

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У ПОЖИЛЫХ
Urinary tract infections in the elderly

НЕФРОПАТИИ КАК СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ
Nephropathy as a vascular pathology

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАЛИЗА
Psychological problems of dialysis

ОСТЕОПОРОЗ У БОЛЬНЫХ НА ДИАЛИЗЕ
Osteoporosis in patients on dialysis

МЕХАНИЗМЫ ПРОТЕИНУРИИ
Mechanisms of proteinuria

СЕРДЦЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Heart in chronic renal failure

ДИАЛИЗНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ
Dialysis encephalopathy

ИНФОРМАЦИЯ. ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Information. Other materials

4

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.Smimov

Vice Editors

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), E.E.Zvartau (St.Petersburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), 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 • № 4 • 2003

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2003

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есяян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург,
Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Б.Г.Лукичев
(Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин,
Великобритания), 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)

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 10.11.2003. Подписан в печать 11.12.2003.
Формат бумаги 60x90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 6,4. Тираж 400 экз.

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

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 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	LEADING ARTICLE
<p>ПАСКАЛЕВ Д.Н. Инфекции мочевыводящих путей в пожилом возрасте: некоторые медицинские аспекты</p>	<p>7 PASKALEV D.N. Urinary tract infections in the elderly: some medical aspects</p>
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ	REVIEWS AND LECTURES
<p>ВАСИЛЬЕВА И.А., МИХЕЕВА Ю.С. Проблема несоблюдения лечебного режима больными, находящимися на лечении хроническим гемодиализом</p>	<p>14 VASILIEVA I.A., MIKHEEVA Yu.S. Problem of non-compliance in patients receiving chronic hemodialysis</p>
<p>ШУЛУТКО Б.И. Нефропатии как сосудистая патология</p>	<p>21 SHULUTKO B.I. Nephropathy as a vascular pathology</p>
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования	ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations
<p>МОСИНА Н.В., ЕСАЯН А.М., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Суточные ритмы артериального давления и ремоделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью</p>	<p>29 MOSINA N.V., ESSAIAN A.M., RUMYANTSEV A.Sh. Circadian rhythms of arterial pressure and remodelling of the heart in patients with chronic renal disease</p>
<p>МИХЕЕВА Ю.С., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЕСАЯН А.М., БАЛАШОВ А.Т. Факторы риска развития остеопении и остеопороза у больных на хроническом гемодиализе</p>	<p>34 MIKHEEVA Yu.S., RUMYANTSEV A.Sh., ESSAIAN A.M., BALASHOV A.T. Risk factors for osteopaenia and osteoporosis in chronic hemodialysis patients</p>
<p>КУЛИКОВА А.И., ЗУБИНА И.М., ТУГУШЕВА Ф.А. Гетерогенность альбумина и ее связь с протеинурией</p>	<p>40 KULIKOVA A.I., ZUBINA I.M., TUGUSHEVA F.A. The albumin heterogeneity and its association with proteinuria</p>
<p>РЕБРОВ Б.А., ПЛОТКИН В.Я., СМИРНОВ В.Н., ВОЛОШИНОВИЧ А.Р. Изменения уровней интерлейкинов 6 и 10 и водно-солевого гомеостаза при развитии посленагрузочной протеинурии</p>	<p>46 REBROV B.A., PLOTKIN V.Ya., SMIRNOV V.N., VOLOSHINOVICH A.R. Changes in the levels of interleukins 6 and 10 and water- salt homeostasis in the development of post-loading proteinuria</p>
<p>АБРАМОВА Т.В., РЫБАКИНА Е.Г., КАЮКОВ И.Г., ТРОФИМЕНКО И.И. Количество катионных белков нейтрофилов и экспрессия на их мембране эритроцитарных, комплементарных и Fcγ-рецепторов при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите 1 типа</p>	<p>51 ABRAMOVA T.V., RYBAKINA E.G., KAYUKOV I.G., TROFIMENKO I.I. The amount of cationic proteins of neutrophils and expression on their membrane of erythrocyte, complement and Fcγ-receptors in type I membranous-proliferative glomerulonephritis</p>
<p>МУХИН И.В. Гиполипидемический эффект ловастатина при подагрическом гломерулонефрите</p>	<p>57 MUKHIN I.V. Hypolipidemic effect of lovastatin in gouty glomerulonephritis</p>
<p>ВАНЧАКОВА Н.П., РЫБАКОВА К.В., СМИРНОВ А.В., ШЕСТАКОВАН.Н. Особенности применения антидепрессантов различных химических групп у больных с хронической почечной недостаточностью и синдромами зуда и боли, находящимися на гемодиализе</p>	<p>62 VANCHAKOVA N.P., RYBAKOVA K.V., SMIRNOV A.V., SHESTAKOVAN.N. Specific use of antidepressants of different chemical groups in patients with chronic renal failure and syndromes of itching and pain receiving chronic hemodialysis</p>
Экспериментальные исследования	Experimental investigations
<p>БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М., КУЧЕР А.Г., ИВАНОВА Г.Т., КАЮКОВ И.Г., МИТРОФАНОВА О.В. Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности</p>	<p>66 BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., KUCHERA A.G., IVANOVA G.T., KAYUKOV I.G., MITROFANOVA O.V. Effects of dietary protein on the development of experimental chronic renal failure</p>
<p>БАРАБАНОВА Т.А., ЧУРИНА С.К. Механическая активность, ритмоинотропные отношения в миокарде крыс и дефицит минеральных веществ в питьевой воде</p>	<p>71 BARABANOVA T.A., CHURINA S.K. Mechanical activity, rhythmoinotropic relationships in myocardium of rats and deficiency of mineral substances in drinking water</p>

ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И., СЛУЧЕНКО А.Н.,
ДОЛОМАТОВА Е.А., НАСИБУЛЛИН Б.А.
Состояние почечного функционального резерва
у белых крыс при физиологическом
течении беременности

КЛЮЕВАН.З., РЫЖОВ Д.Б.
Роль ангиотензина II в развитии артериальной
гипертензии при дефиците кальция в диете

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ Актуальные проблемы урологии

АМДИЙ Р.Э., КУЗЬМИН И.В., НЕВИРОВИЧ Е.С.
Оценка результатов уродинамических исследований
при диагностике инфравезикальной обструкции

ТКАЧУК В.Н.
История отечественной урологии: краткий очерк

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

ОВСЯННИКОВА Н.А., АРЬЕВ А.Л., ЖУЛЕВ Н.М.
Диализная энцефалопатия

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

АРЬЕВ А.Л., СЕЛЕЗНЕВА Л.М.,
КАНТЕМИРОВА Р.К., РАЗУМОВСКАЯ М.Е.
Нефроурологическая патология с исходом
в хроническую почечную недостаточность,
ассоциированная с болезнью Реклингхаузена

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Использование дофамина при лечении острой
почечной недостаточности

ИНФОРМАЦИЯ

Книги по нефрологии за 2002-2003 гг.

Список диссертационных работ по
нефрологии и смежным специальностям
за 2002-2003 гг.

Протоколы заседаний нефрологической
секции Санкт-Петербургского общества
терапевтов им. С.П. Боткина

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель
статей, опубликованных в Т. 7 журнала
«Нефрология» в 2003 г.

Систематизированный порядковый указатель
докладов нефрологической секции
Санкт-Петербургского общества
терапевтов им. С.П. Боткина в 2003 г.

Именной указатель

76 GOZHENKO A.I., DOLOMATOV S.I., SLUCHENKO A.N.,
DOLOMATOVA E.A., NASIBULLIN B.A.
State of renal functional reserve in white
rats during physiological course
of pregnancy

81 KLYUEVA N.Z., RYZHOV D.B.
Role of angiotensin-II in the development of arterial
hypertension with shortage of calcium in diet

JOURNAL IN THE JOURNAL Pressing problems of urology

85 AMDY R.E., KUZMIN I.V., NEVIROVICH E.S.
Estimation of results of urodynamic investigations
in diagnosis of infravesical obstruction

89 TKACHUK V.N.
The history of national urology

PROGRAM OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

93 OVSYANNIKOVA N.A., ARIEV A.L., ZHULEV N.M.
Dialysis encephalopathy

PRACTICAL NOTES

96 ARIEV A.L., SELEZNEVA L.M., KANTEMIROVA R.K.,
RAZUMOVSKAYA M.E.
Nephro-urological pathology with outcome
to chronic renal failure associated with
Recklinghausen disease

QUESTIONS AND ANSWERS

100 RUMYANTSEV A.Sh.
Administration of dophamin in treatment of
acute renal failure

INFORMATION

103 Books on nephrology in 2002-2003

103 List of dissertations on nephrology
and adjacent branches in 2002-2003

105 Proceedings of sessions of the nephrological section
of the St.Petersburg society of therapists named
after S.P.Botkin

INDEXES

111 Systematized numeral index of articles published in Vol.7
of journal «Nephrology» in 2003

113 Systematized numeral index of reports at the nephrology
section in the St.Petersburg society of therapists
named after S.P.Botkin

114 Index of names

© Д.Н.Паскалев, 2003
УДК [616.6:616.98]-053.9

Д. Н. Паскалев

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ: НЕКОТОРЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ

D.N.Paskalev

URINARY TRACT INFECTIONS IN THE ELDERLY: CERTAIN MEDICAL ASPECTS

Клиника гемодиализа университетской больницы «Святая Марина», медицинского университета им. проф. П. Стоянова, г. Варна, Болгария

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, пожилой возраст.

Key words: urinary tract infections, the elderly.

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) – одно из наиболее часто встречающихся в медицинской практике заболеваний [1-4]. Однако их распространенность, характер бактериальной флоры, патогенез, механизмы защиты от микробного воздействия, клинические проявления и терапия существенно различаются у молодых и пожилых людей. Целью этого сообщения являются специфические проблемы, характерные для популяции пожилого и старческого возраста.

Эпидемиология

Частота выявления и распространенность как ИМП, так и бессимптомной бактериурии (БСБ) возрастают с увеличением возраста. У женщин молодого и среднего возраста бактериурия (при однократном обследовании) выявляется с частотой около 2-5%. В дальнейшем она растет, достигая в возрасте 65-80 лет 10-20%. Бессимптомная или клинически явная бактериурии не характерны для мужчин до 60 лет (0,1-1,0%). В последующие два десятилетия жизни у лиц мужского пола частота их обнаружения нарастает до 5-10%. В молодой популяции бактериурия встречается в 30 раз чаще у женщин, чем у мужчин. Однако у лиц старше 65 лет отношение числа женщин с бактериурией к мужчинам уменьшается, достигая 2-3:1 [3, 5-8].

Длительные наблюдения (0,5–5 лет) пожилых людей продемонстрировали нарастание кумулятивной позитивной частоты выявления бактериурии, составляющей 38-44% у женщин и 15-28% у мужчин. Эти исследования также показали, что гериатрическая популяция с бактериурией неоднородна. У лиц с первоначально негативной культурой мочи может быть обнаружена инфицированность и наоборот. Только около 5% всех пациентов пожилого

возраста имеют стойкую бактериурию, которая подтверждается при каждом бактериологическом обследовании мочи [5-7].

Медико-социальные факторы оказывают существенное влияние на наличие бактериурии у пожилых. У лиц, живущих в домах престарелых, и у госпитализированных пациентов частота выявления бактериурии выше. Она реже встречается у тех, кто чувствует себя здоровыми и хорошо адаптирован в обществе (например, живет в семье). С возрастанием срока госпитализации увеличивается вероятность развития бактериурии. Это, возможно, обусловлено тем, что находящиеся в стационаре пожилые люди более склонны к развитию ИМП из-за наличия цереброваскулярных заболеваний, деменции, плохого туалета перинеальной области, недостаточного опорожнения и катетеризации мочевого пузыря, частого назначения антибиотиков. С другой стороны, в стационаре нарастает вероятность формирования внутрибольничных инфекций из-за неудовлетворительной обработки инструментария, предметов санитарной гигиены (например, судно), а также через персонал [5-8]. Некоторые факторы, предрасполагающие к развитию ИМП у людей пожилого и старческого возраста, представлены в табл. 1.

Микробиология

У людей молодого и среднего возраста 80-90% неосложненных ИМП вызваны *E.coli* и *Staphylococcus saprophyticus* [1-3, 9]. *E.coli* остается наиболее частой уропатогенной флорой и у пожилых людей, но встречается с меньшей частотой, чем в молодой популяции. Отмечается повышение встречаемости ИМП, вызванной другими штаммами, такими как *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*,

Таблица 1

Факторы, способствующие развитию инфекций мочевыводящих путей у пожилых людей [по 3,5,6, 8]

- Плохое общее состояние
- Недостаточное питание
- Цереброваскулярные заболевания
- Деменция
- Длительная иммобилизация
- Госпитализация /Пробывание в доме престарелых
- Катетеризация мочевого пузыря
- Другие манипуляции на мочевыводящих путях
- Сахарный диабет
- Нарушения иммунитета
- Недержание мочи и кала

Serratia, *Pseudomonas*. *S.saprophyticus* не выделяют в пожилом возрасте. Грамм-положительные микроорганизмы встречаются чаще у мужчин старшего возраста, но причина этого остается неясной [5-8]. Возможным объяснением причины уменьшения в гериатрической популяции ИМП, вызванной *E.coli*, может быть увеличение частоты госпитализаций в этом возрасте. Такие уропатогенные штаммы, как *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia*, *Pseudomonas*, чаще, выделяют у госпитализированных больных по сравнению с амбулаторными пациентами. Другой причиной изменения микробиологического спектра в пожилом возрасте может быть увеличение встречаемости обструкции мочевых путей из-за гипертрофии простаты у мужчин, выпадения мочевого пузыря у женщин и нейрогенного мочевого пузыря у тех и других. Эти состояния чаще сопровождаются инструментальными вмешательствами и катетеризацией уретры. Антимикробная терапия, более часто назначаемая пожилым людям, может вести к селективному росту антибиотикорезистентных штаммов [5-7,10,11].

