – молодые половозрелые крысы, масса тела 95-110 г (n=20), 3-я группа – крысы старшей возрастной группы, масса тела 270-320 г. (n=24). Животные каждой из групп были путем случайного отбора разделены на две подгруппы, при этом крысам одной из подгрупп была проведена водная нагрузка, а второй подгруппе – гиперосмотическая нагрузка 3% раствором хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. Мочу собирали в течение 2 часов, после чего проводили декапитацию животных под легкой эфирной анестезией, собранные образцы крови стабилизировали гепарином. В полученных образцах мочи и плазмы определяли осмоляльность криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрацию креатинина в реакции с пикриновой кислотой, концентрацию фосфатов, а также белок мочи фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Показатели диуреза и экскреции веществ, а также величину клиренса креатинина рассчитывали на 100 г массы тела в соответствии

с общепризнанными формулами [8]. Статистический анализ проводили с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице представлены результаты исследования деятельности почек крыс указанных возрастных групп в условиях водной и осмотической нагрузки. Следует отметить, что при водной и острой осмотической нагрузках показатели диуреза, а также экскреций белка, фосфатов и осмотически активных веществ были наиболее высокими во 2-й группе, а наиболее низкими в 3-й группе. Кроме того, показатели диуреза при острой осмотической нагрузке в 3-й группе крыс достоверно ниже в сравнении с водной нагрузкой на фоне существенного прироста диуреза под влиянием 3% раствора хлорида натрия в 1-й и 2-й группах. Установлено также, что во всех 3-х группах имеет место повышение клиренса креатинина при введении 3% раствора хлорида натрия по сравнению с водной нагрузкой. В то же время двукратный прирост скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявлен только в группах половозрелых животных (2-я и 3-я группы), однако абсолютные показатели увеличения СКФ во 2-й группе значительно превосходят результаты, полученные в 3-й группе. Таким образом, разность СКФ между солевой и водной нагрузками увеличивается в ряду групп животных: крысы в стадии полового созревания, крысы старшей возрастной группы и молодые половозрелые крысы. При этом наиболее низкие показатели экскреций белка и фосфатов зарегистрированы у крыс старшей возрастной группы, а наиболее высокие – в группе молодых половозрелых крыс.

Показатели функционального состояния почек интактных крыс различных возрастных групп в условиях водной и острой гиперосмотической нагрузки 3% раствором хлорида натрия $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Крысы в стадии полового созревания		Молодые половозрелые крысы		Крысы старшей возрастной группы	
	Вода n=11	3% р-р NaCl n=11	Вода n=10	3% р-р NaCl n=10	Вода n=12	3% р-р NaCl n=12
Масса тела, г	54±7	58±5	102±11	107±9	309±19	297±25
Диурез, мл	1,9±0,4 p<0,01	2,5±0,2 p<0,01	3,1±0,3	4,2±0,3	1,7±0,1 p<0,01	0,9±0,1 p<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	127±12	672±24	139±10	598±27	90±24	761±31
Креатинин мочи, мкмоль/л	1003±85 p<0,05	884±72 p<0,05	797±94	598±78	1354±121 p<0,05	2368±132 p<0,01
Белок мочи, мг/л	31±5 p<0,01	35±4	11±3	33±5	30±4 p<0,01	61±7 p<0,01
Фосфаты мочи, ммоль/л	5,5±0,9	13,5±1,3	5,9±0,7	11,1±1,0	3,6±0,2	9,8±0,7
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	0,23±0,03 p<0,01	2,28±0,24	0,49±0,07	2,29±0,31	0,15±0,02 p<0,01	0,70±0,05 p<0,01
Экскреция белка, мг/час	0,05±0,01	0,11±0,02	0,06±0,01	0,12±0,02	0,05±0,01	0,05±0,01 p<0,05
Экскреция фосфатов, мкмоль/час	9,1±1,7 p<0,01	32,2±2,4	19,2±2,6	46,0±3,8	6,3±1,1 p<0,01	9,7±1,5 p<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	331±22 p<0,01	404±19 p<0,01	708±34	1211±47	356±14 p<0,01	635±20 p<0,01

p - показатель достоверности отличий в сравнении с данным видом нагрузки в группе молодых половозрелых животных
n - число наблюдений

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока являются одними из наиболее важных показателей, характеризующих возрастные особенности функционального состояния почек как в ранних периодах онтогенеза [9], так и у пожилых людей [10]. При этом наиболее динамичные структурные изменения сосудисто-клубочкового аппарата в постнатальном периоде у крыс наблюдаются с момента рождения до 60-дневного возраста и связаны с васкуляризацией и увеличением линейных размеров почечного тельца [9]. Морфологические изменения клубочка также являются специфическим признаком, характеризующим естественный процесс старения [11]. Следовательно, логично предположить, что возрастные особенности морфологии сосудисто-клубочкового аппарата во многом определяют найденные межгрупповые отличия динамики клиренса креатинина под влиянием острой осмотической нагрузки в исследуемых группах животных. Однако наряду с этим установлено, что стимуляция СКФ введением 3% раствора хлорида натрия сопровождается увеличением диуреза в 1-й и 2-й группах крыс по сравнению с водной нагрузкой, тогда как в 3-й группе введение гипертонического раствора приводит к достоверному уменьшению мочеотделения. Относительно меньший диурез в старшей возрастной группе обусловлен как более низкими показателями клубочковой фильтрации, так и увеличением канальцевой реабсорбции воды, о чем свидетельствуют наиболее высокие показатели концентрации креатинина мочи и осмоляльности мочи в условиях солевой нагрузки в сравнении с 1-й и 2-й группами. Возможно, наблюдаемые изменения обусловлены в равной мере возрастными особенностями состояния регуляции водно-солевого обмена в ответ на осмотические нагрузки [6] и морфологическими изменениями почечных структур [12]. Более низкие величины в условиях водного и солевого диуреза получены также у крыс в стадии полового созревания на фоне уменьшения скорости клубочковой фильтрации и повышенной концентрации креатинина в сравнении с молодыми половозрелыми крысами. При этом параметры канальцевой реабсорбции свидетельствуют о том, что экскреции осмотически активных веществ и фосфатов на 1 мл клубочкового фильтрата в 1-й группе животных (соответственно 0,092 мосмоль/мл и 1,30 мкмоль/мл) при водно-солевой нагрузке значительно превосходят величины, рассчитанные для 2-й (0,033 мосмоль/мл и 0,65 мкмоль/мл) и 3-й (0,019 мосмоль/мл и 0,27 мкмоль/мл) групп. Кроме того,

в 3-й и особенно в 1-й группах найдены более низкие величины осмоляльности плазмы крови, как при водной, так и при водно-солевой нагрузках по сравнению с крысами 2-й группы на фоне сниженной концентрации фосфатов плазмы в 3-й группе. Согласно данным литературы основным местом реабсорбции неорганических фосфатов фильтрата является проксимальный отдел нефрона [13], при этом существенные почечные потери фосфатов на фоне селективного поражения проксимального отдела нефрона не сопровождаются резкими изменениями показателей осмоляльности мочи [14,15]. Следовательно, более низкие величины скорости клубочковой фильтрации и диуреза крыс 1-й группы в сравнении со 2-й группой, наряду со структурными особенностями почечной ткани, могут быть обусловлены относительно меньшей эффективностью канальцевых (главным образом проксимальных) механизмов реабсорбции веществ. Непрямым подтверждением такого предположения является увеличение экскреции белка у крыс 1-й группы при незначительных изменениях показателей клубочковой фильтрации в условиях острой осмотической нагрузки.

Таким образом, приведенные данные позволяют предположить, что возрастные особенности реакции почек на острую осмотическую нагрузку осуществляются, как на уровне сосудисто-клубочкового аппарата, так и на канальцевом уровне. При этом наиболее выраженное увеличение загрузки нефрона осмотически активными веществами внеклеточной жидкости происходит благодаря повышению клубочковой фильтрации, а величина экскреции поступившего избытка осмотически активных веществ с мочой регулируется интенсивностью канальцевой реабсорбции, главным образом на уровне проксимального отдела нефрона. Такой вывод базируется на сравнительном анализе клиренса креатинина, фракционной экскреции фосфатов, осмотически активных веществ и белка. Следует отметить, что нами выявлены некоторые возрастные особенности описанных механизмов. Например, у крыс в стадии полового созревания в ответ на гипертоническую нагрузку отмечаются более высокие показатели фракционной экскреции осмотически активных веществ и фосфатов и менее выраженный прирост клиренса креатинина, в отличие от молодых половозрелых крыс. Таким образом, найденные возрастные закономерности реакции почек крыс на водную и осмотическую нагрузку можно расценивать, как характерные для данного временного отрезка жизни организма и в значительной степени зависящие, в том числе, и от состояния системных и внутрипочечных гуморальных меха-

низмов регуляции водно-солевого гомеостаза, а также от функционального состояния транспортных систем канальцевого отдела нефрона. Действительно, данные литературы свидетельствуют, что снижение объема воды в организме и нарушение ионного баланса у лиц пожилого возраста в значительной степени обусловлены состоянием системных гомеостатических механизмов и процессов канальцевого транспорта веществ [16]. В равной мере в период, предшествующий половому созреванию, наблюдаются стремительные изменения внутрипочечных систем ауторегуляции [17] и канальцевого транспорта глюкозы и фосфатов, причем темпы становления транспортных систем фосфатов в проксимальном отделе нефрона ниже [18]. Таким образом, возрастная динамика почечного функционального резерва, наряду с особенностями морфо-функциональных признаков сосудисто- клубочкового аппарата в значительной степени обусловлена состоянием канальцевого транспорта неорганических (вода, натрий, фосфаты) и органических (аминокислоты, глюкоза) веществ, а также гуморальных механизмов регуляции водно-солевого гомеостаза. Следовательно, целесообразность возрастных особенностей абсолютных величин СКФ при водной нагрузке и её прирост, индуцируемый гиперосмотическим раствором хлорида натрия, по нашему мнению, состоит в том, что величина осмотической загрузки нефрона достаточно точно соотносится с состоянием систем канальцевого транспорта и гуморальных механизмов регуляции водно-солевого гомеостаза. Такая координация позволяет обеспечить необходимый уровень эффективности экскреторной функции почек и избежать ренальных потерь физиологически важных для организма веществ [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что введение 3% раствора хлорида натрия в объеме 5% от массы тела крысам, находящимся в стадии полового созревания, молодым половозрелым крысам, а также животным старшей возрастной группы, по сравнению с водной нагрузкой в объеме 5% от массы тела приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом, наиболее высокие исходные величины скорости клубочковой фильтрации, а также показатели индуцированного прироста данного параметра зарегистрированы в группе молодых половозрелых животных, а минимальные – в