Особое клиническое значение имеет факт выделения *Providencia stuartii* у людей старшего возраста, находящихся в стационаре. ИМП, вызванная *Providencia stuartii*, является типичной нозокомиальной инфекцией, характеризующейся антимикробной полирезистентностью [7].

Полимикробная бактериурия (т.е. выделение более одного вида микроорганизмов из одного образца мочи; т.н. «комбинированная флора») является нередкой находкой у пожилых людей, находящихся в стационаре, и часто связана с длительной катетеризацией [7,12]. Чаще всего патогенная флора у пациентов, подвергавшихся длительной катетеризации, представлена *Providencia stuartii* и *Morganella morganii*. Клинические наблюдения показывают, что другие микроорганизмы, такие как *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella*, встречаются чаще в составе комбинированной флоры, тогда как *E.coli* – как мономикробная инфекция. Клиническое значение полимикробной

ИМП обусловлено увеличением частоты уросепсиса, возросшей антимикробной устойчивостью и повышенной смертностью у таких пациентов [7,12].

Патогенез

Восходящий путь инфицирования остается наиболее частым у пожилых. Колонизация уропатогенной флорой периуретральной области и преддверия влагалища у женщин, видимо, является первым ключевым событием в патогенезе ИМП. Затем происходит распространение микроорганизмов вверх через уретру в мочевой пузырь и в конце концов они могут через мочеточники достигнуть почечной паренхимы. Барьерами, препятствующими инвазии и росту уропатогенной флоры в мочевом пузыре, являются: присутствие нормальной перинеальной флоры (лактобактерии, стрептококки, коагулаза-негативные стрептококки), анатомическая целостность мочевого тракта, мочеиспускание, антибактериальные свойства мочи и неизменная фагоцитарная активность. В процессе старения могут развиваться как единичные, так и множественные дефекты механизмов этой защиты.

Важным фактором патогенеза ИМП у стареющих женщин, очевидно, являются гормонально обусловленные изменения флоры влагалища во время и, особенно, после наступления менопаузы. У женщин до наступления менопаузы уровень циркулирующих эстрогенов стимулирует колонизацию влагалища лактобактериями. Последние продуцируют молочную кислоту из гликогена и таким образом поддерживают низкий уровень pH влагалища, что, в свою очередь, ингибирует рост большинства уропатогенных микроорганизмов. Известно, что низкий уровень pH является важным фактором, предупреждающим колонизацию кишечной бактериальной флорой. С другой стороны, ряд штаммов лактобактерий продуцируют перекись водорода, которая также может препятствовать колонизации уропатогенной флорой влагалища. Кроме того, показано, что фрагменты клеточных стенок лактобактерий мешают присоединению *E.coli* к уроэпителиальным клеткам посредством так называемого «пространственного несоответствия» или за счет блокады возможных мест присоединения. После менопаузы истощение функции яичников приводит к дефициту эстрогенов и исчезновению лактобактерий, что вызывает повышение вагинального pH и усиленную колонизацию слизистой влагалища патогенной флорой, преимущественно фекальными *E.coli*. Наличие такой колонизации кишечными бактериями может быть одной из причин увеличения частоты ИМП у стареющих женщин [5, 8,10,13].

Антимикробная терапия, более часто назначаемая в пожилом возрасте, также нарушает нормальную периуретральную флору и способствует колонизации потенциально патогенными микроорганизмами, такими как *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas* [5,6, 8,14,15].

Обычно моча обладает некоторой антимикробной активностью. Мочевые механизмы защиты включают: низкие значения pH, крайне высокую осмоляльность, высокое содержание мочевины, повышенное содержание органических кислот и антибактериальные свойства секрета простаты у мужчин. Все вышеперечисленные защитные механизмы могут повреждаться в процессе старения и, таким образом, повышать восприимчивость к ИМП. Старение почки сопровождается рядом функциональных изменений, включая уменьшение способности концентрировать мочу, снижение выделения кислот, нарушение транспорта калия и натрия. Способность к осмотическому концентрированию мочи прогрессивно снижается на 5% каждые 10 лет. Средние значения максимальной осмоляльности мочи уменьшаются с 1110 мосм/кг H₂O в возрасте 20-39 лет до 880 мосм/кг H₂O в возрасте 60-79 лет [16,17]. Это явление, возможно, связано с утратой юкстамедуллярных нефронов и увеличением кровотока в прямых сосудах, что ведет к повреждению почечного противоточного механизма [17]. С другой стороны, обнаружено, что у пожилых повышается концентрация вазопрессина (АДГ) в плазме из-за нарастания устойчивости стареющей почки к действию АДГ [16].

Почечные механизмы ацидификации в пожилом возрасте изучены лишь частично. Хотя данные об ацидификации мочи у пожилых остаются противоречивыми, последние исследования указывают на нарушение экскреции аммония в условиях острой кислотной нагрузки [16,17].

Канальцевая реабсорбция глюкозы на апикальной мембране тесно связана с канальцевой реабсорбцией натрия. Обе молекулы транспортируются одним переносчиком, так называемым глюкозо-натриевым котранспортером. Глюкоза транспортируется против градиента концентрации, но характеризуется максимальной транспортной способностью (T_{mg}). T_{mg} снижается с возрастом, и таким образом глюкозурия (подходящая среда для уропатогенной флоры!) может встречаться у пожилых людей без клинических признаков сахарного диабета [17].

Все вышеперечисленные повреждения могут способствовать росту обычной уропатогенной флоры у пожилых людей.

Утрата в процессе старения бактерицидной секреции простаты *per se* или после простатэктомии также может играть роль в увеличении встречаемости ИМП среди стареющих мужчин [7,8,]. С другой стороны, хронический бактериальный простатит нередко имеется у пожилых мужчин, но клинически он часто бессимптомен. Полная эрадикация бактерий из ткани предстательной железы зачастую невозможна. Таким образом, изменения предстательной железы способствуют увеличению частоты ИМП, особенно рецидивирующей ИМП, у пожилых мужчин [7,8,18].

Общепринято, что сахарный диабет, чаще встречающийся в пожилом возрасте, считается фактором риска развития ИМП. Повышение вероятности появления ИМП у больных сахарным диабетом обусловлено метаболическими и механическими расстройствами, такими как недостаточный контроль гликемии, диабетическая нейропатия с нейрогенным мочевым пузырем и хронической задержкой мочи, более частые инструментальные вмешательства и катетеризация мочевого тракта, рецидивирующие вульвовагиниты у женщин, диабетическая микро- и макроангиопатия. В свою очередь, ИМП может приводить к более частому развитию такого осложнения диабета, как диабетический кетоацидоз [7,14].

Грибковая инфекция мочевого тракта также чаще встречается при диабете. Частое применение антибиотиков способствует появлению этих оппортунистических инфекций, нарушая нормальную перинеальную флору. *Candida albicans* и *Torulopsis glabrata* относятся к наиболее часто выделяемым видам. При этом первый из них нередко вызывает клинически значимые инфекции, тогда как *Torulopsis glabrata* обычно не дает клинической симптоматики [14,15].

Мочеиспускание с полным опорожнением мочевого пузыря является одним из важнейших защитных факторов, препятствующих фиксации уропатогенной флоры и колонизации ею мочевого пузыря. Обструкция на уровне мочевого пузыря вследствие заболеваний предстательной железы у мужчин, выпадения мочевого пузыря у женщин и нейрогенного мочевого пузыря у тех и других встречается гораздо чаще у пожилых людей. Увеличение объема остаточной мочи повышает количество бактерий, остающихся в пузыре после опорожнения. Микроорганизмы способны подниматься против потока мочи при его скорости 25мл/мин. Наличие стаза мочи может облегчать адгезию бактерий и их инвазию [5,14,15]. С другой стороны, растяжение мочевого пузыря уменьшает площадь поверхности слизистой оболочки относительно общего объема

пузыря и, таким образом, ведет к уменьшению эффекта бактерицидных факторов слизистой оболочки. Кроме того, ряд экспериментальных данных указывает, что растяжение стенки мочевого пузыря сопровождается уменьшением кровоснабжения его слизистой, что снижает к ней приток лейкоцитов и антибактериальных факторов. Помимо этого, предполагается, что при наличии ишемии стенки мочевого пузыря из-за обструкции или атонии бактерии способны пенетрировать его внутреннюю оболочку, которая обычно устойчива к бактериальному проникновению [4,8].

Так называемое императивное недержание обусловлено снижением ощущения наполнения пузыря и неконтролируемым сокращением мышц, что ведет к непровольному опорожнению. Подтекание мочи сопровождается загрязнением перинеальной области с периуретральной колонизацией потенциально уропатогенной флорой. Этот тип недержания часто является следствием кортикальной нейропатии из-за снижения перфузии, особенно фронтальных долей [19].

Фиксация бактерий посредством фимбрий к рецепторам слизистой мочевого пузыря предшествует колонизации и представляет собой основной процесс, опосредующий начало ИМП. Как правило, эпителий мочевого пузыря покрыт оболочкой из мукополисахаридов (уромукоид), которая, как полагают, является механизмом естественной защиты, так как способна изменять свойства бактериальных ресничек I типа и таким образом уменьшать способность уропатогенных микроорганизмов к сцеплению с клетками. Экскреция уромукоида у пожилых женщин уменьшается, что может частично объяснить возрастающую с возрастом подверженность женщин ИМП. Предполагается, что у пожилых мужчин повышенную частоту бактериурии в некоторых случаях можно объяснить повышенной способностью *E.coli* к сцеплению с уроэндотелием [5].

Фагоциты, как представляется, не играют роли в предотвращении бактериальной фиксации к клеткам мочевого пузыря. Их основной функцией остается поглощение микроорганизмов и затем уничтожение их. Процесс уничтожения бактерий связан с образованием реактивных кислородных радикалов (РКР), которые, в свою очередь, крайне цитотоксичны для окружающих тканей [14,15]. Продукция фагоцитами РКР (оцениваемая с помощью хемолуминесценции в цельной крови) заметно повышается в пожилом возрасте. Предполагается, что с этой избыточной продукцией цитотоксических РКР может быть частично связано повреждение тканей и нарушение функции лимфоцитов, возникающие с возрастом [20].

Изменения иммунных механизмов у пожилых людей, связанные с нарушением антителиобразования, могут предрасполагать к развитию ИМП как у женщин, так и у мужчин [8].

Клинические проявления

У подавляющего большинства людей старшего возраста бактериурия не сопровождается клиническими проявлениями. В случае когда симптомы присутствуют, их трудно интерпретировать, так как часто пожилые люди и без инфекции мочевых путей испытывают дизурию, императивные позывы, учащение мочеиспускания. Нередко отмечается у них и недержание мочи. У лиц старшего возраста наиболее часты жалобы на плохое общее самочувствие. Психический статус пациентов может быть изменен. В клинической картине могут преобладать проявления поврежденной желудочно-кишечного тракта или респираторной системы: тошнота, рвота, болезненность живота, дыхательная недостаточность, хрипы. ИМП у пожилых людей может не сопровождаться адекватной температурной реакцией, обычно отсутствуют и соответствующие изменения содержания и состава лейкоцитов в периферической крови. Вероятность развития бактериемии и шока у пожилых гораздо больше по сравнению с более молодой популяцией [1,5,6].

Известно, что ксантогранулематозный пиелонефрит, редкая форма хронического бактериального пиелонефрита, встречается более часто в возрастной группе 60-70 лет. Клиническая картина включает: боли в области почек, возвратную ИМП, лихорадку, недомогание, анорексию и снижение веса. В двух третях случаев в анамнезе отмечаются предшествующий нефролитиаз, обструктивная уропатия или сахарный диабет. Около трети пациентов подвергались урологическим манипуляциям. В более чем 50% случаев пальпируются почки [10].

Диабетики пожилого возраста с выраженной ИМП имеют повышенный риск развития ряда серьезных осложнений, таких как септицемия, папиллярный некроз, абсцесс почки и эмфизематозный пиелонефрит [10].

Лабораторная диагностика

Обычно для подтверждения ИМП у пожилых используются те же лабораторные критерии, что и у молодых людей.

Бактериурия. Порция из средней струи мочи (ПСС) остается «золотым стандартом» для получения образца мочи для микробиологического исследования. Здоровые люди пожилого возраста

та обычно могут предоставить правильно собранный образец мочи для исследования. Для инвалидизированных пожилых людей, находящихся в социальных учреждениях, особенно при наличии деменции или недержания мочи, получение адекватного анализа мочи может представлять определенные трудности. Недержание мочи приводит к загрязнению перинеальной области и часто сопровождается неприятным запахом, который, в свою очередь, часто служит поводом для назначения антимикробной терапии. В настоящее время не вполне ясно, является ли этот терапевтический ход лучшим разумным решением для устранения запаха. Предпочтительнее решение этой неприятной проблемы посредством гигиенических процедур [7]. У женщин с фактически полным недержанием мочи может оказаться практически невозможно собрать материал для анализа без внешнего загрязнения. Моча на культуру у мужчин с катетером должна собираться с использованием аспирации мочи иглой через катетер, с предварительной его дезинфекцией и туалетом головки полового члена перед манипуляцией [7].

После общепризнанных работ Kass 10^5 колониеобразующих элементов (КОЭ) единичных микроорганизмов в 1 мл мочи из ПСС стало рассматриваться как «значимая» бактериурия. В противоположность этому классическому подходу другая точка зрения предполагает, что из-за большей склонности к контаминации образцов мочи у пожилых людей 10^6 и более КОЭ/мл может быть лучшим стандартом бактериурии у пожилых пациентов [5]. В настоящее время общепринятым порогом остается: 10^5 КОЭ/мл в двух последовательных культурах для лиц с БСБ, 10^2 и более КОЭ/мл известных уропатогенных микроорганизмов у женщин с острой симптоматикой, 10^3 и более КОЭ/мл любых микроорганизмов у мужчин. При наличии жалоб 10^2 и более КОЭ/мл в образце, полученном с помощью надлобковой аспирации, указывает на ИМП. Вышеуказанные критерии имеют специфичность около 85% и при использовании новых точных технологий – чувствительность около 95% [21].

Современные критерии диагностики полимикробной бактериурии включают [12]:

1. Выделение одних и тех же комбинаций микроорганизмов из мочи и крови, особенно в случаях уросепсиса.

2. Выделение одних и тех же комбинаций микроорганизмов при последовательном исследовании культуры мочи.

3. Выделение комбинаций микроорганизмов из

мочи, полученной при надлобковой пункции или катетеризации мочевого пузыря.

4. Высокий титр бактериурии в каждом образце мочи ($\geq 10^4$ КОЭ/мл); порог может быть менее 10^4 КОЭ/мл, если те же микроорганизмы находят и в крови.

Пиурия – другой кардинальный симптом, отражающий ответ хозяина на инфекционный агент. Выявление 10 и более лейкоцитов в 1 мм^3 мочи при использовании счетной камеры соответствует росту 10^5 и более КОЭ/мл в культуре независимо от наличия клинических симптомов. Наличие пиурии при отсутствии бактериурии свидетельствует в пользу инфекции *Chlamidia trachomatis* [12-22].

У пожилых женщин при отсутствии симптомов уровень лейкоцитурии $\geq 20/\text{мм}^3$ имеет положительную прогностическую ценность 80% в отношении ИМП. Количество лейкоцитов меньше указанного выше нетипично (отрицательная прогностическая значимость 88%) для ИМП [11].

Из-за большого количества как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов тест на нагруженные антителами бактерии в моче не играет большой роли в диагностике ИМП у пожилых [5].

Лечение

Бессимптомная бактериурия у пожилых, как правило, расценивается как доброкачественное состояние и не является показанием для антибактериальной терапии. В настоящее время не доказано, что лечение антибиотиками БСБ влияет на заболеваемость и смертность, улучшает функцию почек или экономически эффективно. Наоборот, такая терапия может приводить к формированию устойчивой микрофлоры [7,8,22]. Назначение антибиотиков при БСБ у пожилых людей рекомендуется перед цистоскопией из-за высокого риска осложняющих процедуру бактериемии и шока [7]. У пожилых женщин после кратковременной (до 30 дней) катетеризации БСБ часто становится клинически выраженной и в этом случае должна лечиться. Однократное назначение триметопримсульфаметаксазола (ТМП-СМК), 320-1600 мг в сутки, может быть средством выбора для женщин до 65 лет и является таким же эффективным, как и 10-дневное лечение (160-800 мг в день). У женщин более старшего возраста (>65 лет) оба типа лечения не столь эффективны и оптимальный режим (более 10 дней?) остается спорным вопросом [23].

Клинически выраженная ИМП в пожилом возрасте должна лечиться во всех случаях. В связи с тем, что процесс старения сопровождается умень-

шением количества нефронов, так же как вестибулярных и кохлеарных сенсорных клеток, пожилые люди имеют повышенный риск в отношении индуцируемой аминогликозидами нефро- и ототоксичности. Поэтому, если возможно, назначения аминогликозидов в пожилом возрасте следует избегать [5]. Нитрофураны также следует назначать с осторожностью в гериатрической популяции из-за их неэффективности при уровне скорости гломерулярной фильтрации меньше 50 мл/мин. В свою очередь их использование при сниженной функции почек увеличивает риск частично обратимой периферической нейропатии. В связи с тем, что новые поколения фторхинолонов действуют очень эффективно против широкого спектра уропатогенных микроорганизмов, включая *Pseudomonas*, и могут применяться *per os*, они часто назначаются как препараты первой линии [7].

Начальная антибактериальная терапия у пожилых людей с острым пиелонефритом (или обострением хронического пиелонефрита) чаще эмпирическая и должна начинаться с уреидопенициллинов (мезлоциллин или пиперациллин) или с парентерального назначения цефалоспоринов третьего поколения. При появлении клинической реакции возможен перевод пациента на пероральный прием. Двухнедельный режим терапии представляется в таких случаях приемлемым, но оптимальная продолжительность активного лечения до сих пор остается открытым вопросом [5,7].

Отсутствие адекватного клинического эффекта в течение 72 часов с начала лечения предполагает возможность обструкции мочевого тракта, внутри-или околопочечный абсцесс. Паранефральный абсцесс требует хирургического вмешательства, а при внутрипочечном абсцессе, как правило, может использоваться длительная антибактериальная терапия. Обструкция мочеточника конкрементом, осложненная острым или обострением хронического пиелонефрита, является клиническим показанием для чрезкожной нефростомии. Обструкция на уровне мочевого пузыря из-за патологии предстательной железы у мужчин с признаками активности воспалительного процесса требует катетеризации [5].

Пожилые женщины с типичными признаками инфекции нижних мочевыводящих путей должны лечиться по крайней мере 3-7 дней. Предпочтительными препаратами первой линии являются норфлоксацин, ципрофлоксацин или ТМП-СМК. Если симптомы рецидивируют после прекращения лечения, можно предположить вовлечение почек, и этим пациентам должна быть назначена повторная антимикробная терапия на срок 14 дней [5,7].

У мужчин, имеющих клиническую симптоматику, назначение короткой терапии ненадежно, поэтому такие пациенты должны получать 7-10 (14)-дневную терапию. Общей причиной для обострения ИМП у пожилых мужчин является наличие хронического бактериального простатита [18]. Обычно он бессимптомен или его симптомы принимаются за ИМП. Хронический бактериальный простатит требует длительного (4-12 недель) лечения (ТМП-СМК, или хинолоны, или эритромицин) для адекватного проникновения в ткани [5, 7, 21]. В рефрактерных случаях хронического бактериального простатита, в частности калькулезного простатита, может быть рекомендована расширенная трансуретральная резекция предстательной железы [18].

Пациенты с рецидивирующей ИМП представляют терапевтическую дилемму. Некоторые авторы рекомендуют оральную иммунизацию бактериальными экстрактами для уменьшения числа рецидивов. Эти данные предполагают, что иммунотерапия и иммунопрофилактика ИМП могут быть серьезной альтернативой антимикробной терапии, особенно при отсутствии побочных эффектов [10, 24].

Последние исследования указывают на возможность использования эстриола в виде интравагинального крема у пожилых женщин с рецидивирующей ИМП. Заместительная терапия эстрогенами уменьшает частоту ИМП. Этот желаемый положительный эффект связан со значительным уменьшением уровня вагинального pH из-за восстановления *Lactobacilli* и уменьшения уровня вагинальной колонизации *Enterobacteriaceae*. Таким образом, назначение эстрогенов может служить альтернативой длительному назначению антибиотиков у пожилых женщин после наступления менопаузы при наличии рецидивирующей ИМП [25].

Интересным вопросом является назначение клюквенного сока (300 мл в день) для уменьшения частоты бактериурии и пиурии у пожилых женщин. Этот лечебный эффект может быть обусловлен наличием двух компонентов клюквенного сока, которые ингибируют адгезию *E.coli* к уроэпителиальным клеткам. Первым из них является фруктоза (общая для многих других фруктовых соков), а вторым – недидализируемая полимерная субстанция, выделяемая только из клюквы и голубики. Эта субстанция отсутствует в соках грейпфрута, апельсина, гуайавы, манго и ананаса. Предполагается, что воздействие на уропатогенную флору этого компонента в кишечнике или в мочевом пузыре вызывает бактериостатический эффект за счет ингибиции специфических адгезинов, имеющих на ворсинках поверхности бактерий [26].

Рекомендации по уходу за мочевым катетером [по 4,6]

- Применение катетера только по абсолютным показаниям и удаление его при первой возможности.
- Постановка катетера в асептических условиях и уход за ним обученным персоналом. Предпочтительно использование специальных «команд».
- Обязательно использование стерильных закрытых дренажных систем. Катетер и дренажная трубка не должны разъединяться, только если не требуется промывание для уменьшения обструкции. Эти манипуляции должны производиться в строго стерильных условиях.
- Моча для исследования на культуру должна забираться путем аспирации из катетера иглой 21-го калибра после предварительной обработки катетера йод-повидоном.
- Поддержание свободного оттока вниз, сборный мешок всегда должен находиться ниже уровня мочевого пузыря и часто опорожняться.
- Замена постоянного катетера при появлении признаков обструкции или спаек.
- При возможности следует разделять пациентов с постоянным катетером. В частности, больной со стерильным мочевым катетером должен находиться отдельно от пациента с инфицированной мочой. Медицинский персонал, ухаживающий за этими пациентами, должен жестко следить за чистотой рук.
- Пациентам с постоянным катетером длительная антибиотикопрофилактика не рекомендуется. Она не предотвращает бактериурию, но скорее способствует формированию штаммов, полирезистентных к антимикробным агентам.
- При появлении бактериурии при наличии постоянного мочевого катетера от назначения антибактериальной терапии следует воздерживаться, если не появляются лихорадка, боли в пояснице или другие симптомы ИМП.

Катетер-ассоциированная ИМП

Мочевой тракт – это одно из самых частых мест локализации госпитальной (в т.ч. в домах престарелых) инфекции, и в основном это инфекция у пожилых людей, которые подвергались катетеризации мочевого пузыря. Хотя при хронической катетеризации бактериурия неизбежна, некоторые рекомендации могут быть использованы для отсрочки появления ИМП и для уменьшения формирования антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов (табл.2).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Люлько АФ, ред. *Пиелонефрит*, Здоровья, Киев, 1989
2. Тодорова В, Паскалев Д. Ранна диагноза и лечение на пиелонефрита. В: Ненов Д, ред. *Ранна диагноза и лечение на бъбречните заболявания*. Медицина и Физкултура, София: 1990; 33-48
3. Franz SE, Franz HE. Harnwegsinfektionen, In: Franz HE, Risler T, eds. *Klinische Nephrologie für Klinik und Praxis, Ecomed*. Landsberg / Lech, 1993; Losebl-Ausg., 10 Erg. Lfg. 12 /'99, VI-11, 1-10
4. Rubin RH, Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. In: Brenner B, Rector F, eds. *The Kidney*. W.B.Saunders, Philadelphia: 1986; 1085-1141
5. Baldassarre JS, Kaye D. Special problems of urinary tract infection in the elderly. *Med Clin North Am* 1991; 75(2): 375-390
6. Boscia JA, Kaye D. Urinary tract infection, In: Cunha BA, ed. *Infectious diseases in the elderly*. Year book medical publishers inc, Chicago etc: 1988; 216-234
7. Nicolle LE. Bacteriuria in the elderly: a review. *Geriatr Nephrol Urol* 1992; 1: 163-172
8. Oreopoulos DG, Lam DT. Asymptomatic significant bacteriuria in the elderly. *Geriatr Nephrol Urol* 1991; 1 (1): 57-65
9. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infection in adults. *N Engl J Med* 1993; 329 (18): 1328-1334
10. Caudle MR, Romosan I, Hrubaru N. Urinary tract infection in elderly women. In: Romosan I, ed. *Gerontonephrologie*. Dinamis print, Timisoara: 1996; 257-265
11. Nicolle LE, Muir P, Harding GKM. Localization of urinary tract infection in elderly, institutionalized women with

- asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 1988; 157(1): 65-70
12. Siegman-Igra Y, Kulka T, Schwartz D, Konforti N. Polymicrobial and monomicrobial bacteraemic urinary tract infection. *J Hosp Inf* 1994; 28 (1): 49-56
13. Uehling DT. Future approaches to the management of urinary tract infections. *Urol Clin North Am* 1986; 13 (4): 749-758
14. Korzeniowski OM. Urinary tract infection in the impaired host. *Med Clin North Am* 1991; 75 (2): 391-404
15. Korzeniowski OM. Host defence mechanism in the pathogenesis of UTI in immunocompromised patients. *Int Antimicrob agents* 1994: 101-106
16. Franz HE. Pathophysiologie der Niere im Alter. *Ibid*, I-10, 1-4
17. Lavrijssen AT, Kruithof HC, De Leeuw PW. The aging kidney – a review. *Geriatr Nephrol Urol* 1995; 5(1): 21-28
18. Halloway WJ. Prostatitis. In: Cunha BA, ed. *Infectious diseases in the elderly*. Year book medical publishers inc, Chicago etc: 1988; 235-242
19. Griffiths DJ, Mc Cracken PN, Harrison GM et al. Cerebral aetiology of urinary urge incontinence in elderly people. *Age Ageing* 1994; 23 (3): 246-250
20. Didier JM, De Wazieres B, Becker-Schneider M et al. Function of the oxidate metabolism of phagocytes in elderly people: relationship to nutritional and inflammatory status. *Age Ageing* 1995; 24: 247-253
21. Gray RP, Malone-Lee J. Review: Urinary tract infection in elderly people – time to review management? *Age Ageing* 1995; 24 (4): 341-345
22. Abrutyn E, Mossey J, Berlin JA et al. Does asymptomatic bacteriuria predict mortality and does antimicrobial treatment reduce mortality in elderly ambulatory women? *Ann Intern Med* 1994; 120 (10): 827-833
23. Harding GKM, Nicolle LE, Ronald AR et al. How long should catheter-acquired urinary tract infection in women be treated? *Ann Intern Med* 1991; 114 (9): 713-719
24. Славов Ч, Маркова Б. Имунотерапия и имунопрофилактика на рецидивиращите уроинфекции. *Съв .мед* 2002; 53(4): 48-52
25. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993; 329 (11): 753-756
26. Avorn J, Monane M, Gurwitz JH et al. Reduction of bacteriuria and pyuria after ingestion of cranberry juice. *JAMA* 1994; 271(10): 751-754

Перевод с английского И.И.Трофименко.