группе крыс, находящихся в стадии полового созревания. Найденные межгрупповые отличия динамики скорости клубочковой фильтрации и почечной экскреции исследуемых веществ указывают на наличие адаптивных реакций систем регуляции деятельности почек, адекватно отражающих возрастные особенности баланса обменных процессов и функциональных возможностей внутрипочечных гомеостатических механизмов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kiviranta T, Tuomisto L, Jolkkonen J, Airaksinen EM. Vasopressin in the cerebrospinal fluid of febrile children with or without seizures. *Brain Dev* 1996; 18 (2):110-113
2. Cooke CR, Wall BM, Jones GV et al. Reversible vasopressin deficiency in severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (1): 44-52
3. Ishikawa S, Fujita N, Fujisawa G et al. Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. *Endocr J* 1996; 43 (1):101-108
4. Длоуга Г, Кршечек И, Наточин Ю. Онтогенез почки. Ленинград: Наука; 1981
5. Terano T, Seya A, Tamura Y et al. Characteristics of the pituitary gland in elderly subjects from magnetic resonance images: relationship to pituitary hormone secretion. *Clin Endocrinol Oxf* 1996; 45 (3): 273-279
6. Stachenfeld NS, Mack GW, Takamata A. Thirst and fluid regulatory responses to hypertonicity in older adults. *Am J Physiol* 1996; 271 (3, Pt 2): R757-R765
7. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук.-Черновцы, 1987.-368 с.
8. Наточин ЮВ. Физиология почки. Формулы и расчёты. Ленинград: Наука; 1974
9. Watanabe H, Sakai T, Kobayashi N et al. Glomerular basement membrane outpockets and glomerular growth in the postnatal development of the rat kidney. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(4): 461-466
10. Baylis C, Schmidt R. The aging glomerulus. *Semin Nephrol* 1996; 16 (4): 265-276
11. Radke KJ. Renal physiology series: Part 6 of 8. The aging kidney: structure, function, and nursing practice implications. *ANNA J* 1994; 21(4): 181-190
12. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232(2): 194-201
13. Garcia AA. Ifosfamide-induced Fanconi syndrome. *Ann Pharmacother* 1995; 29(6): 590-591
14. Jones DP, Chesney RW. Renal toxicity of cancer chemotherapeutic agents in children: ifosfamide and cisplatin. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7(2): 208-213
15. Rossi R, Godde A, Kleinebrand A et al. Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction. *Ren Fail* 1995; 17(5): 551-557
16. Ayus JC, Arief Al. Abnormalities of water metabolism in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; 16(4): 277-288
17. Gomez RA, Pupilli C, Everett AD. Molecular and cellular aspects of renin during kidney ontogeny. *Pediatr Nephrol* 1991; 5 (1): 80-87
18. Jones DP, Chesney RW. Development of tubular function. *Clin Perinatol* 1992; 19 (1): 33-57

Поступила в редакцию 27.05.2003 г.

© В.Н.Спиридонов, Ю.А.Никогосян, 2003
УДК 611.61-072.72

В.Н. Спиридонов, Ю.А. Никогосян

ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК С ПОМОЩЬЮ ПОКАЗАТЕЛЯ Kt/V

V.N. Spiridonov, Yu.A. Nikogosyan

ESTIMATION OF THE FUNCTIONAL STATE OF KIDNEYS ACCORDING TO Kt/V INDEX

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

Ключевые слова: почки, заболевания, функциональное состояние почек.

Key words: kidneys, diseases, functional state of the kidneys.

В последнее время для оценки эффективности проводимого гемодиализа применяется интегральный показатель Kt/V . Где K – клиренс диализатора для мочевины; t – продолжительность сеанса гемодиализа и V – объем распределения мочевины, который принято считать равным массе тела больного, умноженной на коэффициент 0,58. При проведении гемодиализа в режиме 3 раза в неделю доза диализа считается достаточной, если величина Kt/V для одного сеанса превышает значение 1,2 – 1,3, что в расчете на неделю составляет 3,6 – 3,9. Оценка адекватности гемодиализа по удалению мочевины из организма с клинической точки зрения полностью себя оправдала [1,2].

Мы предлагаем для объективной оценки функционального состояния пораженных почек определять показатель Kt/V . Величина этого показателя может быть положена в основу определения стадии почечной недостаточности, служить объективным показателем для перевода больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) на заместительную почечную терапию (гемодиализ, перитонеальный диализ) и оценки остаточной функции почек у диализных больных для обоснованного сокращения диализного времени, особенно при решении вопроса о переводе пациента с режима гемодиализов три раза в неделю на двухразовый диализ.

Минимальным, повторяющимся интервалом времени при лечении больного регулярным гемодиализом является неделя. Поэтому при сравнении функционального состояния почек у нефрологических больных и у больных, получающих диализную терапию, в качестве интервала наблюдения t выбрана неделя.

Концентрация мочевины в сыворотке и в моче, диурез определяется в течение одного дня, а показатель Kt/V рассчитывается на неделю, учитывая режим диализа, по формуле:

$$Kt/V = \frac{U_{ur} \times D \times 7}{S_{ur} \times P \times 0,58} ;$$

Где

U_{ur} – концентрация мочевины в моче (ммоль/л);

S_{ur} – концентрация мочевины в сыворотке (ммоль/л);

D – диурез (л);

7 – число дней в неделю;

P – масса тела больного (кг);

0,58 – объем распределения мочевины в теле больного (л/кг).

Из исследуемых лиц были сформированы 4 группы по степени тяжести почечной недостаточности.

1-ю группу составили люди, не имеющие нарушений функции почек (14 человек);

2-я группа была образована из 37 больных, имеющих ХПН IB-IIA стадию почечной недостаточности (по классификации С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко 1986г.);

3-я группа состояла из 41 пациента, имеющих ХПН IIB стадии;

4-я группа состояла из 32 больных с ХПН IIIA стадией.

В каждой группе рассчитывались средние значения показателя Kt/V по предложенной методике, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), концентрации креатинина в сыворотке крови (Scr

ммоль/л) и определялись коэффициенты корреляции с Scr и СКФ.

Полученные данные представлены в таблице.

Из таблицы видно, что по мере прогрессирования почечной недостаточности снижается показатель очищения крови Kt/V и СКФ, а концентрация креатинина в сыворотке нарастает.

Обращает на себя внимание достаточно сильная и достоверная обратная связь между Kt/V и креатинином во 2-й и 3-й группах больных ($-0,35 \pm 0,16$ и $-0,380,15$) соответственно, что может

быть объяснено предельным использованием компенсаторных механизмов регуляции, которые отсутствуют в 4-й группе больных с терминальной ХПН и практически не включаются в 1-й группе лиц без нарушений функции почек.

Тесная и достоверная связь Kt/V с СКФ может быть объяснена не только снижением СКФ при прогрессировании ХПН, но и тем, что в формулу расчета этих показателей входит значение диуреза.

При определении степени ХПН и решении вопроса о переводе больного на заместительную почечную терапию обычно исходят из результатов определения значений Scr и СКФ. Методы заместительной почечной терапии (регулярный гемодиализ, гемофильтрация, гемодиализация, перитонеальный диализ) показаны при значении Scr превышающем 0,5 ммоль/л и при снижении СКФ ниже 10 мл/мин.

Для определения граничного значения Kt/V из больных с ХПН IIБ ст. была сформирована группа, имеющая концентрацию креатинина в сыворотке около 0,5 ммоль/л и СКФ – 10 мл/мин. Таких больных оказалось 20. После статистической обработки установлено, что средняя концентрация креатинина в сыворотке крови $Scr = 0,50 \pm 0,02$ ммоль/л, а СКФ $= 10,46 \pm 0,44$ мл/мин. Показатель Kt/V для этой группы больных оказался равным $1,87 \pm 0,18$ в неделю. Таким образом, снижение показателя Kt/V у больных ниже 2,0 в неделю в результате прогрессирования почечной недостаточности может служить объективным показате-

Основные показатели при прогрессировании ХПН

Показатели	Группа исследуемых больных			
	1-я n=14	2-я n=37	3-я n=41	4-я n=32
Kt/V (в нед.)	$10,27 \pm 0,80$	$3,13 \pm 0,22$	$1,67 \pm 0,14$	$0,91 \pm 0,10$
Креатинин Scr (ммоль/л)	$0,090 \pm 0,003$	$0,26 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,01$	$0,95 \pm 0,04$
Скорость клубочковой фильтрация СКФ (мл/мин)	$96,64 \pm 9,65$	$22,72 \pm 1,54$	$9,88 \pm 0,62$	$5,06 \pm 0,30$
Коэффициент корреляции Kt/V с Scr	$0,21 \pm 0,28$ $p > 0,1$	$-0,35 \pm 0,16$ $p < 0,001$	$-0,38 \pm 0,15$ $p < 0,01$	$-0,02 \pm 0,18$ $p > 0,1$
Коэффициент корреляции Kt/V с СКФ	$0,79 \pm 0,18$ $p < 0,001$	$0,61 \pm 0,13$ $p < 0,001$	$0,62 \pm 0,13$ $p < 0,001$	$0,61 \pm 0,14$ $p < 0,001$

лем для перевода больного на заместительную почечную терапию.

При решении вопроса о переводе больного, получающего три сеанса гемодиализа в неделю, на двухразовое проведение гемодиализов исходят из оценки функционального состояния почек. Проведение 2-х сеансов гемодиализа в неделю дает значение Kt/V, равное 2,6. Для достаточного удаления токсических продуктов из организма недельное значение Kt/V для больного, рассчитанное по диурезу, должно быть не ниже $3,9 - 2,6 = 1,3$. Таким образом, если значение Kt/V, рассчитанное по диурезу, превышает значение 1,3, то можно с достаточной гарантией переводить больного на двухразовый режим гемодиализа в неделю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При снижении показателя Kt/V, рассчитанного по диурезу, ниже 2,0 в неделю у больных с ХПН показан их перевод на заместительную почечную терапию.

2. При снижении показателя Kt/V остаточной функции почек ниже 1,3 в неделю больной должен получать регулярный гемодиализ в режиме трех сеансов в неделю.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gotch FA, Sargent JA, Keen ML. Whither goes Kt/V ? *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S3 – S18
2. Levine J, Bernard D. The role of urea kinetic modeling, TAC urea, and Kt/V in achieving optimal dialysis: A critical reappraisal. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 285-301

Поступила в редакцию 19.04.2003 г.