Поступила в редакцию 05.03.2003 г.

© И.А.Васильева, Ю.С.Михеева, 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-082.5

И.А. Васильева, Ю.С. Михеева

ПРОБЛЕМА НЕСОБЛЮДЕНИЯ ЛЕЧЕБНОГО РЕЖИМА БОЛЬНЫМИ, НАХОДЯЩИМИСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

I.A. Vasilieva, Yu.S. Mikheeva

PROBLEM OF NON-COMPLIANCE IN PATIENTS RECEIVING CHRONIC HEMODIALYSIS

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

Ключевые слова: несоблюдение лечебного режима (нонкомплайенс), гемодиализ, психосоциальные переменные, качество жизни, связанное со здоровьем.

Key words: non-compliance, hemodialysis, psychosocial variables, health-related quality of life.

В настоящее время хронический гемодиализ (ГД) широко внедрен в клиническую практику, что привело к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Совершенствование диализных технологий, аппаратуры, системы очистки воды, методов медикаментозной коррекции позволило увеличить продолжительность жизни этой категории больных до 20 и более лет. Среди особенностей лечения программным ГД – пожизненный характер терапии, тесный многолетний контакт пациентов с персоналом диализного отделения и друг с другом, а также необходимость строгого соблюдения медицинских рекомендаций. Качество лечения, а следовательно, качество и продолжительность жизни на программном ГД является результатом совместных усилий как медицинского персонала, так и самих больных. Не случайно проблема недисциплинированности пациентов и невыполнения ими врачебных рекомендаций (термин «non-compliance» в англоязычной литературе) представляется чрезвычайно актуальной в настоящее время.

По данным различных авторов, от 33 до 64% ГД-больных не соблюдают лечебный режим [1-7]. Столь значительное расхождение данных различных исследователей относительно частоты нарушений режима ГД-больными связано с отсутствием общепринятых критериев оценки нонкомплайенса, а также с тем, что этот показатель зависит от страны, в которой пациент получает ГД.

Основными **критериями** выделения больных,

не следующих предписанному лечению, являются следующие:

- **большие *междиализные прибавки в весе*** вследствие несоблюдения водно-питьевого режима (fluid non-compliance). Данный критерий недисциплинированности признается всеми исследователями. Однако количественный эквивалент «большой» прибавки в весе в междиализный период разный. Так, в работе S.K. Pang и соавт. [4] о нарушении потребления жидкости говорится, когда междиализная прибавка в весе больного превышает 0,9 кг в день. По мнению M. Rahman и соавт. [8], таким критерием является прибавка веса в междиализный период более 4 кг. В исследованиях 80-х годов этим значением была прибавка в весе в междиализный период свыше 1-2 кг. В настоящее время такая норма считается нереальной. Наряду с абсолютной междиализной прибавкой веса предлагается использовать относительную: по мнению J.E. Leggat и соавт. [3], в том случае, если прибавка веса в междиализный период составляет более 5,7% от сухого веса больного, можно говорить о несоблюдении им лечебного режима.

- ***пропуски* сеансов ГД более 1 раза в месяц и/или *сокращение диализного времени*** на 10 и более минут – наилучшие индикаторы несоблюдения пациентами режима диализа [3, 8].

- ***гиперфосфатемия*** (уровень фосфора крови выше 2,0-2,4 ммоль/л) вследствие невыполнения диетических рекомендаций и пропусков приема фосфорсвязывающих препаратов. Этот критерий недисциплинированности пациентов признается не всеми исследователями [4, 8]. Ряд авторов указы-

вают, что не всегда легко отдифференцировать гиперфосфатемию, связанную с невыполнением врачебных рекомендаций, от гиперфосфатемии, в основе которой лежит вторичный гиперпаратиреоз [9]. В то же время в исследовании G. Morduchowicz и соавт. [10] обнаружена положительная корреляционная взаимосвязь между гиперфосфатемией и междудиализной прибавкой в весе, а в работе P.L. Kimmel и соавт. [11] – между гиперфосфатемией и пропусками и сокращениями ГД.

В работе N. Safdar и соавт., опубликованной в 1995 году [5], уровень калия сыворотки крови выше 5,5 mEq/L рассматривается в качестве индикатора некомплайенса. Однако в последние годы большинство авторов не признают гиперкалиемию критерием недисциплинированности больных, поскольку не выявлено ее взаимосвязи с другими признанными индикаторами некомплайенса [10].

Показано, что невыполнение медицинских рекомендаций диализными пациентами негативно сказывается на результатах лечения в отдаленной перспективе [9, 12-14]. В частности, в работе M. Rahman и соавт. [8] установлена прямая зависимость между недисциплинированностью пациентов (пропусками и сокращением диализного времени и большими прибавками в весе в междудиализный период) и повышением преддиализного артериального давления. P.L. Kimmel и соавт. [15] установили достоверную связь между недисциплинированностью больных на ГД и относительным риском смерти. По данным J.E. Leggat и соавт. [3], у пациентов, которые регулярно пропускали один и более сеансов ГД в месяц, риск смерти был на 25% выше, чем у больных, соблюдавших режим лечения. У больных, которые набирали жидкости в междудиализный период более чем 5,7% от массы тела, этот показатель был на 35% выше, а у тех, кто укорачивал длительность процедуры диализа чаще трех раз в месяц, риск смерти был выше на 20% по сравнению с дисциплинированными пациентами.

Следует отметить, что немало зарубежных работ посвящено невыполнению врачебных рекомендаций ГД-больными; отечественные разработки проблемы практически отсутствуют. Основные вопросы, которые обсуждаются в литературе, это – каковы основные причины недисциплинированности ГД-пациентов и каковы пути улучшения соблюдения ГД-режима.

Продолжительность и качество жизни больных на хроническом ГД определяется рядом факторов, которые можно разделить на две большие группы. Первая группа – это немодифицируемые факторы (пол, возраст, длительность заболевания почек и лечения ГД, наличие сопутствующей патологии).

А такие моменты, как определение диализной программы, выбор диализатора и следование врачебным рекомендациям, можно отнести к модифицируемым факторам, которые находятся в сфере компетенции лечащего врача и пациента.

Недисциплинированность больных, демографические, социально-экономические и медицинские факторы

Выполнение медицинских рекомендаций зависит от страны, в которой проживает ГД-больной, и особенностей национального менталитета [16]. В США от 30 до 50% диализных пациентов систематически нарушают рекомендации по диете, приему жидкости и медикаментов и около 10% регулярно пропускают сеансы ГД или сокращают диализное время [17, 18]. В исследовании 6251 больного на хроническом диализе в США, проведенном J.E. Leggat и соавт. [3], пропуски сеансов ГД имели место у 8,5% больных, сокращение диализного времени – у 20% (7% пациентов делают это три и более раз в месяц), междудиализная прибавка в весе более 5,7% от сухого веса встречалась у 10% больных, а гиперфосфатемия свыше 7,5 мг/дл – у 22%. В Швеции и Японии пропуски процедур диализа явление крайне редкое, тогда как частота гиперфосфатемии и больших прибавок в весе в междудиализный период составляет 30-35%. Китайские пациенты значительно лучше соблюдают диализный режим, чем больные в США и Западной Европе [4, 19]. S.I. Vame и соавт. [20], J.E. Leggat и соавт. [3], G. C. Alexander и соавт. [21] выявили зависимость недисциплинированности ГД-пациентов от расы. Представители афроамериканского населения хуже соблюдали лечебный режим, чем белые, причем различие было высокодостоверным по большинству показателей некомплайенса, кроме уровня фосфатов.

В исследовании N.G. Kutner и соавт. [9] недисциплинированность имела место и у больных на ГД и у пациентов на перитонеальном диализе. Авторы указывают, что при определении некомплайенса у перитонеальных больных приходится в значительной степени полагаться на самооценку пациентов. В качестве меры некомплайенса у этих больных применялось количество пропущенных обменов за последнюю неделю.

Мнения исследователей относительно влияния пола, возраста, сопутствующей патологии на выполнение врачебных рекомендаций расходятся [3, 5, 22, 23].

S.I. Vame и соавт. [20] показали, что пол является важным фактором, влияющим на недисциплинированность пациентов. Нарушения режима чаще встречались среди мужчин, чем среди жен-

щин (в 20 и 13% случаев соответственно). К.М. Cummings и соавт. [24] обнаружили, что женщины и больные с неудачной трансплантацией почки в анамнезе чаще нарушают водно-питьевой режим.

По мнению большинства авторов, важным фактором недисциплинированности является возраст. Больные молодого возраста чаще пропускают сеансы ГД, сокращают диализное время, чем пациенты старших возрастных групп [9, 25-27]. L. Gonsalves-Ebrahim и соавт. [28] предположили, что более высокие показатели недисциплинированности у молодых больных являются следствием ограничения одной из основных потребностей человека – желания быть независимым и иметь свободу выбора. Эта потребность наиболее актуальна в молодом возрасте. Результаты, полученные N. Safdar и соавт. [5], напротив, свидетельствуют о том, что худшее соблюдение водного режима и диеты отличает больных старших возрастных групп.

Зависимость дисциплинированности больных от тяжести сопутствующей патологии и длительности диализной терапии показана в ряде исследований [18, 19]. S.K. Pang и соавт. [4] указывают, что при наличии сопутствующих заболеваний у диализных пациентов прием жидкости в междиализный промежуток увеличивается. В то же время, по данным J. Bernardini и соавт. [22], такие факторы, как пол, возраст, раса, сопутствующая патология, не влияют на соблюдение лечебного режима больными на перитонеальном диализе.

S.I. Vame и соавт. [20] показали, что чем меньше месячный доход семьи, тем больше прием жидкости в междиализный период. Низкий социально-экономический статус семьи и низкий уровень образования способствует недисциплинированности больных в отношении режима и диеты, так как недостаток знаний сказывается на понимании важности соблюдения врачебных рекомендаций. По данным S.K. Pang и соавт. [4], напротив, чем ниже доход семьи, тем строже пациенты соблюдают рекомендации по потреблению жидкости. Есть данные, что уровень образования не влияет на соблюдение больными режима лечения [3, 24]. А в исследовании M.E. O'Brien [29] было обнаружено, что связь между выполнением медицинских рекомендаций и образовательным уровнем опосредуется фактором социальной поддержки. У пациентов с более высоким уровнем образования дисциплинированность была связана с поддержкой семьи, а у больных с более низким уровнем образования степень соблюдения режима зависела от взаимоотношений с медицинским персоналом диализного отделения.

Важным фактором, связанным с недисциплинированностью пациентов, является курение [3, 4].

В исследовании N.G. Kutner и соавт. [9] зарегистрирована достоверная связь курения со всеми показателями нонкомплаенса. По данным этих авторов, 22% ГД-больных и 12% пациентов на перитонеальном диализе курят. По мнению J.E. Leggat и соавт., курение является потенциальным предиктором нонкомплаенса и показателем невнимания пациента к своему здоровью [3]. N. G. Kutner и соавт. [9] показали, что курящие пациенты хуже, чем некурящие, заботятся о своем здоровье. У курящих больных ниже уровень образования и дохода. В то же время не было установлено достоверных различий между курящими и некурящими по выраженности депрессии и уровню контроля пациента за своим будущим состоянием здоровья.

Недисциплинированность больных и психосоциальные факторы

Необходимость соблюдения диализного режима, диеты, ограничения в приеме жидкости, обязательный прием медикаментов являются источниками стресса для многих больных [8, 30]. По мнению R.V. Curtin и соавт. [31], несоблюдение предписанного режима скорее норма, чем исключение для диализных пациентов. Необходимость изменения устоявшихся поведенческих стереотипов может вызывать психологический стресс у пациента, начинающего лечение ГД, и потенциально все больные могут стать нарушителями режима. В исследовании G.R. Parkerson и соавт. [32] было показано, что уровень тревоги и депрессии у больных был достоверно выше в начале диализного лечения. В дальнейшем, по мере того как наступает адаптация к диализу, необходимость соблюдать лечебный режим не вызывает выраженных психологических реакций у большинства пациентов. В то же время в этой работе было установлено, что ощущение бессилия и зависимости может быть присуще не только больным, начинающим лечение ГД, но и длительно получающим ГД.

Имеется большое количество стрессовых факторов, характерных для ситуации лечения ГД: возникновение зависимости от аппарата «Искусственная почка», изменение образа жизни, ухудшение социального положения, неопределенность перспектив, снижение сексуальной потенции, зависимость от неконтролируемых факторов и т.д. [33]. В ответ на действие психотравмирующих факторов у значительного числа больных может развиваться депрессия. R. Friend и соавт. [34] обнаружили отрицательную взаимосвязь между соблюдением водно-питьевого режима и выраженностью депрессии. В такой ситуации недисциплинированность пациентов может быть следствием испытываемого хронического стресса и наличия расстройств депрессивного спектра.

Систематическое нарушение режима может быть сопряжено с агрессией в рамках депрессивных расстройств [33]. В популяции диализных пациентов высок процент агрессивности, склонности к обвинению окружающих в конфликтных ситуациях, некритичного отношения к своему поведению и повышенной требовательности к окружающим [35]. В исследовании A.J. Christensen и соавт. [36] также выявлена взаимосвязь между недисциплинированностью больных и уровнем агрессивности. Особенно трудными для ведения становятся больные с психопатизацией личности. Психопатии встречаются у 10-15% диализных пациентов и проявляются в агрессивности, грубом нарушении режима и диеты, капризности, употреблении алкоголя [12, 37].

P.L. Kimmel [13], доказывая негативное влияние депрессии на продолжительность жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, установил достоверную взаимосвязь между высоким уровнем депрессии и гипоальбуминемией, снижением иммунитета и гиперфосфатемией. Несоблюдение режима лечения, белково-энергетическая недостаточность и нарушение иммунитета являются, по его мнению, возможными механизмами, посредством которых депрессия влияет на выживаемость больных [38]. Таким образом, нонкомплайенс опосредует связь депрессии с выживаемостью.

На соблюдение режима диализа может оказывать влияние и тип отношения к болезни. Известно, что отношение к болезни зависит от особенностей личности, этапа заболевания, характера и качества лечения, наличия и тяжести сопутствующих заболеваний. Поэтому тип отношения к болезни – это динамичный фактор. По мнению Н.П. Ванчаковой [12], пациенты с сенситивным типом отношения к болезни лучше соблюдают режим лечения.

Установлена связь между соблюдением режима и локусом контроля как характеристикой личности [7, 39]. При преобладании интернального локуса контроля человек считает события в своей жизни результатом собственных усилий. Экстерналы, напротив, склонны приписывать ответственность за события в своей жизни внешним факторам (другим людям, случаю, судьбе). Показано, что наличие интернального локуса контроля, уверенность пациента в том, что результат лечения зависит от его собственных усилий, повышает четкость выполнения рекомендаций по пищевому и водному режиму. А пациенты, пропускавшие и укорачивавшие сеансы ГД, сообщали об утрате контроля за своим состоянием здоровья, считали, что перс-

пектива течения заболевания не зависит от их усилий [9, 13, 15]. По данным N.G. Kutner и соавт., несоблюдение диализного режима не связано ни с неудовлетворенностью медицинской помощью, ни с отсутствием социальной поддержки [9]. Пациенты, удовлетворенные поддержкой, которую они получают со стороны медперсонала и «значимых других» лиц, могут так же не выполнять врачебные рекомендации, как и не получающие адекватной поддержки [40]. Индивидуумы с хроническими заболеваниями, ощущающие неспособность влиять на свою жизнь и свое будущее здоровье, зачастую начинают искать альтернативные пути для восстановления контроля за своей жизнью [41]. Нонкомплайенс – это способ противостоять вторжению заболевания почек и диализа в повседневную жизнь. Таким образом, невыполнение врачебных рекомендаций диализными больными выполняет своего рода защитную функцию – это психологическая защита от стресса и попытка взять под собственный контроль свою жизнь в условиях столь травматичного с психологической точки зрения лечения. Это проявление свободы выбора в такой неадекватной, с точки зрения эффективности лечения, форме. Именно вопросам восстановления контроля за своей жизнью в более адекватной форме должны быть адресованы психокоррекционные вмешательства, направленные на улучшение комплайенса диализных пациентов.

Удовлетворенность сексуальной и супружеской жизнью может оказывать положительное влияние на дисциплинированность больного преимущественно за счет уменьшения депрессивных ощущений и усиления социальной поддержки [13].

По вопросу о связи дисциплинированности диализных пациентов с уровнем социальной поддержки мнения исследователей расходятся. Выше уже приводились данные, что больные, получающие поддержку со стороны родственников и медперсонала, зачастую не отличаются строгим соблюдением диализного режима. Однако большинство авторов склоняются в пользу наличия прямой связи между социальной поддержкой и дисциплинированностью больных. Так, по данным S.K. Pang и соавт. [4], высокий уровень социальной поддержки, прежде всего обеспечиваемый членами семьи, способствует лучшему контролю за приемом жидкости в междиализный промежуток. При наличии проблем, связанных со здоровьем, диализные больные в Гонконге скорее ищут поддержку у членов семьи, чем обращаются за помощью к посторонним. B.S. Vourlekis [42] пришел к заключению, что утрата социальной поддержки приводит к ухудшению соблюдения режима лечения. A.J. Christensen и соавт. [43] также устано-

вили зависимость дисциплинированности больных от уровня поддержки со стороны семьи.

Ряд авторов считают, что недисциплинированность больных лежит в основе корреляции смертности диализных пациентов с низким уровнем социальной поддержки [15, 44].

В популяции ГД-пациентов уровень социальной поддержки коррелирует с другими психосоциальными показателями, в том числе с выраженностью депрессии [11]. В работе P.L. Kimmel и соавт. [13] приводятся данные о том, что чем выше уровень социальной поддержки, тем ниже выраженность депрессии, меньше ощущение бремени болезни, выше сексуальная удовлетворенность и удовлетворенность жизнью. Удовлетворенность социальной поддержкой способствует лучшей адаптации к диализному лечению и соблюдению врачебных рекомендаций, что приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов [13]. С.В. Воуег и соавт. [45] установили зависимость между степенью социальной поддержки и сывороточным уровнем калия и фосфора: чем она ниже, тем выше концентрация калия и фосфора крови.

Само по себе наличие семьи еще не гарантирует высокой социальной поддержки, а этнические и культурные факторы могут видоизменять положительные эффекты социальной поддержки. К примеру, высокий уровень социальной поддержки был установлен в семьях, состоящих из двух супругов, что способствовало росту удовлетворенности супружеской жизнью, снижению уровня депрессии и ощущения бремени болезни. Напротив, в семьях с большим количеством членов, преимущественно в больших афроамериканских семьях, удовлетворенность больного социальной поддержкой была низкой, а смертность достаточно высокой [13]. Следовательно, факторы, влияющие на дисциплинированность больных, нужно оценивать в комплексе, принимая во внимание этнические и культурные особенности пациентов. Целесообразно проводить проспективные исследования, так как взаимодействие факторов может видоизменяться с течением времени параллельно с изменением соматического состояния больного.

Взаимоотношения пациента и медицинского персонала ГД-отделения влияют на соблюдение диализного режима. В исследовании P.L. Kimmel и соавт. [46] показано, что дисциплинированность пациентов и высокий уровень альбумина крови коррелируют с удовлетворением от общения с лечащим нефрологом, но не с медицинскими сестрами. Чем ниже удовлетворенность от общения с лечащим врачом, тем хуже пациенты посещают сеансы ГД [17]. Авторы приходят к выводу, что

именно нефролог играет ведущую роль в соблюдении режима ГД: если он пользуется авторитетом у больного, выполнение медицинских рекомендаций улучшается. Удовлетворенность от общения с лечащим врачом не зависела от тяжести заболевания и сопровождалась увеличением продолжительности и качества жизни на диализе [17].

Недисциплинированность больных и качество жизни

До настоящего времени остается нерешенным вопрос о взаимосвязи между недисциплинированностью пациентов и качеством жизни [13]. P.V. DeOreo [47] провел двухлетнее проспективное исследование 1000 ГД-пациентов и показал, что у больных, систематически пропускающих более двух сеансов ГД в месяц, самооценка физического здоровья выше, а психического здоровья – ниже, чем у дисциплинированных пациентов (по методике SF-36). Аналогичные данные получены N.G. Kutner и соавт., P.L. Kimmel и соавт. [9, 48]. Таким образом, складывается впечатление, что определенный «запас прочности в плане физического здоровья» позволяет больным не считаться с медицинскими рекомендациями. Эти больные не осознают, что их хорошее соматическое состояние – результат успешного лечения. В то же время недисциплинированных пациентов отличают сниженные показатели психического здоровья, что согласуется с приведенными выше данными о высокой частоте депрессии и других психических отклонений у больных, склонных к нарушениям режима.

Неоднозначность связи между качеством жизни и дисциплинированностью больных, однако, не исключает того, что несоблюдение диализного режима может привести к ухудшению медицинских показателей и снижению продолжительности жизни в отдаленной перспективе.

Таким образом, недисциплинированность ГД-пациентов представляет собой реальную клиническую проблему, с которой ежедневно сталкивается персонал диализных отделений. Существует множество медицинских, демографических и психосоциальных причин этого явления. На этапе адаптации к ГД сам режим диализа, ограничения в потреблении жидкости, необходимость соблюдать диету, четко выполнять рекомендации по приему препаратов могут быть источниками стресса для больного. В такой ситуации терпеливое объяснение, «для чего все это нужно», может оказаться достаточным. Невыполнение врачебных рекомендаций диализными пациентами «со стажем» может быть одним из проявлений ощущения бессилия влиять

на собственное здоровье и жизнь, зависимости и неспособности контролировать ситуацию. Эта ситуация более сложна и требует в каждом конкретном случае выяснения возможных медицинских, социально-экономических и психологических причин недисциплинированности. Не последнюю роль играют личностные особенности пациента и взаимоотношения больного с медицинским персоналом диализного отделения (прежде всего с врачами).

Целесообразно предоставлять пациенту возможность принимать участие в процессе лечения, в планировании предстоящей терапии. В исследовании М. Montemuro и соавт. [49] значительное число ГД-пациентов высказалось за расширение контроля больных за нетехническими аспектами ГД. Как уже было показано, некомплайенс – многофакторный феномен, на который оказывает влияние комплекс различных медицинских, демографических и психосоциальных переменных [50]. Поэтому для улучшения соблюдения режима следует применять мультидисциплинарный подход с привлечением нефрологов, диетологов, физиотерапевтов, врачей лечебной физкультуры, социальных работников [47, 51]. Важно уделять внимание образовательным программам для диализных больных [12, 52-54]. Частью мультидисциплинарного подхода являются психологическое консультирование и психотерапевтические программы. Это может быть когнитивное поведенческое консультирование, направленное на снижение тревоги, депрессии, улучшение адаптации к болезни и соблюдения режима [55]. Экзистенциальная групповая психотерапия позволяет повысить принятие болезни и лечения и тем самым улучшить комплайенс этих пациентов [56].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Arici M, Altun B, Usalan C. Compliance in hemodialysis patients. Unanticipated monitoring of biochemical indices. *Blood Purif* 1998; 16: 274-276
2. Curtin RB, Svarstad BL, Andress D et al. Differences in older versus younger hemodialysis patients' noncompliance with oral medications. *Geriatr Nephrol Urol* 1997; 7 (1): 35-44
3. Leggat JE, jr, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE et al. Noncompliance in hemodialysis: predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (1): 139-145
4. Pang SK, Ip WY, Chang AM. Psychosocial correlates of fluid compliance among Chinese haemodialysis patients. *J Adv Nurs* 2001; 35 (5): 691-698
5. Safdar N, Baakza H, Kumar H, Naqvi SA. Non-compliance to diet and fluid restrictions in haemodialysis patients. *J Pakistan Med Assoc* 1995; 45 (11): 293-295
6. Sciarini P, Dungan JM. A holistic protocol for management of fluid volume excess in hemodialysis patients. *ANNA J* 1996; 23: 298-302
7. Vives T, Pujolar N, Junyent E et al. Adherence to treatment and personality in renal failure. *Edtna-Erca J* 1999; 25 (3): 13-14, 18
8. Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are

independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (2): 257-266

9. Kutner NG, Zhang R, McClellan WM et al. Psychosocial predictors of non-compliance in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 93-99

10. Morduchowicz G, Sulkes J, Aizic S et al. Compliance in hemodialysis patients: a multivariate regression *Nephron* 1993; 64: 365-368

11. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Behavioral compliance with dialysis prescription in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1826-1834

12. Ванчакова Н.П. Психические и психосоматические расстройства у больных с разной степенью тяжести заболеваний почек и проблема адаптации. *Нефрология* 2002; 6 (4): 25-34

13. Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 [Suppl 1]: S132-S140

14. Patel SS, Shah VS, Peterson RA et al. Psychosocial variables, quality of life, and religious beliefs in ESRD patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (5): 1013-1022

15. 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

16. Hecking E, McCullough K, Rayner H et al. Dialysis dose and compliance in the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17, Abstracts, [Suppl.1]: 247

17. Kovac JA, Peterson RA, Patel SS et al. Patient satisfaction with care and behavioral compliance in end-stage renal disease patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1236-1244

18. Nagy VT, Wolfe GR. Cognitive predictors of compliance on chronic disease patients. *Med Care* 1984; 22: 912-921

19. Everett KD, Sletten C, Carmack C et al. Predicting noncompliance to fluid restrictions in hemodialysis patients. *Dial Transplant* 1993; 22: 614-620

20. Bame SI, Petersen N, Wray NP. Variation in hemodialysis patients compliance according to demographic characteristics. *Soc Sci Med* 1993; 37: 1035-1043

21. Alexander GC, Sehgal AR. Barriers to cadaveric transplantation among blacks, women and the poor. *JAMA* 1998; 280: 1148-1153

22. Bernardini J, Piraino B. Compliance in CAPD and CCPD patients measured by supply inventories during home visits. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 100-103

23. Furr LA. Psycho-social aspects of serious renal disease and dialysis: a review of the literature. *Soc. Work Health Care* 1998; 27: 95-99

24. Cummings KM, Becker MH, Kirscht JP et al. Psychosocial factors affecting adherence to medical regimens in a group of hemodialysis patients. *Med Care* 1982; 20: 567-580

25. Avram MR, Pena C, Berrell D et al. Hemodialysis and elderly patients: potential advantages as to quality of life, urea generation, serum creatinine, and less interdialytic weight gain. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 342-345

26. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Aspects of quality of life in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1418-1426

27. Sherman RA, Cody RP, Matera JJ et al. Deficiencies in delivered hemodialysis therapy due to missed and shortened treatment. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 921-923

28. Gonsalves-Ebrahim L, Sterin G, Gullledge AD et al. Noncompliance in younger adults on hemodialysis. *Psychosomatics* 1987; 28: 34-41