© И.В.Зимин, А.В.Смирнов, С.Ш.Аль-Шукри, Б.Г.Лукичев, 2003
УДК [616.61-002+577.7]:92 Петр I

И.В. Зимин, А.В. Смирнов, С.Х. Аль-Шукри, Б.Г. Лукичев

ПОСЛЕДНЯЯ БОЛЕЗНЬ И СМЕРТЬ ПЕТРА ВЕЛИКОГО

I. V. Zimin, A. V. Smirnov, S. Sh. Al-Shukri, B. G. Lukichev

THE LAST DISEASE AND DEATH OF PETER THE GREAT

Кафедры истории отечества, пропедевтики внутренних болезней, урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия.

Ключевые слова: Император Петр I, болезнь, причина смерти.

Key words: emperor Peter I, disease, cause of death.

Участь великих людей отчасти горька. Все их деяния, все стороны жизни, в том числе и личной, становятся предметом пристального внимания и подчас пристрастного суда потомков. Понятно, что состояние здоровья государственного деятеля является, по сути, достоянием государства, болезнь и тем более смерть существенно изменяют ход истории. Петр I был великим государственным деятелем европейского масштаба, поэтому его жизнь стала предметом изучения и поклонения, но вместе с тем его смерть обросла ворохом домыслов и слухов. При этом, если его биография являлась объектом пристального и профессионального внимания историков,¹ то в вопросах его смерти их оценки и мнения были малокомпетентны и политизированы. Поэтому задача настоящей статьи сводится к попытке обобщения широко известных опубликованных фактов, связанных со смертью царя и попытке анализа этих фактов с точки зрения современной медицинской науки. Целью исследования мы избрали заболевание, приведшее к смерти царя, которое развивалось в период с 1722 по январь 1725 года.

В последний год жизни царя состояние его здоровья значительно ухудшилось. В феврале 1724 г. Петр I вместе с женой Екатериной Алексеевной отправился принимать курс лечения марциальными водами. Необходимо напомнить, что Петр был первым из русских, взявшим за правило регулярные поездки «на воды». Еще в 1698 г. он посетил Баденские воды, в 1716 г. – Пирмонтские, в 1717 г. Спааские и в том же году Аахенские воды, в 1722 г. он пил целебные воды на р. Терек, посещал липецкие и олонечские (1719, 1720, 1722 г.) минеральные воды. Некоторые исследователи связывали эти поездки с необходимостью

лечения венерических заболеваний. Косвенно об этом свидетельствуют письма царя к жене. Надо заметить, что у Петра были своеобразные взгляды на супружеские отношения. Сам Петр ничем себя не ограничивал, и возле него всегда находились так называемые «метрессы». Так, в июне 1717 г. Петр писал жене из Спа, где лечился водами: «Инаго объявить отсел нечего, только что мы сюда приехали вчерась благополучно, а понеже во время питья вод домашней забавы дохторы употреблять запрещают, того ради я матресеую свою отпустил к вам, ибо не мог бы удержатца, ежели б при мне была» [1].

В мае 1724 г., после пышной коронации в Успенском соборе московского Кремля Екатерины Алексеевны, его здоровье вновь ухудшается. Он вновь отправляется на подмосковные минеральные воды на Угодских заводах. О характере проблем, связанных со здоровьем царя, можно судить по его письму от 7 июня 1724 г.: «Объявляю вам, что воды, слава Богу, действуют изрядно, а особливо урину гонят не меньше олонечских» [1]. 9 июня 1724 г. он вновь пишет, что ему «гораздо лучше стало, и надеюсь с помощью Божию избыть болезнь». В свите голштинского герцога, который сватался к старшей дочери Петра – Анне был камер-юнкер **Фридрих Вильгельм фон Берхгольц**. Его точные и поденные записи являются одним из надежных источников последних лет царствования Петра. В день прибытия Петра в Москву, 12 июня 1724 г., он записал: «Говорят, что он остался очень доволен тамошними минеральными водами». То, что Петр принимал воды в течение года дважды, свидетельствовало об ухудшении его здоровья. В прежние годы Петр обходился одним курсом лечения.

Несмотря на пошатнувшееся здоровье, Петр по-прежнему был загружен государственными делами. Царь был прагматиком и фаталистом и руководство

¹ В основу настоящей статьи положены исторические материалы, собранные известным историком д.и.н. Н.Павленко в монографии «Петр Великий». М., 1998.

вался соображением, высказанным доктору Блюментросту: «Болезнь упряма, знает то натура, что творит, но о пользе государства пещись надлежит неусыпно, доколе силы есть» [1].

16–20 августа 1724 г. Петр вновь нездоров. Он не выходит из дома, принимает лекарства. Но затем он принимает активное участие в очередной серии торжеств. Праздники как обычно сопровождались обильными возлияниями,² что сразу же сказалось на здоровье царя. С 3 по 12 сентября Петр вновь не покидает покоев. 12 сентября Берхгольц записал в дневнике: «Его величество император все еще не оправился совершенно от болезни, почему лейб-медик продолжает постоянно ночевать при дворе» [1].

В ноябре 1724 г. произошло событие, которое также не могло бесследно пройти для здоровья царя. 8 ноября 1724 г. был арестован камергер императрицы Виллим Монс и уже 16 ноября ему по приговору отрубили голову. В официальном обвинении речь шла о взяточничестве, но казнили камергера за интимную связь с императрицей. Император был в бешенстве.

К этому времени относится самая распространенная в литературе легенда, связанная с болезнью царя. Ее источником являлся один из «Подлинных анекдотов о Петре Великом, собранных Яковом Штелиным». Следует отметить, что анекдотами в то время назывались просто короткие рассказы. Она гласит, что царь, возвращаясь из поездки в Шлиссельбург 5 ноября 1724 г., принял участие в спасении тонущего бота с солдатами в районе Лахты. Деятельный царь якобы сам принял участие в спасении тонувших и был в ледяной неводской воде. Это привело к обострению болезни, которая продолжалась до конца декабря 1724 г. По мнению д.и.н. Н. Павленко, об этом не может быть и речи. «Походный дневник» царя подробно информирует о его повседневной деятельности и никто из современников, кроме Я. Штелина, не упоминает об этом эпизоде.

6 января 1725 г. заболевание, мучившее царя, вновь возвращается. Причиной обострения, видимо, послужила простуда, которой император заболел во время Рождественских праздников, когда в качестве полковника Преображенского полка проследовал по морозу до Невы, до Иордани, и находился там до конца службы. Несмотря на обострение болезни, царь все еще пытался заниматься делами.

Кризис в развитии болезни наступил 16 января 1725 г. С 17 января царь был прикован к постели болезнью.

Скончался Петр Великий 28 января в страшных мучениях. В Манифесте об этом говорилось: «Понеже по воле всемогущего Бога всепресветлейший, державнейший Петр Великий, император и самодержец всероссийский, наш всемилостивейший государь сего генваря 28 дня от сего временного мира в вечное блаженство отиде...».

Его смерть сразу же обросла множеством слухов. Начался процесс мифотворчества. При этом, надо отметить, что эти слухи распространялись в основном за границей и уже оттуда проникали в Россию. Поэтому один из сподвижников Петра, блестящий публицист *Феофан Прокопович*, произнесший знаменитую речь над гробом Петра, был вынужден взяться за перо и написать «Краткую повесть о смерти Петра Великого». Он писал, что «понуждает к тому и то, что о сем несовершенные повести, от иностранных печатные, произошли... мы самовидцы-свидетели, которым все сие известно есть, истинную повесть написали». Таким образом, буквально сразу же после смерти царя начинается процесс накопления вводимых в историческую литературу различных версий, связанных со смертью Петра Великого.

Первым, кто попытался систематизировать все эти версии, был известный акушер и историк медицины *В. Рихтер*. В вышедшем в 1820 г. третьем томе его «Истории медицины в России» содержится раздел под названием «Врачебные замечания о последней болезни и кончине Петра Великого». Он справедливо замечал, что «Столь много написано и распространено по Европе несправедливого и сомнительного о последней болезни сего Великого Монарха историками, не врачами», что необходимо «употребить и врачебные сведения» [2]. На основании опубликованных к тому времени сведений В. Рихтер рассматривал несколько версий, связанных со смертью царя.

Первую версию Рихтер связывал с официальной «каменной болезнью». Именно об этом заболевании писало большинство очевидцев. Так, один из руководителей внешней политики Голштинии, соратник голштинского герцога Карла Фридриха, граф *Геннинг Фредерик Бассевич* (1680–1749), живший в России с 1721 г., писал: «Жертвы Венере и Вакху истощали его силы и развивали в нем *каменную болезнь*... Очень скоро после праздника св. Крещения 1725 года император почувствовал припадки болезни, окончившейся его смертью... Вскоре от жгучей боли, крики и стоны его раздались по всему дворцу, и он не был уже в состоянии думать с полным сознанием о распоряжениях, которых требовала его близкая кончина. Страшный жар держал его почти в постоянном бреду ... он лишился уже языка и сознания, которые более к нему не возвращались. В этом состоянии он прожил однако ж еще 36 часов» [3].

² Двор Петра был «пьяным». По воспоминаниям датского посла Юля Юста за январь 1710 г. в доме А. Меншикова пол застилался «толстым слоем сена, дабы по уходе пьяных гостей можно было с большим удобством убирать их нечистоты, блевотину и мочу». (см.: Петр Великий: воспоминания, дневниковые записи, анекдоты. СПб., 1993. С. 100.)

Об этом же диагнозе писал и камер-юнкер **Берхгольц**. Он упоминал, что царь «скончался между 4-м и 5-м часом утра, на 53 году от рождения. После 13-тидневных страданий *от каменной болезни* и других припадков. За три дня перед тем его величеству делали операцию, которая, по-видимому, кончилась так благополучно, что все готовы уже были считать его вне опасности».

Очевидец происходивших событий **Феофан Прокопович** писал, что болезнь «была *от водяного запора*, с жестоким удручением и понуждением частым». С 16 января 1725 г. «смертоносную силу возымела болезнь. И такая начала быть трудность в испражнении воды, которая часто напиралась, что за прелютейшую резь, терпеливый и великодушный в иных случаях муж от вопля не мог себя удержать. ... однако ж уже и вопить перестал: только во время испражнения воды тяжело громел, а кроме того непрестанно стонал ... однако до пятинадесяти часов боролся со смертью, и хотя ничего не говорил, только беспрестанно стонал и руку правую (понеже между тем левая параличом отнята, ничего не действовала) на сторону метал».

Яков Штелин в своих «Анекдотах» упоминал, что начиная с «Января 16 числа 1725 г. *водяная болезнь* начала жестоко мучить государя».

В. Рихтер называл официальный диагноз «ложно каменной болезнью», поскольку после смерти и вскрытия царя «никак не могли найти камня».

Вторая основная *версия* связывает смерть Петра Великого с последствиями «*сифилитической заразы*». Так, популяризатор истории **Казимир Валишевский** в книге «Петр Великий» писал: «8 сентября 1724 г. диагноз болезни выяснился окончательно: это был *песок в моче*, осложненный *возвратом плохо залеченного венерического заболевания*».

В советское время (1920-е гг.) этот «диагноз» был подхвачен историком проф. **М.Н. Покровским**, который в то время «переписывал» историю России. Он еще более «заострил» формулировки. Болезнь почек была исключена, оставлен только сифилис: «Смерть преобразователя была достойным финалом этого пира во время чумы. Петр умер, как известно, *от последствий сифилиса*, полученного им, по всей вероятности, в Голландии и плохо вылеченного тогдашними врачами». Ссылку на первоисточник у Покровского нет.

По мнению исследователя петровской эпохи историка **Н. Павленко** К. Валишевский строя свою гипотезу, воспользовался опубликованными во второй половине XIX в. донесениями французского посла в России **Кампредона**. В сентябре 1724 г. он сообщал в Версаль, что «Царь все еще страдает задержанием мочи. Он, правда, из-за этой болезни

не лежит, но она все же мешает ему заниматься делами... Уверяют, будто болезнь эта ничтожная». При этом в данном донесении нет ни следа упоминаний о венерическом заболевании как о главной причине болезни. Но в донесении от 19 января 1725 г., ссылаясь на слова «одного итальянского доктора», которого Кампредон называет своим приятелем и который принимал участие в лечении царя он сообщает, что причиной болезни является задержка мочи, которая развилась вследствие «застарелой венерической болезни». Уже после смерти царя, посол сообщал в донесении, что «источником болезни послужил застарелый и плохо вылеченный сифилис».

Эта версия также отвергалась В. Рихтером. Он задавал вопрос: «Неужели ученейший врач доктор Лаврентий Блюментрост (младший) при сифилитическом недуге не умел уничтожить способом всем известным болезнь, прежде нежели она могла возыметь столь пагубные последствия» [2]. Главным «источником» французского посла был итальянский врач Азарини. Н. Павленко основываясь на заявлении врача, сделанном за четыре дня до смерти царя, о том, что «крепкий организм царя вполне поборет болезнь, если только монарх будет следовать его советам», пишет, что «не подлежит сомнению, что в данном конкретном случае он допустил цепь ошибок в определении, как диагноза, так и исхода болезни» [1]. Кроме этого, важным аргументом, против «версии сифилиса» является то, что о ней, кроме французского посла, не сообщает ни один из европейских дипломатов, бывших в то время в С.-Петербурге. Необходимо заметить, что это были весьма информированные люди, которые не упустили бы случая сообщить своим правительствам столь пикантную подробность. Между тем никто из них не писал о венерической болезни Петра.

Третья версия называла главной причиной мучительной смерти царя *чирей* около мочевого пузыря. Эта версия была озвучена в биографии Петра, написанной по заказу Екатерины II, французским философом-энциклопедистом Вольтером. В. Рихтер замечал, что его описание болезни и смерти Петра это «самое недостаточное и ошибочное описание болезни сей».

Четвертая версия. Рихтер мимоходом упоминал, что некоторые авторы в качестве главной причины смерти называли *рак*.

Пятая версия одна из самых малоизвестных, поскольку связывала смерть царя с классическим сюжетом дворцовых интриг – *отравлением*. Якобы яд, данный царю еще в юности (в 1685 г. в Троицком монастыре) привел к нервным припадкам. В. Рихтер оспаривал и эту версию, справедливо приписывая «припадки»³ глубокому

потрясению, которое пришлось пережить десятилетнему Петру в 1682 г., когда на его глазах пьяные стрельцы убивали братьев матери. Влиянию этого события на психику царя посвятил свой объемный труд известный психиатр профессор Ковалевский.

Шестую версию высказывал сам **В. Рихтер**. По его мнению, главной причиной, приведшей к смерти царя, был *воспалительный процесс, вызванный задержанием мочи*. По мнению В. Рихтера, самое правдоподобное описание смерти царя содержится в сочинении **Якоба Штелина**. Поскольку все сведения он заимствовал «из уст гоф-хирурга Паульсона, который под присмотром Блюментроста пользовался императором». Первые признаки затруднения в моче у царя наблюдались во время Персидского похода в 1722 г. в Астрахани. С зимы 1723 г. у царя вновь обостряется «затруднение в моче»; в 1724 г. — заболевание повторилось «с великою болю» и, в конечном счете, превратилось в совершенное задержание. Для определения стратегии лечения императора проводились консультации с Николаем Бидлоо. Оператор англичанин Вильгельм Горл вкладывал катетер, хотя и безуспешно [2]. Для лечения царя пытались прибегнуть к консультациям зарубежными медиками. Описание болезни, сделанное Блюментростом, было направлено в Лейден к Герману Боеграву и в Берлин к Эрнсту Шталю. Но дефицит времени не позволил воспользоваться их советами. Был собран консилиум врачей. Эрнст Шталь прибыл в Петербург уже после смерти царя.

В. Рихтер упоминал, что при вскрытии тела, «приметна была затверделость в мышце мочевого пузыря и антонов огонь» [2]. По его диагнозу «затруднение в моче» перешло в «воспалительное задержание» — местное расстройство около мочевого пузыря. Рихтер высказывал предположение, что непосредственной причиной воспаления мог быть катетер. Кроме этого, несомненно, что на обострение заболевания и усугубление нарушения оттока мочи «наложилась двойная простуда».

Таким образом, В. Рихтер не связывал смерть Петра ни с каменной болезнью, ни с раком, ни с отравлением, ни с венерическим заболеванием. Причиной он считал *воспалительный процесс, вызванный задержанием мочи*. Впоследствии доктор медицины Н. Куприянов писал в 1872 г.: «Вероятнее всего, что смерть последовала от воспаления

мочевого пузыря, перешедшего в гангрену, и от задержания урины» [1].

Официальных документов о вскрытии тела царя нет. Действия медиков, готовивших тело Петра к погребению, дошли только в «анекдоте» Якова Штелина. Тем не менее, этой информации, видимо, можно доверять, поскольку ее источником был доктор Паульсон, в числе других врачей лечивший царя в последний год его жизни: «При вскрытии тела его увидели совершенный антонов огонь в частях около пузыря; некоторые же части так отвердели, что весьма трудно было прорезать их анатомическим ножом» [1].

Вместе с тем, обращает внимание то, чтоистики медицины, констатируя последний этап болезни Петра, не отвечали на вопрос, что было причиной самого воспалительного процесса. С одной стороны, это было связано с тем, что на момент написания своих работ они не располагали всем корпусом доступных в настоящее время источников, а с другой — обсуждение «сифилитической версии» бросало тень на облик царя. Поэтому уже в советское время были проведены две квалифицированные медицинские экспертизы. В 1970 г. в Центральный кожно-венерологический институт в Москве были направлены на заключение все известные свидетельства современников о болезни и кончине Петра Великого. Комиссия в составе проф. А.А. Студеницына, Н.С. Смелова, д.м.н. Т.В. Васильева и к.м.н. О.И. Никонова пришла к выводу, что «Петр I, по-видимому, страдал *злокачественным заболеванием предстательной железы, или мочевого пузыря, или мочекаменной болезнью*» [1]. Надо заметить, что это заключение не публиковалось, и о нем мы знаем только из работ Н. Павленко.

В 1990 г. была опубликована статья «Материалы к истории болезни Петра Великого», в которой авторы, специалисты Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (проф. генерал-лейтенант Г.М. Яковлев, к.м.н. полковник И.Л. Аникин и С.Ю. Трохачев), впервые в отечественной историографии опубликовали документы, имеющие непосредственное отношение к истории болезни Петра Великого. Эти документы, связанные с описанием болезни Петра, были составлены в конце 1715 — начале 1716 г. придворным врачом Лаврентием Блюментростом для его европейских коллег. Само обращение, как и история болезни Петра до нас не дошли, но *сохранились отзывы* на нее виднейших медиков⁴ Европы того времени. *Отчеты* европейских медиков, написанные на латыни, датируются *мартом 1716 г.* Необходимо подчеркнуть, что это единственные свидетельства медиков, а не историков и дипломатов, связанные со здоровьем Петра, дошедшие до нас, причем одно из заклю-

³ Датский посланник при дворе Петра так описывает один из «припадков» царя: «Лицо его было чрезвычайно бледно, искажено и уродливо. Он делал различные страшные гримасы и движения головою, ртом, руками, плечами, кистями рук и ступнями... вертел головою, кривил рот, заводил глаза, подергивал руками и плечами и дрыгал взад и вперед ногами». (см.: Петр Великий: воспоминания, дневниковые записи, анекдоты. СПб., 1993. С. 97.)

чений (И.Ф. Брейна) могло быть сделано после непосредственного осмотра пациента, а два других — заочно. По заключению специалистов Военно-медицинской академии, к 1716 г. проблемы Петра сводились к жалобам на *поносы, периодическую лихорадку, тяжести в эпигастрии, болям в области диафрагмы и подреберьях, пониженному аппетиту, тошноте и кровоточивости десен*. «Очевидно, на протяжении ряда лет царь болел хроническим, периодически обострявшимся заболеванием, в клинической картине которого выступают шесть синдромов: диспептический, астеноневротический, болевой, артралгический, лихорадочный и геморрагический» [4]. Анализируя эту симптоматику, авторы приходят к выводу, что наиболее вероятный диагноз к 1716 г. *хронический гепатит*. Косвенно этот диагноз подтверждается фактами успешного лечения царя минеральными водами. Кроме этого, этиологическим фактором возникновения хронического гепатита могло явиться регулярное употребление Петром спиртных напитков.

Анализируя заболевание, приведшее к смерти Петра, авторы указывают, что первые признаки, связанные с задержкой мочеиспускания, появились еще в 1722 г. Они утверждают, что «не подлежит сомнению, что это *азотемия, которая могла быть вызвана хроническим гепатитом*. Из клинической практики известно, что при хронической печеночной недостаточности функция почек часто нарушается, прогрессивно ухудшаясь без видимых оснований. Затруднения оттока мочи, приводящие в конечном итоге к азотемии, могут иметь место при двухсторонней закупорке камнями мочеточников, сдавлении последних карциномой в результате опухолевого процесса мочеполовых органов, при развитии аденомы предстательной железы и стриктуре уретры вследствие воспалительного процесса в мочеиспускательном канале.