29. O'Brien ME. Compliance behavior and long-term maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1990; 3: 209-214

30. Baldree KS, Murphy SP, Powers MJ. Stress identification and coping patterns in patients on hemodialysis. *Nurs Res* 1982; 31: 107-112

31. Curtin RB, Svarstad BL, Andress D et al. Differences in older versus younger hemodialysis patients noncompliance with

oral medications. *Geriatric Nephrol Urol* 1997; 7: 35-44

32. Parkerson GR, Gutman RA. Perceived mental health and disablement of primary care and end-stage renal disease patients. *Int J Psych Med* 1997; 27: 33-45

33. Васильева ИА, Петрова НН. *Современные подходы к психологической реабилитации больных с хронической почечной недостаточностью. Пособие для врачей.* СПб., 2003: 24 с

34. Friend R, Hatchett L, Schneider MS et al. A comparison of attributions, health beliefs and negative emotions as predictors of fluid adherence in renal dialysis patients: a prospective analysis. *Ann Behav Med* 1998; 19: 344-347

35. Петрова НН, Васильева ИА. Психологический портрет больных, находящихся на лечении методом перманентного гемодиализа. *Нефрология* 1998; 2 (3) 84-91

36. Christensen AJ, Wiebe JS, Lawton WJ. Cynical hostility, powerful others control expectancies, and patient adherence in hemodialysis. *Psychosom Med* 1997; 59 (3): 307-312

37. Ванчакова НГ, Смирнов АВ, Рыбакова КВ. Нарушения поведения и негативные эмоции у больных, получающих гемодиализ. *Нефрология* 2000; 4 (2): 98

38. Kimmel PL, Simmens SJ, Peterson RA et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2093-2098

39. Bremer BA, Haffly D, Foxx RM, Weaver A. Patients' perceived control over their health care: an outcome assessment of their psychological adjustment to renal failure. *Amer J Med Qual* 1995; 10 (3): 149-154

40. Curtin RB, Oberley E, Sacksteder P. Compliance and rehabilitation in ESRD patients. *Semin Dial* 1997; 10: 52-54

41. Taylor SE, Helgeson VS, Reed GM et al. Self-generated feelings of control and adjustment to physical illness. *J Soc Issues* 1991; 47: 91-109

42. Vourlekis BS. *Psychosocial problems in dialysis and transplant: the U.S experience.* Unpublished Thesis, University of Maryland, Baltimore Country 1998

43. Christensen AJ, Smith TW, Turner CW et al. Family support, physical impairment and adherence in hemodialysis: an investigation of main and buffering effects. *J Behavior* 1992 15: 313-325

44. Christensen AJ, Wiebe JS, Smith TW et al. Predictors

of survival among hemodialysis patients: effect of perceived family support. *Health Psychol* 1994; 13: 521-525

45. Boyer CB, Friend R, Chlouverakis G et al. Social support and demographic factors influencing compliance of hemodialysis patients. *J Appl Soc Psychol* 1990; 20: 1902-1918

46. Kimmel PL, Peterson RA, Kovac J et al. Patients satisfaction with medical and nursing staff are associated with hemodialysis patients compliance with dialysis prescription. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1092A

47. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (2): 204-212

48. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Psychologic functioning, quality of life and behavioral compliance in patients beginning hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (10): 2152-2159

49. Montemuro M, Martin LS, Jakobson S. Participatory control in chronic hospital-based hemodialysis patients including commentary by Brunt J.H., with author response. *ANNA J* 1994; 21: 429

50. Furr LA. Psycho-social aspects of serious renal disease and dialysis: a review of the literature. *Soc. Work Health Care* 1998; 27: 95-99

51. Baines LS, Jindal RM. Non-compliance in patients receiving haemodialysis: an in-depth review. *Nephron* 2000; 25 (1): 1-7

52. Vlaininck H. The dialysis diet and fluid non-adherence questionnaire: validity testing of a self-report instrument for clinical practice. *J Clin Nurs* 2001; 10 (5): 707-715

53. Bushman MC. Treating fluid noncompliance in the hemodialysis population using unit wide contests. *J Ren Nutr* 1999; 9 (1): 35-37

54. Latham CE. Obstacles to achieving adequate dialysis dose: compliance, education, transportation, and reimbursement. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl. 4]: 92-95

55. Courts N F. *Stress inoculation education and counselling with patients on hemodialysis: Effects on psychosocial stressors and adherence;* PhD thesis, University Of North Carolina, 1991

56. Botting D. Review of literature on the effectiveness of reflexology. *Complement Ther Nurs Midwifery* 1997; 3: 123-130

Поступила в редакцию 14.06.2003 г.

© Б.И.Шулутко, 2003
УДК 616.61-008.6:616.831-005

Б.И. Шулутко

НЕФРОПАТИИ КАК СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ

B.I. Shulutko

NEPHROPATHY AS A VASCULAR PATHOLOGY

Санкт-Петербургский медицинский институт Международного университета фундаментального обучения, Россия

Ключевые слова: почки, патология сосудов, артериальная гипертензия.

Key words: kidneys, pathology of vessels, arterial hypertension.

Заявленная тема чрезвычайно широка. Но почки того стоят. В этом легко убедиться, анализируя состояние «здоровья почек» и сосудистой реакции. Мы, безусловно, повторимся, если скажем, что без участия почек невозможно развитие хронической систоло/диастолической гипертензии. И неважно, что вы имеете в виду: первичную или, бог с вами, вторичную гипертензию. Почки, являясь, с одной стороны, одним из важнейших органов-мишеней, а с другой – с самого начала принимая участие в формировании повышенного артериального давления, по образному выражению L. Ruilore и J.Rodicio, выступают в роли «виновника» и «жертвы» одновременно [1].

Как может быть иначе, если Создатель поручил почке следить за постоянством гемодинамического гомеостаза! Обратите внимание: все в почке подчинено этой задаче. Все основные функции почек ориентированы на гемодинамику. Пройдемся бегло по известным функциям.

Начнем с регуляции артериального давления. Здесь все ясно, начиная от «макушки» – корковых нефронов, с их «мозговым центром» – юкстагломерулярным аппаратом и кончая медуллой, в которой прописан главный депрессорный аппарат – депрессорные простагландины. Целый ряд промежуточных факторов: загрузка натрием, концентрирование мочи, гормоны – эндотелины, вазопрессин, альдостерон – все это либо сигнальные, либо эффекторные системы.

Участие почек в углеводном и белковом обмене в числе прочего также сказывается на наполнении сосудов, онкотическом и осмотическом их давлении и, следовательно, гипер- или гиповолемии.

Эритропоэтическая функция даже не требует расшифровки. Не зря же терапия препаратами эритропоэтина может сказаться на гемодинамике.

Перечень можно продолжать. Анатомически

почки – сплошной сосудистый конгломерат. Между сосудами находятся каналы, работающие на обеспечение сложных секреторно-экскреторных процессов, и интерстициальный аппарат, также занятый исключительно поддержанием обменного и гемодинамического гомеостаза.

Нужно ли удивляться тому, что при любом патологическом процессе мы ищем либо корни его в сосудах, либо роль сосудистых изменений в том или ином варианте течения данного конкретного патологического процесса. Нужно ли удивляться тому, что гломерулонефрит раньше называли капилляритом? Разве сейчас, обозначая разные его формы, мы не называем структурные единицы клубочковых сосудов, имея в виду локализацию патологического процесса?

Вдумайтесь! Что такое гломерулонефрит? Инициальное заболевание сосудистой сети почек. Что такое диабетический гломерулосклероз? Прежде всего – это микроангиопатия, а затем уже все остальное. Даже при амилоидозе излюбленным местом отложения амилоида является стенка сосуда.

Возьмите истинные тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек. Разве та часть, которая считается иммуноопосредованной, не является следствием сосудистой патологии? Если сомневаетесь, вспомните, где разыгрываются все иммунопатологические процессы.

Что же говорить о системных заболеваниях? Классические микрососудистые поражения почек при системной красной волчанке, гломерулонефрит при ревматоидном артрите, других системных заболеваниях соединительной ткани – являются непременным атрибутом клинико-морфологической характеристики названных патологических процессов. Наконец-то стала широко использоваться номенклатура васкулитов в соответствии с калибром пораженных сосудов (Chapel-Hill), предложенная

еще в 1994 году. Справедливости ради нужно сказать, что в изданной нами «Внутренней медицине» в 1999 году Ю.И.Гринштейн полностью привел эту классификацию и описал поражение почек при системных васкулитах [2].

Все сказанное к сегодняшнему дню уже не является новостью. Представляет интерес систематизация сосудистых поражений в зависимости от характера патологического процесса.

На наш взгляд, целесообразно рассматривать две формы сосудистого поражения: воспалительную и дегенеративную.

Воспалительные изменения на уровне капилляров принципиально ничем не отличаются от описанных при гломерулонефрите. Поражения артериол, мелких и средних артерий характеризуются различной тяжестью и распространенностью воспаления в их стенке, наличием некрозов в тяжелых случаях. В составе инфильтратов могут быть как лейкоциты, так и эозинофилы, лимфоциты, фибробласты. Особенностью морфологической картины, наблюдаемой при нефробиопсии, по нашим наблюдениям, можно считать большую редкость выявления активного воспаления в стенке сосуда. Как правило, в образце биоптата имели место последствия воспаления – явления артериосклероза и периваскулярного склероза. В случае тяжелого поражения сосуда с облитерацией последнего мы находили инфарктные рубцы. При гломерулонефритах поражение сосудов носит неспецифический характер. Наряду с описанными выше изменениями находят явления плазморрагии.

Прогрессирование нефропатии воспалительной (дисметаболической) природы на примере хронического гломерулонефрита описывают Б.В.Шехонин и соавт. [3].

Авторы пишут: «Развитие склеротических процессов в клубочках при гломерулонефрите определяется активностью и локализацией воспалительного процесса. В основе лежит склероз мезангия и синтез интерстициального коллагена I и III типов в экстрацеллюлярном матриксе (ЭЦМ), что расценивается как следствие фенотипических модификаций мезангиальных клеток (т.е. составляющего сосудистого образования. – **Б.Ш.**). Типична локализация склеротических процессов преимущественно в базальных мембранах периферических капиллярных петель. Независимо от формы гломерулонефрита развитие выраженного склероза и гиалиноза клубочков, а также образование полулуний сопровождаются наиболее резкими перестройками ЭЦМ. Так как при этом, как правило, нарушается целостность базальной мембраны капсулы Боумена, предполагается участие

фибробластов интерстиция в склеротических процессах на территории и других клубочков».

Детальнее этот процесс выглядит следующим образом. Накопление компонентов ЭЦМ в различных структурах клубочков, канальцах и интерстиции является характерным для нефропатий, в том числе для иммунокомплексного ГН. В клубочках склеротические процессы сопутствуют поражению мезангия, сопровождаются утолщением и деструкцией базальных мембран периферических капиллярных петель и клубочковой капсулы, лежат в основе образования синехий между отдельными капиллярными петлями и спаек капилляров клубочков с капсулой, наблюдаются при образовании полулуний. Мезангиальные клетки, эндотелий капилляров и эпителиальные клетки (подоциты) клубочков способны синтезировать различные компоненты ЭЦМ *in vitro*. Мезангиальные клетки синтезируют коллаген I, III, IV, V типов, фибронектин и ламинин. Эндотелиальные клетки синтезируют фибронектин, коллаген IV, V типов и ламинин. Синтез фибронектина, коллагена IV, V типов, ламинина и гепарансульфата был обнаружен в эпителиальных клетках клубочков.

Описанный Б.В.Шехониным и соавт. [3] путь прогрессирования неспецифичен, четко привязан ко всему сосудистому руслу и, как его следствие, поражает всю почку в целом, т.е. носит диффузный характер. Данное положение для нас представляется исключительно важным, потому что оно объясняет диффузный характер воспалительного (вторичного) нефросклероза. Этот очевидный факт обычно не принимается во внимание нефрологами, утверждающими преимущественно рецидивирующее воспаление как основу прогрессирования нефропатий [4, 5].

Большой интерес представляет характер и динамика сосудистых изменений при **дегенеративных** (атеросклероз) и **гипертензионном процессах**. Все сосудистые изменения сейчас модно называть ремоделированием. Последнее формируется в зависимости от множества причин. Главными из них нужно считать объем циркулирующей крови и величину сердечного выброса, т.е. внутрисосудистое давление. Нарастание обоих этих показателей влечет за собой компенсаторное расширение просвета, что называется «стресс-релаксацией». Цифровое значение (степень) релаксации зависит от величины роста диаметра сосуда и протяженности участка, вовлеченного в релаксацию. В физиологических условиях чрезмерное расширение может привести к артериовенозному шунтированию [6]. Сброс крови носит, несомненно, компенсаторный характер, так как этот сброс

позволяет поддерживать физиологические параметры гемодинамики.

В условиях возрастных изменений, а также в связи с тем или иным заболеванием ремоделирование несет на себе черты патогенного воздействия основного (подлежащего) заболевания. Прежде чем приступить к описанию изменений сосудов, укажем несколько патофизиологических механизмов, внимание к которым было привлечено в последнее время. Напомним, что еще недавно (а многие и сейчас) считали, что гипертрофия миокарда, утолщение сосудистой стенки у больных эссенциальной гипертензией обусловлено повышением артериального давления. Только этим можно объяснить принятые характеристики стадий эссенциальной гипертензии. Мы к этому еще вернемся.