Учитывая, что периодически возникавшая задержка мочи продолжалась в течение почти трех лет (1722-1725 гг.) и не сопровождалась отчетливыми клиническими проявлениями злокачественного новообразования (раковая кахексия и др.), этот диагноз можно отвергнуть. Полагаем, что не стоит говорить и о двухсторонней закупорке мочеточников, поскольку при патологоанатомическом изучении камней в них не найдено, но «приметна была затверделость в мыш-

це мочевого пузыря (*colla vesicae*) и антонов огонь». Остается предположить, что причиной азотемии явилась либо аденома предстательной железы, приводящая в своей заключительной стадии к задержке мочеиспускания и развитию уремии, либо стриктура уретры, развившаяся вследствие воспалительного процесса. Авторы категорически отвергают версию сифилиса. Ссылаясь на сочинение В. Рихтера, они замечают, что «даже сейчас нам нечего добавить к его аргументации, остается лишь сожалеть, что тяга к сенсации зачастую преобладает над стремлением к научной истине». Таким образом, согласно выводам специалистов Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, изучивших материалы, связанные с историей болезни Петра, смерть царя наступила *вследствие азотемии*. Причиной ее «явилась *либо аденома простаты*, приводящая в своей заключительной стадии к задержке мочеиспускания и развитию уремии, *либо* развившаяся вследствие воспалительного процесса в уретре ее *стриктура*» [4].

В изданном в 1993 г. сборнике мемуаров, посвященных деятельности Петра Великого, «Петр Великий: воспоминания, дневниковые записи, анекдоты» во вступительной статье упоминается что, по мнению многих специалистов, воспалительный процесс в уретре может быть следствием заболевания Петра *гонорейным уретритом, но никак не сифилисом* [3].

Нам остается согласиться с мнением наших коллег, что наиболее вероятной причиной смерти императора, послужил уросепсис в сочетании с острой почечной недостаточностью, осложненной уремией, вследствие обструкции мочевых путей. Спорен другой вопрос, какая конкретная причина нарушения оттока мочи, приведшая к обтурационной ОПН: стриктура уретры или аденома предстательной железы. Наверное, этот вопрос не имеет ответа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Павленко Н. *Петр Великий*. М., 1998
2. Рихтер В. *История медицины в России 1820*; 3
3. *Петр Великий: воспоминания, дневниковые записи, анекдоты*. СПб, 1993
4. Яковлев ГМ, Аникин ИЛ, Трухачев СЮ. Материалы к истории болезни Петра Великого. *Военно-медицинский журнал* 1990; (12): 58

Поступила в редакцию 18.03.2003 г.

⁴ Авторами отзывов являлись светила европейской медицины: Бернард Альбин (1653-1721, профессор теоретико-практической медицины Лейденского университета); Иоганн Филлип Брейн (1680-1764, выдающийся исследователь лекарственных трав, автор трактатов по фитотерапии); Иоганн Конрад Бруннер (1653-1727, профессор Гейдельбергского университета).

© В.А.Добронравов, 2003
УДК 616.379-008.64-06:616.61-07-08

В.А. Добронравов

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ¹

V.A. Dobronravov

CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

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

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, диагностика, лечение.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, diagnosis, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из центральных проблем современной нефрологии и диабетологии, поскольку: 1) развитие ДН резко снижает общую выживаемость больных сахарным диабетом (СД); 2) в настоящее время ДН является одной из наиболее частых причин развития терминальной почечной недостаточности (ПН). Доля ДН в общей структуре почечной патологии зависит от региональных эпидемиологических особенностей болезни. В развитых странах от 20 до 50%, от общего количества поступающих для лечения методами заместительной почечной терапии (ЗПТ) диализом или трансплантацией почки, являются пациентами с СД. Число подобного рода больных имеет устойчивую тенденцию к росту в связи с увеличением частоты самого сахарного диабета (СД) на фоне общего старения популяции и снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Необходимость применения дорогостоящих методов ЗПТ для лечения зачастую глубоко инвалидизированных больных, находящихся в терминальной стадии ДН, в условиях жесткого дефицита ресурсов здравоохранения делает понятным не только медицинское, но и социально-экономическое значение затрагиваемой проблемы.

Даже возможность применения ЗПТ у больного с СД полностью не снимает остроту проблемы, поскольку выживаемость этой категории больных на диализе и при трансплантации почки остается самой низкой, в первую очередь из-за сердечно-сосу-

дистых осложнений, при малоудовлетворительном качестве жизни вследствие большого процента серьезно инвалидизированных больных. Поэтому вопросы терапии, направленной на предупреждение развития ПН у больных с ДН, связанные с увеличением ее эффективности, являются сферой интенсивных исследований нефрологов всего мира.

Последние годы интенсивно изучаются механизмы защитного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и других классов лекарств на ткань почек при ДН. Среди этих механизмов можно выделить антипролиферативные, связанные со снижением клеточной и гломерулярной гипертрофии, накоплением мезангиального матрикса и опосредованные действием цитокинов и факторов роста, а также первично гемодинамические, связанные с улучшением внутрипочечной гемодинамики. Несмотря на это, пока остается открытым вопрос о том, какие из этих механизмов действия являются более важными в развитии клинических эффектов от проводимой терапии – снижения протеинурии и замедления прогрессирования почечной патологии.

Решение изложенных выше проблем необходимо не только для теоретического понимания закономерностей развития и прогрессирования ДН, но и имеет большое практическое значение, так как позволит за счет замедления прогрессирования болезни снизить потребность в дорогостоящих методах ЗПТ и ассоциированных с ними медицинских и социальных проблем.

Показания и противопоказания к применению метода

Исследование микроальбуминурии (МАУ) показано всем больным СД, у которых отсутствует

¹ В.А.Добронравов. Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии: пособие для врачей. Под редакцией С.И.Рябова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого Совета МЗ РФ от 28 ноября 2000 г. Протокол N5.

протеинурия в анализах мочи, ежегодно, начиная от момента выявления диабета. При первичном выявлении МАУ анализ следует повторить для подтверждения повышенной экскреции альбумина с мочой. Противопоказаний метод не имеет.

Исследование суточной протеинурии показано всем больным СД при первичном обследовании, больным СД с наличием протеинурии в утренней порции мочи. Кратность выполнения исследования при выявлении протеинурии диктуется клинической необходимостью оценки течения поражения почек и эффективности терапии (обычно 3-4 раза в год). Противопоказаний метод не имеет.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как препаратов для базисной терапии, показано при развитии микроальбуминурической и протеинурической стадий диабетической нефропатии, вне зависимости от того, сопровождается она повышением АД или нет. Противопоказаниями к применению ИАПФ являются: гиперчувствительность, признаки билатерального стеноза почечных артерий, гиперкалиемия, беременность, грудное вскармливание.

У пациентов с ДН применение верапамила, как препарата второго ряда, показано в случае недостаточного снижения протеинурии и АД на фоне применения ИАПФ. Противопоказания к применению верапамила – гиперчувствительность, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада, выраженная брадикардия и сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, синдром WPW, острый инфаркт миокарда, стеноз устья аорты, беременность, грудное вскармливание.

Материально-техническое обеспечение метода

При исследовании альбуминурии иммунохимическим методом использовали автоматический анализатор Array-360 (фирма Beckmann, США, N госрегистрации 38/114). Исследование протеинурии проводили с помощью биохимического автоанализатора типа «Delta» («Копе», Финляндия, N госрегистрации 95/74), анализатора биохимического колориметрического АБК-01 (Гос. НИИ биологического приборостроения, г. Москва, N госрегистрации 97/17-159).

Для светооптического исследования почечных биоптатов применяли микроскоп для клинической и лабораторной диагностики «Мимед-2» (АО ЛОМО, г. СПб, N госрегистрации 98/219-148).

Для исследования почек и почечной гемодинамики применяли ультразвуковой сканер Sequoia 512 (фирма «Acuson», США, N госрегистрации 97/751)

Использованные лекарственные препараты – каптоприл («Capoten», фирма Bristol-Mayers-Squibb,

США, N госрегистрации 009336), эналаприл («Эналаприл-Акри», Россия, N госрегистрации 99/47/8), периндоприл («Престариум», фирма Servier, N госрегистрации 003026), верапамил (верапамил гидрохлорид, фирма «Ай-Си-Эн Октябрь», Россия, N госрегистрации 84/881/16).

Вместо указанных лабораторных методик, приборов и лекарственных средств допустимо использовать их аналоги, разрешенные к применению в медицинской практике и производящиеся серийно.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Клинико-лабораторная диагностика ДН базируется на определении уровня мочевого экскреции альбумина и белка. Важно отметить, что ДН является практически единственной патологией почек (за исключением гипертензионного нефроангиосклероза), появление и развитие альбуминурии при которой, а впоследствии и протеинурии, происходит постепенно, в течение нескольких лет.

Определение МАУ. Исследование микроальбуминурии (МАУ) показано всем больным СД, у которых отсутствует протеинурия в анализах мочи, ежегодно, начиная от момента выявления диабета. При первичном выявлении МАУ анализ следует повторить для подтверждения повышенной экскреции альбумина с мочой в течение 1-2 месяцев. Определение МАУ происходит в образце суточной мочи иммунохимическим методом. Для расчета суточной МАУ полученную концентрацию вещества, выраженную в мг/л, умножают на суточной диурез, выраженный в литрах.

Какова роль определения МАУ в диагностике ДН? ДН является почечным заболеванием, имеющим отчетливую стадийность. В дебюте СД у этих пациентов можно определить наличие гиперfiltrации (повышение скорости клубочковой фильтрации на 20-50%), увеличение в размерах почек по данным ультразвукового или рентгеновского исследования, а также временное повышение экскреции альбумина с мочой от 20 до 200 мкг/мин (30-300 мг/сутки). Клинически у таких больных можно отметить выраженную глюкозурию и полиурию. При адекватной инсулинотерапии эти изменения являются обратимыми у многих пациентов (стадия 1). В следующей, практически бессимптомной стадии происходит переход к формированию структурных и функциональных изменений в почечной ткани, т.е. развития диабетической нефропатии *per se*, которые, однако, еще не дают каких-либо изменений в анализах мочи, в том числе не приводят к стойкой МАУ (стадия 2). Данные изменения можно выявить только при морфологическом исследовании почечной ткани. Пер-

Предикторы развития различных стадий ДН

Таблица 1

Стадии ДН	СД 1 тип			СД 2 тип		
	Фактор	ОР	95% -ДИ	Фактор	ОР	95%-ДИ
Микроальбуминурическая	Мужской пол	1.6	1.1-2.5	АГ у родителей ИМТ (>34 кг/м кв.)	1.5	1.1-2.0
	Возраст в дебюте СД (10-15 лет)	2.5	1.2-5.3	НbA1 с *(>25%)	2.7	1.1-7.1
	Продолжительность СД (<18 лет)	1.3	1.1-1.7	(>40%)	1.5	1.0-2.0
	АГ	1.8	1.2-2.9	ИБС	3.1	1.5-7.0
	Курение	4.4	2.0-9.8	Возраст в дебюте СД (>45 лет)	1.5	1.1-2.1
	ЛПНП (>3.0 ммоль/л)	1.9	1.3-2.3	Ретинопатия	1.3	0.9-1.8
Протеинурическая	Возраст (<21 года)	1.4	1.1-1.8	Ретинопатия (препролиферативная и пролиферативная)	1.7	1.3-1.9
	Курение	1.9	1.1-3.5		3.0	1.5-8.7
	Нейропатия	1.9	1.4-2.1	АГ(1)АГ(2)	1.2	1.1-1.3
	АГ	1.8	1.2-2.6	Возраст (<60 лет)	1.5	1.1-2.3
	Ретинопатия	1.25	1.1-1.4	Мочевая кислота (>220 мкмоль/л)	1.3	1.0-1.5
	Ретинопатия (препролиферативная и пролиферативная)	2.8	1.5-5.2		1.8	1.5-2.2
Почечная недостаточность	ЛПНП (>3.3 ммоль/л)	2.0	1.2-2.8	СП (>3 г)	4.8	2.5-9.1
	АГ(1)**	1.6	1.2-1.8	Эритроцитурия	8.2	3.0-24.1
	АГ(2)***	3.5	1.5-8.3			
	СП (>3 г)	2.8	1.5-5.1			
	СН	8.1	2.4-20			

* - в скобках указан процент превышения верхней нормальной границы содержания гликированного гемоглобина (HbA1c) в крови. ** - АГ(1) – любая АГ. *** - АГ(2) – стабильная АГ, в сравнении с транзиторной. СН-сердечная недостаточность. ЛПНП – липопротеины низкой плотности. СП-суточная протеинурия. ОР- относительный риск, ДИ- доверительный интервал.

вой стадией ДН, при которой становится возможной ее клиническая диагностика, является микроальбуминурическая или скрытая стадия ДН (стадия 3). Термин «скрытая» отражает тот факт, что несмотря на наличие уже отчетливых изменений в почечной паренхиме, рутинные анализы мочи остаются «спокойными» – без явной протеинурии и отклонений в мочевом осадке. Клинически ее можно определить только по наличию микроальбуминурии от 20 до 200 мкг/мин (30-300 мг/сутки) – минимум в 2 последовательных тестах. Через 7-13 лет после начала СД, в среднем, от 15 до 30% больных достигают данной стадии.

Определение суточной протеинурии происходит в образце суточной мочи. Для расчета суточной протеинурии (СП) полученную концентрацию вещества, выраженную в мг/л (г/л), умножают на суточной диурез, выраженный в литрах. Появление протеинурии, превышающей 500 мг/сутки (0,5 г/сутки), свидетельствует о развитии протеинурической стадии ДН (стадия 4). Следует отметить, что появление даже очень небольшой протеину-

рии (которая зачастую не привлекает внимания врачей) свидетельствует о наличии грубых изменений в почечной ткани. Уровень мочевой экскреции белка у многих больных в этой стадии быстро, в течение 1-3 лет, нарастает, иногда приводя к нефротическому синдрому с тяжелыми отеками. Артериальная гипертензия становится отчетливой и выраженной, а СКФ прогрессивно падает, что в течение 7-10 лет у 50-60% больных заканчивается развитием конечной стадии почечной недостаточности (стадия 5). В этой стадии больные нуждаются в проведении методик заместительной почечной

терапии – диализа и трансплантации, что далеко не является панацеей, так как выживаемость больных СД при этих видах лечения значительно ниже, чем в других группах, и составляет за 3 года приблизительно 40-50%, в первую очередь из-за сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, качество жизни у многих диабетиков при заместительной почечной терапии также не является удовлетворительным.

Исследование суточной протеинурии показано всем больным СД при первичном обследовании, больным СД с наличием протеинурии в утренней порции мочи. Кратность выполнения исследования при выявлении протеинурии диктуется клинической необходимостью оценки риска прогрессирования поражения почек и эффективности терапии (обычно 3-4 раза в год).

Эффективность выявления микроальбуминурической и протеинурической стадии ДН возрастает, если исследования МАУ и СП более часто проводить в группах повышенного риска (табл. 1)

Морфологическая диагностика. Морфологи-

ческий метод включал световую микроскопию ткани почек, полученной в результате прижизненной биопсии, с использованием стандартных окрасок препарата – гематоксилин-эозин, по Ван-Гизон, трихромальной, PAS, серебрения по Джонсу-Маури, по Вейгерту. При необходимости, в случае сомнений в диагнозе, после светооптического исследования препарата следует использовать электронную и иммунофлюоресцентную микроскопию.

В подавляющем большинстве случаев среди больных СД с протеинурией при прижизненном морфологическом исследовании почечной ткани обнаруживаются признаки диабетической нефропатии, касающиеся клубочков, канальцев, сосудов и интерстиция. Гломерулярные изменения связаны с утолщением базальной мембраны, увеличением мезангиального матрикса, развитием диффузного или узелкового интеркапиллярного гломерулосклероза, иногда с появлением так называемых «капсульных капель» и «фибриновых шапочек». Тубуло-интерстициальные изменения заключаются в развитии гиалиново-капельной и зернистой дистрофии эпителия канальцев, депозитами гликогена в *pars recta* проксимального канальца, атрофии канальцев, фиброзом интерстиция. Сосудистые изменения представлены артериоло-гиалинозом и артериосклерозом.

Однако гистологические изменения почечной ткани при СД могут быть гетерогенны. При дифференциальной диагностике ДН следует иметь в виду, что у некоторой части больных СД, особенно с инсулиннезависимым его типом, протеинурия и другие почечные симптомы могут быть связаны с недиабетическим поражением почек. Спектр недиабетических нефропатий (НДН) достаточно широк и представлен вариантами первичного и вторичного гломерулонефрита, амилоидозом, ишемическими и тубулоинтерстициальными изменениями. Распространенность НДН составляет около 18% от всех больных СД с протеинурией, являясь более высокой при СД 2-го типа, чем у больных СД 1-го типа. У половины больных с НДН эта патология развивается на фоне уже существующего диабетического гломерулосклероза.

Значительная доля недиабетических поражений почек (60-76,5%), особенно гломерулонефрита, была выявлена в группах больных СД с внезапным появлением протеинурии, ее высокими значениями (более 3 г/сутки) или нефротическим синдромом, отсутствием ретинопатии, наличием почечной недостаточности в дебюте заболевания. Поэтому вопрос о проведении биопсии почки с последующей морфологической диагностикой должен быть поставлен именно у этих категорий больных СД.

Таким образом, в практической работе следует учитывать возможность присутствия иной почечной патологии самостоятельно или в сочетании с ДГ как причин протеинурии. Очевидно, что сочетание ДГ и другой почечной патологии может существенно повлиять на прогноз ДН и тактику ведения таких пациентов, что требует наблюдения протеинурических пациентов с СД нефрологом для определения объема специальной диагностики и, в частности, решения вопроса о необходимости проведения диагностической биопсии почки.

Исследование почечной гемодинамики. Исследование почечной гемодинамики проводили с использованием метода цветового доплеровского картирования в дуплексном режиме датчиком с несущей частотой от 2,5 до 3,5 МГц на аппарате Sequoia 512 (фирма «Acuson» США). С помощью режима цветового картирования уточняли положение, ход и характер ветвления почечной артерии, трех сегментарных и трех долевых артерий (верхней, средней, нижней). Затем, в режиме импульсной доплерографии с обязательной коррекцией угла наклона плоскости ультразвукового луча, определяли следующие параметры кровотока – максимальную и минимальную (в конце диастолы) линейную скорость, пульсовой индекс и индекс резистивности. Данные показатели были автоматически рассчитаны с помощью стандартного программного обеспечения аппарата. В качестве окончательного результата определения каждого параметра использовали средние от 3 последовательных его измерений. В начале, середине и конце исследования регистрировали АД. В день доплеровского исследования пациент с 9.00 собирает суточную мочу для определения протеинурии (в условиях практического здравоохранения допустим 3-дневный интервал между исследованием почечной гемодинамики и определением протеинурии).

Параметры почечной гемодинамики регистрировали до начала монотерапии ИАПФ или комбинированной терапии ИАПФ и верапамилом и повторяли через 1 месяц от начала терапии. В качестве метода базисной терапии ДН в стадии протеинурии выбрали два подхода – монотерапия ИАПФ (периндоприл, в суточной дозе 4 мг в один прием) и комбинированная терапия (периндоприл 4 мг/сутки и верапамил 120-240 мг/сутки в 2-3 приема). Периндоприл может быть заменен на другие ИАПФ, среди которых – каптоприл (25-100 мг/сутки), эналаприл (10-40 мг/сутки), фозиноприл (10 мг/сутки) и др.

У пациентов с ДН обнаружены выраженные нарушения внутривисцеральной гемодинамики: существенно ниже максимальные линейные скорости

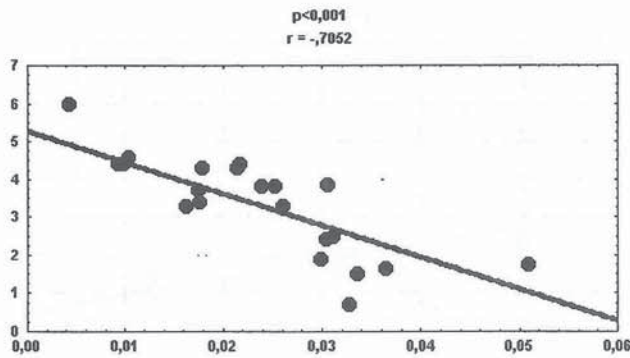


Рис. 1. Зависимость СП от величины диастолической скорости кровотока в почечной артерии (Vgmin). Ордината – СП (r). Абсцисса – Vgmin.

кровотока на всех исследованных уровнях – почечной артерии в воротах почки, на уровне сегментарных и долевых артерий. Также при ДН снижается минимальная линейная скорость в более крупных сосудах – в воротах почечной артерии (Vgmin) и сегментарных ее ветвях. Существенно более высокие значения были отмечены и для индекса пульсационности и индекса резистивности у больных ДН. Все это свидетельствует о серьезных нарушениях почечной гемодинамики, в основе которых лежит повышение сосудистого сопротивления на уровне микроциркуляции за счет функциональных и органических изменений приносящей и, преимущественно, выносящей артериол и капилляров клубочков.