Здесь же остановимся на процессе преобразования механических факторов (причин) в ремоделирование сосудистой стенки. В роли сенсоров выступают эндотелиальные клетки, которым сейчас придается исключительно большое значение в регуляции гемодинамики [7]. Раздражение механорецепторов стимулирует медиаторы вазоактивных субстанций. Среди последних называют оксид азота (NO), простаглицлины, эндотелины и пр. Важным «участником» являются экспрессированные молекулы адгезии, активаторы металлопротеиназы и трансформирующего фактора роста.

Описанный процесс также неспецифичен и схож как при артериальной гипертензии, так и при прогрессирующем атеросклерозе. В последнем случае должны быть приняты во внимание привычные нам атерогенные факторы риска, ускоряющие процесс дегенерации сосудов. Процесс атерогенеза сопровождается нарушением реологии крови и большой вероятностью тромбообразования. Названные механизмы не снимают с повестки дня описанные ранее патогенные влияния гипертензии, нарушения водно-солевого обмена, катехоламинемии. Этот список ни в коем случае нельзя закончить без того, чтобы не назвать самый главный, на наш взгляд, фактор – генетическую предрасположенность.

Начинаем данный подраздел с описания дегенеративных изменений в сосудах в связи с **артериосклерозом**. Как известно, в зависимости от калибра пораженного сосуда наблюдаются определенные изменения. Так, в сосудах эластического и мышечно-эластического типа формируется атеросклероз, в мелких артериях – артериосклероз, в артериолах – гиалиноз. В ткани почек локализованы мелкие артерии мышечного типа, артериолы и капилляры. Не зря же в последние годы упорно пишут об ишемической болезни почек.

Начнем с артериол. Гиалиновые массы откладываются первоначально около эндотелиальной выстилки сосуда, отделяясь от нее только внутренним тонким листком внутренней эластической пластинки. Наружные слои последней оттесняются гиалиновыми массами кнаружи. На поперечных срезах внутренняя эластическая пластинка в норме представляется в виде волнообразной полоски. При артериогиалинозе она выпрямляется, постепенно истончается, местами прерывается, представляется в виде обрывков и, наконец, совершенно исчезает. Средняя мышечная оболочка также оттесняется гиалиновыми массами кнаружи и постепенно атрофируется; при выраженном гиалинозе она может совершенно исчезнуть, и тогда гиалиновые массы прилегают непосредственно к наружной оболочке, которая изменяется мало. Накапливаясь, гиалиновые массы постепенно все больше суживают просвет сосуда; последний, наконец, принимает вид щели, выстланной эндотелием, а затем совершенно исчезает. От эндотелиального слоя остается в центре гиалиновой массы только несколько клеток. В дальнейшем постепенно со стороны наружной оболочки, где еще раньше наблюдалось скопление клеток-фибробластов, начинается прорастание гиалиновых масс соединительной тканью, и сосуд превращается в рубец. Здесь, на наш взгляд, одно из имеющихся противоречий. Замещение гиалиновых масс соединительной тканью – процесс, растянутый во времени и являющийся, по сути, стадией, исходом патоморфологического процесса пропитывания стенки сосуда белком. Возможно, при аутопсии этот исход всегда присутствует. Но на материале биопсий мы многократно наблюдали различной степени отложения гиалина, и только. Довольно раннее разрастание соединительной ткани имеет место вокруг сосуда (но это уже периваскулярный склероз), играющего роль своеобразной муфты, ограничивающей вазодилатацию.

Отложению гиалина предшествует разрежение ткани сосудистой стенки; увеличивается размер и количество щелей во внутренней эластической пластинке. Затем в этих щелях появляются гиалиновые массы, которые вначале имеют, по-видимому, жидкую или полужидкую консистенцию, но затем затвердевают. Создается впечатление, что гиалин образуется в результате коагуляции жидкой белковой массы, проникающей во внутренние слои стенки сосуда из протекающей по нему крови.

Общепринятый сейчас для обозначения этого процесса термин «артериосклероз» дает представление о его локализации именно в артериолах и об уплотнении их стенок. Однако этот термин не определяет главного – характера процесса. Меж-

ду тем в интересах выявления специальной этиологии и патогенеза различных склерозов артериол следует стремиться к их разграничению. С этой точки зрения целесообразно заменить, по предложению Н.Н.Аничкова, термин «артериолосклероз» термином «гиалиноз мелких артерий» или «артериологиалиноз». Данных в пользу первичного повреждения эндотелия у нас нет. Тем не менее при атеросклерозе уже на ранних стадиях отмечено четкое снижение синтеза NO эндотелием [8]. Любопытен факт, что описанные процессы в большей степени выражены в почках. Авторы ставят вопрос о возможной компенсаторной реакции почек в ответ на ухудшение системной гемодинамики.

Впрочем, артериологиалиноз в некоторых органах, например в селезенке, развивается закономерно с возрастом и при отсутствии гипертонии. Вполне вероятно, что те же структурные изменения стенок артериол, которые усиленно и преждевременно развиваются при гипертонии, происходят и без гипертонии в результате изнашивания сосудистых стенок, происходящего и при нормальном кровяном давлении в течение жизни каждого человека.

«Гиалиновые массы в стенках артериол подвергаются в дальнейшем различной степени липоидной инфильтрации. Отложения липоидов имеют или мелкозернистый или диффузный характер. Степень их соответствует степени гиалиноза. Иногда при резко выраженном гиалинозе липоидная инфильтрация незначительна, отмечаются лишь отдельные зернышки, при менее выраженном гиалинозе гиалиновые массы лишь пропитаны липоидами. Создается впечатление, что степень инфильтрации липоидами гиалиновых отложений в артериолах параллельна степени липоидной инфильтрации стенок крупных артерий – атеросклерозу. Поэтому соответственно развитию атеросклероза преимущественно в более пожилом возрасте липоидная инфильтрация гиалиновых отложений также обычно выражена в пожилом и, особенно, в старческом возрасте; однако она наблюдается иногда и в детском возрасте. Во всяком случае, липоидная инфильтрация гиалиновых масс в стенках артериол – явление вторичное и, по-видимому, не имеет существенного значения.

Далее переходим к описанию изменений сосудов почек при **эссенциальной гипертонии** и начнем с... «догипертонического» периода в развитии заболевания. Естественно, что без данных эксперимента [9] здесь не обойтись.

Изучение изменений сосудистой сети почек имеет, на наш взгляд, исключительно важное значение. До сих пор приходится доказывать, что без предшествующей структурной перестройки сосу-

дов гипертония не могла бы состояться. Данные Ю.Л.Перова [9] все ставят на свои места. Уже у 10-недельных SHR количество артериол в пересчете на единицу площади среза снижено более чем в два раза, в то время как число мелких артерий почти не меняется. Вместе с тем небольшая, но достоверная гипертрофия гладкомышечных клеток выявлялась в этот период в обоих типах сосудов. Неужели этих данных недостаточно, чтобы раз и навсегда усвоить, что этиология (генетический дефект) и патогенез (дефект сосудистой артериальной системы) эссенциальной гипертонии зарождаются до рождения будущего пациента. Все остальные факторы (активизация РААС, задержка натрия и все, что так любят называть причиной почечной симптоматической гипертонии) только реализуют процессы, обеспечивающие закрепление артериальной гипертонии.

Посмотрите, что находит Ю.Л.Перов: вместо характерного для нормы большого количества артериол с четко выраженным мышечным слоем и внутренней эластической мембраной у SHR часто определялись сосуды капиллярного типа с узким просветом, состоящие только из эндотелия и базальной мембраны. Эти данные убеждают в том, что особенности архитектоники артериальной сети почек при генетической спонтанной гипертонии обусловлены присущей почке органной спецификой перестройки сосудистого русла.

Через 1,5-2 месяца слабая гипертрофия гладкомышечных клеток меди вывлялась уже в световом микроскопе, к 3 месяцам обнаруживались элементы склероза (!). Как показал электронномикроскопический анализ, клетки эндотелия по-прежнему активны, а структура утолщенной базальной мембраны его полиморфна за счет вещества типа гиалина, тонкоглобулярного материала, аналогичного фиксированным белкам плазмы, и других включений. С ростом артериального давления в средней оболочке артерий и артериол сохранялась гипертрофия гладкомышечных клеток (ГМК), но существенно возрастало количество их активированных форм и ГМК с признаками дистрофии. Встречались единичные атрофичные ГМК, при этом в пространстве, высвобождающемся за счет уменьшения их объема, располагалось вещество типа базальных мембран, или гиалин.

Далее переходим к описанию *изменений сосудов почек при клинически манифестной гипертонической болезни*. Итак, гипертоническая болезнь состоялась. Уже больные узнали о своем недуге. Уже военкоматы стали направлять к нам молодежь со случайными подъемами артериального давления для исключения симптоматической

гипертонии и выявления почечного паренхиматозного заболевания. В начальных стадиях заболевания морфологические изменения клубочков представлены, главным образом, утолщением и плазматическим пропитыванием капиллярных петель, по мере прогрессирования которых происходит утолщение стенки капилляров и уменьшение объема капиллярного русла. Морфология клубочковых поражений при артериальной гипертензии в значительной мере зависит от ее вида, формы. При мягкой, не злокачественной артериальной гипертензии она заключается в постепенном утолщении стенки капилляров, включающем незначительную плазморрагию, набухание и другие изменения эндотелия, увеличение объема мезангиума, дистрофических процессах в подоцитах и клетках париетального листка капсулы. При злокачественном течении заболевания плазморрагия выражена гораздо резче, развиваются фибриноидный некроз капиллярных стенок или тромботические процессы в капиллярах с гораздо более быстрым исходом в склероз и гиалиноз клубочка [10, 11].

В дальнейшем в клубочках возможны изменения либо ишемического типа – утолщение и сморщивание стенок капилляров, постепенная потеря целлюлярности с формированием ишемического сморщивания, либо изменения другого плана, назовем их реактивными – пролиферация мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, деструкция малых отростков подоцитов. Развитие гломерулосклероза как проявления системной гипертензии связывают с недостаточностью гломерулярных протеиназ [12].

Базальная мембрана гломерулярных капилляров, состояние которой в значительной мере определяет уровень клубочковой фильтрации, диффузно утолщается, причем этот процесс носит относительно равномерный характер, отличаясь тем самым от подобного процесса, например, при гломерулонефрите, где он чаще носит неравномерно-очаговый характер, обусловленный иммунными депозитами. Иногда это может иметь дифференциально-диагностическое значение. Степень утолщения базальной мембраны пропорциональна длительности артериальной гипертензии. Изменения подоцитов, как и эндотелия, носят в основном дистрофический характер и обычно выражены умеренно, за исключением ишемизированной почки при сужении почечной артерии. Для мезангиума при АГ характерны постепенное увеличение объема его матрикса и умеренно переходящая гиперцеллюлярность (пролиферация мезангиальных клеток), а также гипертрофия и гиперплазия отростков мезангиальных клеток, посы-

лаемых ими в просвет капилляров. Ряд морфологических признаков свидетельствует также об усилении дренажной функции мезангиальных клеток по отношению к базальной мембране. Если при некоторых артериальных гипертензиях складывается экстремальная для почки и организма ситуация, то часто мезангиальные клетки могут играть роль резервного по отношению к ЮГА элемента и продуцировать ренин с характерной для этого процесса морфологией.

Изменения артерий и артериол. Гипертензия закреплена. При анализе нефробиопсий мы столкнулись с уже имеющимися сосудистыми изменениями даже у больных, у которых подъемы артериального давления были зафиксированы впервые. Когда эти изменения возникли? Судя по написанному выше, до закрепления артериальной гипертензии. И это логично. Без таких изменений стойкой хронической артериальной гипертензии быть не могло. Данный процесс мы подробно анализировали [11].

Наиболее характерными морфологическими признаками артериальной гипертензии являются изменения артериол. Ведущий процесс в сосудистой стенке – инсудация белков плазмы (плазморрагия), возникающая вследствие повышенной проницаемости интимы. В ответ на это возникают дистрофические, некробиотические, пролиферативные и другие изменения сосудов. Этот, в сущности, единый процесс хронической гипертензивной артериоло-артериопатии несколько различается в зависимости от калибра сосуда. В артериолах он чаще носит характер гиалиноза, в мелких артериях обозначается как гиперпластический эластический (фиброзный) артериосклероз. При последнем процессе имеет место гипертрофия и гиперплазия базальных и эластических мембран, атрофия ГМК и вообще меди, однако сравнительно мало гиалина и отчетливее выражено утолщение интимы, в основном за счет пролиферации «активированных» клеток типа ГМК и фибробластов.

Свою лепту вносит, естественно, и тяжесть артериальной гипертензии. При мягкой, незлокачественной артериальной гипертензии, к которой относится и большинство случаев эссенциальной гипертензии человека, инсудация белков плазмы не сопровождается тяжелыми изменениями собственных структур стенки. Артериолосклероз и гиалиноз нарастают постепенно, включая гипертрофию ГМК меди с последующим склерозом и гиалинозом всех слоев сосуда. При злокачественной артериальной гипертензии, протекающей с более частыми и тяжелыми кризами, во время очередного повышения проницаемости и волны плазмор-

рагии развиваются резко выраженные дистрофические и деструктивные процессы, вплоть до сегментарного некроза стенки. Они могут сопровождаться пролиферативной гиперплазией интимы мелких артерий (так называемый продуктивный эндартериит по Th.Fahr), гипертрофией и пролиферацией ГМК меди.