С гемодинамическими показателями тесно связана СП – чем ниже скорости кровотока в почечной артерии, тем выше уровень протеинурии. Особенно значимо с СП коррелирует скорость кровотока в воротах почечной артерии (Vgmin) в конце диастолы (рис. 1). Обратную зависимость между представленными на рис. 3 показателями можно описать уравнением линейной регрессии:

$$СП = 5.19 - 83.4 \cdot Vgmin$$

Таким образом, в диагностике ДН, помимо регистрации самого факта протеинурии или МАУ, целесообразно дополнительно оценивать диастолическую скорость кровотока в воротах почечной артерии. Это позволяет оценить и тяжесть гемодинамических расстройств. Кроме того, данная методика позволяет также прогнозировать исходы терапии в отношении снижения протеинурии – чем больше прирост Vgmin на фоне терапии, тем больше ее антипротеинурический эффект.

Терапия ДН

Длительное назначение ИАПФ при отсутствии противопоказаний является базисной терапией любой стадии ДН.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), как препаратов для базисной терапии, показано при развитии микроальбу-

минурической и протеинурической стадий диабетической нефропатии, вне зависимости от того, сопровождается она повышением АД или нет. Абсолютными противопоказаниями к применению ИАПФ являются: гиперчувствительность, признаки билатерального стеноза почечных артерий, гиперкалиемия, беременность, грудное вскармливание.

Эффективность терапии ДН может быть существенно увеличена при более раннем начале терапии (в микроальбуминурической стадии), а также коррекции дополнительных факторов, способствующих прогрессированию болезни. Среди последних выделяют недостаточный контроль уровня гликемии, образование продуктов повышенного гликозилирования, артериальную гипертензию, липидные нарушения, ожирение, курение. Важно отметить, что наибольшая эффективность в отношении замедления прогрессирования ДН может быть достигнута только в том случае, если основные элементы терапевтической тактики будут реализованы одновременно.

Изменения в диете должны касаться двух позиций – ограничения потребления хлорида натрия и белка. При СД происходит увеличение ретенции натрия в почке, что может приводить к увеличению содержания в организме обмениваемого натрия и повышению АД. Суточное потребление поваренной соли должно составлять от 3 до 4 граммов.

Богатая белком пища стимулирует за счет нарушения сосудистой ауторегуляции гиперфильтрационно-гипертензионные процессы в клубочке, а также вторичные изменения в канальцевом аппарате. Для случаев ДН в стадии начальной почечной недостаточности (СКФ 40-60 мл/мин) потребление белка следует ограничивать до 0,6-0,7 г/кг массы тела в сутки, что существенно замедляет темпы снижения СКФ. Соблюдение низкобелковой диеты в течение длительного времени (5 лет) не приводит к нежелательным метаболическим нарушениям, если использовать белковые продукты с высокой биологической ценностью (в первую очередь, это касается изолятов соевого белка) или использовать дополнительно эссенциальные аминокислоты или их кетоаналоги.

Пока не получено убедительных данных об эффективности низкобелковой диеты у пациентов с ранними стадиями ДН или при протеинурии без почечной недостаточности, однако есть наблюдения о предупреждении или снижении альбуминурии у этих больных. В подобных случаях целесообразно несколько ограничивать потребление белка до 0,8-0,9 г/кг/сутки, рекомендуя частично (до 50%) заменять животные белки на растительные.

Лечение больных в любой стадии ДН должно сопровождаться попытками существенного улучшения профиля гликемии и снижением уровня гликозилированного гемоглобина до 7,5-8%. Особенно эффективен жесткий контроль гликемии в относительно ранней (микроальбуминурической) стадии ДН, что подтверждено и результатами морфологических исследований почечной ткани. Для коррекции гипергликемии при развитии почечной недостаточности у пациентов с СД 2-го типа не следует использовать бигуаниды, хлорпропамид и глибенкламид. Как правило, при снижении СКФ менее 30 мл/мин пероральные средства следует заменить на инсулинотерапию.

При развитии артериальной гипертензии необходим ее жесткий контроль. Для существенного замедления темпов прогрессирования ДН следует добиваться не только снижения, но и нормализации АД. Оптимальными следует считать цифры АД 125-130/80-85 мм рт.ст. у пациентов старше 50 лет и 120/70-75 мм рт.ст. у более молодых. Из антигипертензивных средств препаратами выбора при лечении ДН следует считать ИАПФ, которые, помимо эффекта в отношении системного АД, обладают целым рядом других свойств, обуславливающих их ренопротективный эффект, позволяющий существенно замедлять темпы прогрессирования ДН.

При недостаточной коррекции АД к терапии следует добавить другие антигипертензивные препараты, в первую очередь тиазидные диуретики или индапамид, блокаторы медленных кальцевых каналов (за исключением короткодействующих дигидропиридиновых производных – нифедипина). В отношении последних (из группы недигидропиридиновых производных – верапамил, дилтиазем) имеются сведения об их дополнительных нефропротективном и снижающих протеинурию эффектах, напоминающих таковые ИАПФ. Комбинированная терапия ИАПФ верапамилом обладает рядом преимуществ перед монотерапией ИАПФ при протеинурической стадии ДН – более выраженным снижением протеинурии, связанным с существенным улучшением почечного кровообращения и замедлением прогрессирования болезни.

При непереносимости ИАПФ их целесообразно заменить на антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, ирбисортан и др.). Эффективность этой группы препаратов определенно показана для больных ДН с СД 2-го типа.

Постоянный прием ИАПФ надо начинать при развитии скрытой (микроальбуминурической) стадии ДН, что позволяет предупредить или суще-

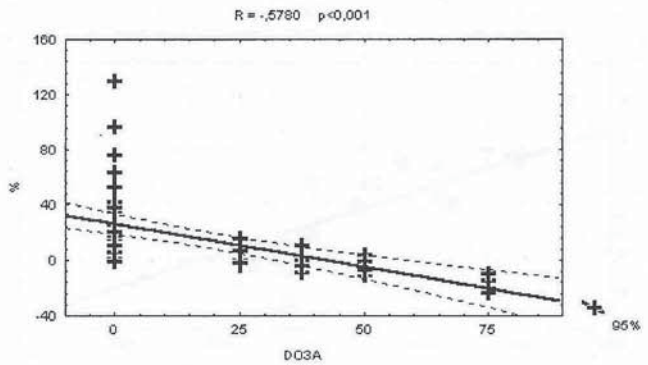


Рис 2. Зависимость месячной динамики протеинурии (ось ординат) от суточной дозы каптоприла (ось абсцисс - мг/сутки) у больных ИЗСД и ИНЗСД с ДН в стадии протеинурии. Пунктир - 95% ДИ.

ственно отдалить развитие явной нефропатии. Назначение ИАПФ при наличии явной протеинурии уже менее эффективно, но позволяет существенно снизить темпы прогрессирования болезни, риск развития терминальной почечной недостаточности, требующей проведения диализа.

В практическом отношении важно, что антипротеинурический эффект ИАПФ имеет дозозависимый характер, поэтому при назначении этих препаратов нецелесообразно ограничиваться их минимальными дозами (рис. 2).

Вместе с тем, клиническая практика показывает, что у части больных снижения протеинурии – одного из основных предикторов развития почечной недостаточности – не происходит. В этом случае, усилить эффективность действия ИАПФ можно с помощью комбинирования их с антагонистами кальция (АК) и, в частности, с верапамилом. Последний имеет способность к некоторому снижению экскреции белка при ДН, а также обладает рядом антимиогенных эффектов. У пациентов с ДН применение верапамила, как препарата второго ряда, показано в случае недостаточного снижения протеинурии и АД на фоне применения ИАПФ.

Противопоказания к применению верапамила – гиперчувствительность, артериальная гипотензия, атриовентрикулярная блокада, выраженная брадикардия и сердечная недостаточность, синдром слабости синусового узла, синдром WPW, острый инфаркт миокарда, стеноз устья аорты, беременность, грудное вскармливание.

Эффективность используемого метода

Используя описанные методы диагностики и терапии ДН, мы получили следующие результаты.

Распространенность микроальбуминурической и протеинурической стадий ДН.

Определение суточной МАУ была выполнено у 277 больных СД с отсутствием явной протеинурии, т.е. не превышающей 500 мг/сутки. Распрос-

Таблица 2

**Морфологические диагнозы у больных СД
с протеинурией (n=46)**

	ИЗСД n(%)	ИНЗСД n(%)	ИЗСД+ИНЗСД n(%)
ДГС	21(77,8)	12(63,2)	33(71,7)
ДГС + пиелонефрит	2(7,4)	2(10,6)	4(8,7)
ДГС + гломерулонефрит	2(7,4)	1(5,2)	3(6,4)
Нефросклероз	1(3,7)	1(5,2)	2(4,3)
Гломерулонефрит	1(3,7)	2(10,6)	3(6,4)
Артериологалиноз	0(0)	1(5,2)	1(2,2)
Всего	27	19	46

транненность МАУ составила 22% у больных ИЗСД и 14,7% среди ИНЗСД. Среди 3104 человек, составивших обследованную когорту больных ИЗСД, кумулятивная частота протеинурии к 5-му году заболевания составила 4,05%, к 10-му году – 7%, к 20-му году – 10,8%, к 30-му году – 13,8% и к 40-му году – 16,5%. В группе, состоявшей из 1820 пациентов с ИНЗСД, кумулятивная частота протеинурии к 5-му году заболевания составила 4,71%, к 10-му году – 7,1%, к 20-му году – 8,27%, к 30-му году – 9,0% и к 35-му году – 9,8%.

Распространенность диабетического гломерулосклероза и недиабетических нефропатий по данным прижизненного морфологического исследования почечной ткани у больных СД.

Проведен анализ 46 случаев морфологического исследования почечной ткани больных сахарным диабетом (СД) и протеинурией. У 27 пациентов был инсулинзависимый СД (ИЗСД), у 19 – инсулиннезависимый СД (ИНЗСД). Типичная морфологическая картина нодулярного или диффузного диабетического гломерулосклероза (ДГ) выявлена в 71,7%. В 13% случаев обнаружены недиабетическая нефропатия (НДН) без признаков ДГ – сосудистый нефросклероз, артериологалиноз, гломерулонефрит (ГН). У 15,3% больных ДГ сочетался с другой почечной патологией. Таким образом, суммарная распространенность ДГ и недиабетических изменений среди протеинурических больных с СД составила соответственно 87% и 28,3%. Суммарная распространенность НДН была несколько выше среди больных ИНЗСД по сравнению с инсулинзависимым его типом – соответственно 36,8% и 22,2% (табл.2).

**Определение эффективности терапии
у больных ДН с использованием
контроля почечной гемодинамики**

Среди протеинурических больных ДН сравнивали антипротеинурический эффект двух подходов к лечению – комбинированной терапии ИАПФ (периндоприлом) и верапамилом и монотерапии ИАПФ. В среднем, СП снижается через 1 месяц от начала лечения в группе монотерапии на 6,2%, а в группе комбинированной терапии на 30,1% ($p=0,02$). Через 6 месяцев эти цифры составляют, соответственно, 17,8 и 35,6% ($p<0,05$). С помощью метода динамического доплеровского контроля за параметрами почечной гемодинамики удалось показать, что острый и отсроченный антипротеину-

рический эффект терапии зависит от изменений гемодинамики на ее фоне. При сочетании периндоприла и верапамила происходило выраженное увеличение диастолической скорости кровотока в почечной артерии на фоне снижения периферического сопротивления. В то время как при монотерапии периндоприлом существенных изменений в исследуемых параметрах не произошло. Динамику протеинурии на фоне лечения можно прогнозировать с помощью уравнения линейной регрессии с достаточно высокой степенью достоверности ($R^2=0,541$, $F=11,7$, $p<0,0064$): $\%СП = -4,4 - 0,22\%V_{gmin}$, из которого следует, что снижения экскреции белка с мочой ($\%СП$) у пациентов с протеинурической стадией ДН, а, следовательно, и клинический эффект, – следует ожидать в том случае, если на фоне терапии ИАПФ или сочетанием ИАПФ и верапамила в течение 1 месяца произошло увеличение диастолической составляющей кровотока в воротах почечной артерии.

Влияние монотерапии ИАПФ и комбинированной терапии ИАПФ и верапамилом на прогрессирование ДН

Проведено открытое проспективное исследование, в которое было включено 92 больных ДН. Критериями включения были: СП более 1 г, наличие АГ, отсутствие неконтролируемого повышения

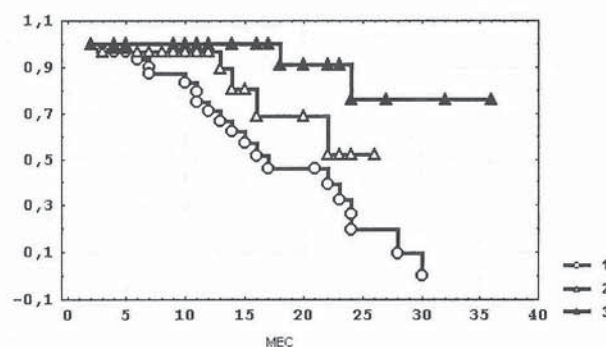


Рис. 3. Функциональная выживаемость больных ДН при монотерапии каптоприлом (2), комбинированной терапии каптоприлом и верапамилом (3) и в контрольной группе (1). Абсцисса – время наблюдения (месяцы), ордината – кумулятивная выживаемость. Различия между группами достоверны ($p<0,05$)

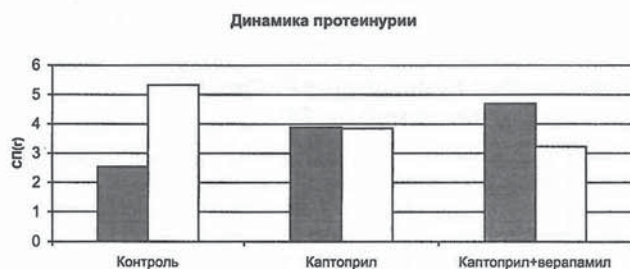


Рис.4 Динамика протеинурии при монотерапии каптоприлом и комбинированной терапии каптоприлом и верапамилом. Темные столбики – СП до лечения, светлые – после. В группе контроля – $p=0.001$, в группе каптоприла-верапамила – $p=0.01$

АД, отсутствие значимой интеркуррентной патологии. Контрольную группу составили 35 больных. В группе, получавшей лечение каптоприлом, было

28 человек, а в группу комбинированной терапии (каптоприл и верапамил) вошли 27 человек. Дозировка каптоприла составляла от 25 до 100 мг/сутки в 2-3 приема, верапамила – 80 – 240 мг/сутки также в 2-3 приема.

Кумулятивная функциональная выживаемость, рассчитанная по развитию начальной ПН или удвоению креатинина сыворотки крови за период наблюдения, показала, что терапия каптоприлом и верапамилом более эффективна в отношении замедления темпов прогрессирования ДН по сравнению с монотерапией каптоприлом (рис.3). Кроме того, сочетание ИАПФ и верапамила приводило к более существенному снижению протеинурии (рис.4).

Поступила в редакцию 19.12.2001 г.

© П.В.Гавриленков, И.Г.Каюков, 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-08.739.16

П.В. Гавриленков, И.Г. Каюков

ОПРАВДАНО ЛИ ПРИМЕНЕНИЕ КАЛЬЦИЙ-D₃ НИКОМЕД ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ НА ДОДИАЛИЗНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ?

P.V. Gavrilentkov, I.G. Kayukov

IS THE USE OF CALCIUM-D₃ NIKOMED JUSTIFIED FOR CORRECTION OF DISTURBED PHOSPHORUS-CALCIUM METABOLISM IN PATIENTS WITH THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE?

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гомеостаз кальция, лечение.

Key words: chronic renal failure, calcium homeostasis treatment.

Вопрос:

Спрашивает врач-нефролог городского консультативного нефрологического центра Санкт-Петербурга Е.К. Чистова

В настоящее время энергично рекламируется препарат кальций-D₃-Никомед в качестве средства лечения и профилактики остеопороза. В то же время при хронической почечной недостаточности (ХПН) имеют место выраженные нарушения кальций-фосфорного гомеостаза, в частности, ведущие к тяжелым повреждениям скелета. Хотелось бы знать, целесообразно ли применение кальций-D₃-Никомеда у пациентов с начальными стадиями ХПН?

Ответ:

Отвечают кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова **П.В. Гавриленков** и доктор медицинских наук, профессор курса нефрологии и диализа того же университета **И.Г. Каюков**.

При назначении активных форм витамина D больным с ХПН преследуют три основные цели: подавление синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), нормализацию процессов синтеза органического и минерального компонентов костной ткани и коррекцию гипокальциемии.

Удачное сочетание в составе кальций-D₃ Никомед карбоната кальция (который может приме-

няться у больных с ХПН как донатор Са и как фосфат-связывающий агент) и витамина D (холекальциферола) делает соблазнительным применение данного препарата у пациентов на додиализном этапе развития ХПН. Напомним, однако, что холекальциферол, входящий в состав кальций-D₃ Никомеда, является неактивной формой витамина D₃. Поясним ситуацию: холекальциферол, как таковой, не влияет на фосфорно-кальциевый обмен и, в частности, на синтез ПТГ. Одной из наиболее активных форм витамина D, непосредственно участвующих в регуляции фосфорно-кальциевого обмена, является кальцитриол. Он синтезируется в организме следующим образом. Большая часть витамина D, используемого в синтезе кальцитриола, образуется в эпидермисе из 7-дегидрохолестерола в ходе неферментативной, зависимой от ультрафиолетового света реакции фотолиза (активность процесса находится в прямой зависимости от интенсивности облучения и в обратной – от степени пигментации кожи.) Специфический транспортный белок (D-связывающий белок) переносит витамин D₃ в печень, где происходит 25-гидроксилирование. Затем, продукт реакции 25-OH-D₃ поступает в кровь (составляя основную форму витамина D, присутствующего в крови) и при посредстве D-связывающего белка транспортируется в почки. В митохондриях проксимальных извитых канальцев в ходе сложной монооксигеназной реакции, протекающей при участии 1 α -гидроксилазы, образуется кальцитриол (1,25(OH)₂D₃). 1 α -гидроксилаза со-

держится также в плаценте и в других тканях, включая костную, однако физиологическое значение фермента этих тканей (за исключением плаценты) минимально [1].

Итак, применение холекальциферола (неактивного витамина D) теоретически оправдано при достаточной активности 1α -гидроксилазы. Последняя, как известно, снижается прямо пропорционально развитию ХПН. Таким образом, при значительной степени почечной недостаточности применение холекальциферола нецелесообразно.

Что касается начальных стадий развития ХПН (СКФ до 50 мл/мин) и даже в азотемическом периоде, коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена, а именно – наиболее частых проявлений – гипокальциемии и гиперфосфатемии, как правило, достигается с помощью диетических ограничений, применения солей кальция и фосфат-связывающих препаратов. Те же мероприятия позволяют «сдерживать» и развитие вторичного гиперпаратиреоза у больных с начальной стадией ХПН [2].

Кроме того, по данным зарубежной литературы, в течение последних 10-15 лет значительно изменилось соотношение различных форм почечной остеопатии [3]. Во многом благодаря широкому применению витамина D (преимущественно активных форм) на ранних стадиях ХПН и, следовательно, неконтролируемому подавлению функции паращитовидных желез, значительно увеличилась доля адинамической болезни костей –

формы почечной остеопатии, сочетающейся с высоким риском развития патологических переломов и внескелетной кальцификации [3]. Поэтому, в последние годы, на додиализном этапе лечения ХПН, активные формы витамина D рекомендуют применять при невозможности коррекции вторичного гиперпаратиреоза другими методами (диета, соли кальция, фосфат-связыватели) [2], при этом дозы фильтруют с учетом уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови [4]. Оптимальными считают нормальные значения ПТГ (менее 9 пмоль/л). Лишь к моменту начала заместительной почечной терапии допустимо превышение в 2 раза нормальных значений концентрации ПТГ.

Таким образом, нет достаточных обоснований целесообразности применения препаратов холекальциферола (неактивного витамина D₃) у больных с начальными и тем более выраженными стадиями ХПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мари Р, Греннер Д, Мейс П, Родуэл В. Биохимия человека. Мир, М., 1993; 2: 415
2. Schomig M, Ritz E. Management of disturbed calcium metabolism in uraemic patients: 1. Use of vitamin D metabolites. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 [Suppl 5]: S18-S24
3. Cannata-Andia J.B. Pathogenesis, prevention and management of low-bone turnover. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: S15-S17
4. Norris K.C. Secondary hyperparathyroidism: defining a model of optimal management. *Dial & Transpl* 1999; 28 (11): 630-640

Поступила в редакцию 17.05.2003 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									
		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 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:									

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 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 <u>на журнал</u> 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td> </tr> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес Кому _____ фамилия, инициалы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная на газету <u>на журнал</u> 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td colspan="2" style="text-align: left;">Стоимость подписки</td> <td colspan="2" style="text-align: right;">руб.</td> <td colspan="2" style="text-align: right;">коп.</td> <td colspan="2" style="text-align: right;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="2">на 200_ год по месяцам</td> <td colspan="2"> </td> <td colspan="2"> </td> <td colspan="2"> </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> <tr> <td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td> </tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес Кому _____ фамилия, инициалы Телефон: _____	Стоимость подписки		руб.		коп.		Количество комплектов		на 200_ год по месяцам								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																																						
Стоимость подписки		руб.		коп.		Количество комплектов																																																											
на 200_ год по месяцам																																																																	
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 упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь крат-

кий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева 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. 2nd 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. 2nd 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.