Склероз и гиалиноз стенки сосудов в таких случаях выражены гораздо сильнее и наступают значительно раньше. Гематогенное происхождение ряда компонентов фибриноида и гиалина в настоящее время доказано. Неодинаковую интенсивность плазморрагии называют в качестве одной из непосредственных причин указанных выше различий в морфологии сосудов. Факты, свидетельствующие о повышенной проницаемости эндотелиального барьера при АГ, многочисленны и были выявлены уже с помощью обычных гистологических методов. Впоследствии они были уточнены и подтверждены электронно-микроскопически. Отдельные элементы крови могут проникать сквозь эндотелиальный барьер разными путями, выбор которых в значительной мере зависит от размера их молекул – сквозь увеличивающиеся при АГ межклеточные щели путем пиноцитоза и вследствие образования фенестр. При тяжелом нарушении проницаемости в сосудистую стенку выходит даже фибриноген (фибрин), который участвует в формировании фибриноида и гиалина. Определенное значение в повышении проницаемости имеют и повреждения базальной мембраны эндотелия и внутренней эластической мембраны.

Повышение проницаемости сосудистой стенки при артериальной гипертензии можно рассматривать как проявление совокупного действия ряда факторов. Прежде всего это само воздействие повышенного артериального давления (гемодинамический эффект), влияние РААС, эндотелия (сравнительно недавно установленная роль оксида азота). Затем – нарушения кислотно-основного состояния, изменения электролитного состава, гистоферментного профиля и других свойств стенки сосуда. Наряду с влиянием местных и циркулирующих веществ (простагландины, сывороточные триглицериды и др.), важную роль играют морфофункциональные сдвиги в структурах самой стенки (усиливается трансэндотелиальный везикулярный транспорт, формируются дистрофические повреждения ГМК, базальной и эластической мембран) и т.д.

Склероз и гиалиноз сосудистой стенки при АГ связан не только, а нередко и не столько с плазморрагией, сколько со значительным усилением синтезирующей функции ГМК. Артериальные ГМК, помимо осуществления сократительной фун-

кции, постоянно синтезируют небольшое количество белков и гликозаминогликанов, из которых формируется покрывающая каждую ГМК своеобразная «базальная мембрана» (гликокаликс), обеспечивающая необходимое для нормального функционирования ГМК ионное окружение, а также другие компоненты межклеточного вещества меди. В норме эта функция ГМК выражена сравнительно слабо. При артериальной гипертензии среди составляющих медию артериол и мелких артерий ГМК появляется все больше клеток с постепенно нарастающим, а затем нередко и преобладающим синтетическим потенциалом. Данные клетки существенно отличаются по ультраструктуре от обычных ГМК, в их цитоплазме резко уменьшен объем миофиламентов, которые замещены в основном зернистой плазматической сетью (шероховатым эндоплазматическим ретикулумом) и другими органеллами, ответственными за синтез белка и гликозаминогликанов. Именно эти формы ГМК обладают высокой способностью к синтезу и секреции практически всех биохимических компонентов не клеточных структур соединительной ткани (хондроитинсульфатов, гиалуроновой кислоты, коллагена, белков эластического каркаса). Эти данные, описанные Ю.Л. Перовым [13], свидетельствуют о том, что процесс дегенерации сосудов обусловлен не только и даже не столько подъемом артериального давления, сколько многими дополнительными факторами, «работающими» при гломерулонефрите и при тубулоинтерстициальных болезнях, да, по-видимому, и при всех остальных нефропатиях. Названные положения позволяют еще раз вернуться к мысли об исключительно сосудистом пути прогрессирования воспалительных патологических процессов в почках.

Как и многие наши работы, эта статья имеет очень сильное морфологическое «тяготение», хотя и печатается она в клиническом журнале. Чтобы исправить «ошибку» остановимся на клинических эквивалентах диффузных сосудистых изменений. Подчеркиваем – диффузных сосудистых, а не паренхиматозных. Последние выявляют снижение функции пораженного органа (в нашем случае – почек) в далеко зашедших стадиях. Сосудистые поражения, во-первых, начинаются существенно ранее клинической манифестации, во-вторых, носят диффузный характер и, наконец, самое главное – имеют генетически обусловленную предрасположенность.

Заявленные клинико-лабораторные материалы прекрасно изложены в монографии Ю.И.Гринштейна и соавт. [14]. Приводим выписки из этой книги. Авторы использовали наиболее точную методику

определения функционального почечного резерва (ФПР) как наиболее адекватного критерия снижения функции почек.

Некоторые пояснения по данному показателю. У здоровых лиц нагрузка белком вызывает повышение СКФ на 10-20% и более [15]. Прирост скорости клубочковой фильтрации связывают с включением в работу нефункциониовавших ранее («молчащих») нефронов. Отсутствие повышения СКФ в ответ на белковую нагрузку означает снижение ФПР, что является косвенным свидетельством того, что все имеющиеся нефроны функционируют на пределе своих возможностей, т.е. находятся в состоянии гиперfiltrации [16].

Итак, изменения ФПР появляются уже на самых ранних стадиях формирования гипертонии. Среди больных эссенциальной гипертензией 1-й стадии доля пациентов со сниженным ФПР (т.е. отвечающих 5-10%-ным приростом скорости клубочковой фильтрации – СКФ – по клиренсу эндогенного креатинина, в ответ на острую пероральную белковую нагрузку) составила 19,0%. В то же время, 14,3% имели истощенный ФПР (при котором прирост СКФ не превышал 5%). Таким образом, уже при незначительном повышении артериального давления, присутствием 1-й стадии эссенциальной гипертензии, частота выявляемости нарушения ФПР составила 33,3%. Среди пациентов с эссенциальной гипертензией 2-й стадии уже 50,9% отвечали неадекватным приростом СКФ в ответ на острую белковую нагрузку. При эссенциальной гипертензии 3-й стадии 90% больных имели ту или иную степень нарушения ФПР. При этом у 63,3% имел место истощенный ФПР. Нужно самокритично заметить, что исследование динамики ФПР существенно точнее характеризует состояние почек, нежели определение СКФ в базальных условиях, чем пользуемся мы. Таким образом, сниженный ФПР можно расценивать как ранний и надежный маркер функциональных нарушений почек при эссенциальной гипертензии. Его неоспоримым преимуществом является доступность методики определения, отсутствие потребности в дорогостоящих реактивах и оборудовании и, как показывает наш опыт, высокая чувствительность.

Другой лабораторный тест сосудистого повреждения – тест на микроальбуминурию (МА) – стал «золотым стандартом» для ранней диагностики поражения сосудов почек при различных патологических состояниях, прежде всего при сахарном диабете и артериальной гипертензии. Частота выявляемости МА у больных эссенциальной гипертензией составляет 17,2% (от 7 до 40%) [17]. По мере прогрессирования степени тяжести гипертонии уро-

вень МА достоверно возрастает. Суточная экскреция альбумина с мочой имеет сильную прямую корреляционную связь с уровнем системного АД, причем в большей степени с систолическим ($r=0,7112$; $p<0,01$), нежели диастолическим АД ($r=0,6345$; $p<0,01$). Механизм развития МА, по всей видимости, носит многокомпонентный характер и по-прежнему остается предметом дискуссий. Помимо гиперfiltrации, участие в формировании МА могут принимать: увеличение проницаемости гломерулярного фильтра вследствие повышенного АД, эндотелиальная дисфункция и воздействие гормональных факторов [18]. В течение многих лет к альбуминурии относились как к маркеру более серьезной почечной патологии. Общепринятой была точка зрения, что альбумин представляет собой безвредную инертную молекулу. Однако результаты многочисленных последних исследований позволяют говорить о потенциальной нефротоксичности избыточной экскреции альбумина с мочой, его способности повреждать канальцевый эпителий, индуцировать интерстициальное воспаление и интерстициальный склероз [19]. Высокие концентрации альбумина в моче стимулируют синтез эндотелина клетками проксимальных канальцев, вызывают усиление клеточной, в том числе фибробластной, пролиферации, повышают продукцию экстрацеллюлярного матрикса, приводят к вазоконстрикции и тубулоинтерстициальной ишемии, что также способствует развитию интерстициального склероза и нефросклероза [20].

Подытожим сказанное. Изменения микрососудистой проницаемости при гломерулонефрите, гипертонической болезни, сахарном диабете и многих других заболеваниях носят системный характер. И эта измененная проницаемость – одна из составляющих готовности организма к реализации того или иного патологического процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы с самого начала не собирались открывать Америку. Факт неперемного участия сосудов в любом патологическом процессе, тем более воспалении, для всех очевиден. Но эта очевидность не побуждает лечащих врачей акцентировать свои усилия на расстройствах гемодинамики. Из очень большого врачебного опыта автора следует, что такое невнимание напрасно. Мы пытались показать, что облигатность участия сосудов во всех (!) случаях, при всех формах нефропатий, – не только присутствующая, но и определяющая составляющая рассматриваемых патологических процессов.

Вторая мысль – общебиологическая закономерность, сводящая к минимуму разнообразие

патологических реакций, минимизирует и формы поражения сосудов. Этим объясняется и тот факт, что их общность даже при таких принципиально различных патологических процессах, как артериальная гипертензия и атеросклероз, вполне закономерна.

Всеми признанный факт формирования *диффузного* нефросклероза при гломерулонефрите, амилоидозе, волчаночном нефрите и других воспалительных заболеваниях почек объясняется единственно возможным механизмом – *сосудистым* – универсальным путем дегенерации почечной ткани.

Самое главное положение: практические рекомендации. В тех случаях, где сосудистые изменения идут по «гипертоническому» варианту, уместны препараты, влияющие на почечный кровоток. Это прежде всего ингибиторы АПФ. Там, где преобладают дисметаболические процессы, т.е. атеросклеротические поражения, – липолитические препараты. Но это только стратегия. Тактически возможно использование любых средств, которые врач сочтет показанным в конкретной ситуации, имеющей место у конкретного больного.

И в конце совершенно неожиданный совет – присмотритесь к проблеме «ишемическая болезнь почек».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ruizlope LM, Rodicio JL. The kidney in arterial hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 50-52.-1
2. Шулушко БИ. *Внутренняя медицина*. Ренкор, СПб., 1999
3. Шехонин БВ, Гозалишвили ТВ, Варшавский ВА. Склеротические изменения в клубочках при гломерулонефритах у детей (Иммуногистохимическое исследование). *Арх Патол* 1995; 57: 57-61.-3
4. Рябов СИ. *Нефрология (руководство для врачей)*.

СпецЛит, СПб., 2000

5. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1988;60 (6): .3-7
6. Girerd X, London GM, Boutouyrie P et al. Remodelling of radial artery and chronic increase in shear stress. *Hypertension* 1996; 27 (Pt 2): 799-803
7. London GM, Marchais S, Guerin A et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1713-1724
8. Sierra M, Gonzalez A, Gomez-Alamillo C et al. Decreased excretion of nitrite in essential hypertensives with renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1998; 54 [Suppl 68]: S10-S13
9. Перов ЮЛ. *Функциональная морфология почки при экспериментальных артериальных гипертензиях: Автореф. дисс... д-ра мед. наук. М., 1981*
10. Шулушко БИ, Гельгиссер ЛИ, Зусь БА. Структурные изменения сосудов почек при нефропатиях и гипертонической болезни. *Врач дело* 1989; (3):38-40
11. Шулушко БИ. *Артериальная гипертензия* 2000. Ренкор, СПб., 2001
12. Paczek L, Teschner M, Schaefer R et al. Proteinase activity in isolated glomeruli of Goldblatt hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens [A]* 1991; 13: 339-356
13. Шулушко БИ, Перов ЮЛ. *Артериальная гипертензия*. Лига, СПб., 1993
14. Гринштейн ЮИ, Шабалин ВВ, Тарасевич АФ. *Эссенциальная гипертония*. ИПК Платина, Красноярск, 2000
15. De Santo N, Trevisan M, Capasso G et al. Blood pressure and hypertension in childhood: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Kidney Int* 1988; 34: 115-118
16. Мухин НА, Дедов ИИ, Шестакова МВ и др. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом. *Тер. арх* 1990; 62 (2): 107-110
17. Martinez MA, Moreno A, Aguirre de Carcer A et al. Frequency and determinants of microalbuminuria in mild hypertension: a primary-care-based study. *J Hypertens* 2001; 19: 319-326
18. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 973-995
19. Brunskill NJ. Albumin and proximal tubular cells – beyond endocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1732-1734
20. Abbate M, Benigni A, Bertani T et al. Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 304-312

Поступила в редакцию 12.10.2003 г.

© Н.В. Мосина, А.М. Есаян, А.Ш. Румянцев, 2003
УДК 616.61-008.64-036.92:[612.14:577.49+611.12.001.57]

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

СУТОЧНЫЕ РИТМЫ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

CIRCADIAN RHYTHMS OF ARTERIAL PRESSURE AND REMODELLING OF THE HEART IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить взаимосвязи суточных ритмов артериального давления (АД) с характером ремоделирования сердца у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Суточное мониторирование АД выполнено 82 пациентам. Из них 36 больным проведено эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование. Скорость прогрессирования ХПН оценивали по времени удвоения уровня креатинина крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пациенты с достигнутым целевым уровнем, но нарушенным суточным ритмом АД, имели примерно такую же скорость прогрессирования ХПН, как и пациенты с недостигнутым целевым уровнем независимо от суточного ритма АД. При этом темпы прогрессирования ХПН у этих пациентов были существенно выше, чем в группе дippers с достигнутым целевым уровнем АД. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) встречалась чаще у больных с недостигнутым целевым уровнем АД ($\chi^2=8,26$; $p=0,04$). Кроме того, нарушенный суточный профиль АД ассоциировался с большей выраженностью ГЛЖ ($\tau = -0,25$; $Z=-2,19$; $p=0,03$). Наиболее частым вариантом ремоделирования миокарда среди обследованных пациентов являлась концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГЛЖ). При этом КГЛЖ преимущественно выявлялась в группе больных с нарушенным суточным профилем АД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Только при сочетании достаточной степени ночного снижения АД (нормализация суточных ритмов) и достижении целевых уровней АД возможно замедление темпов прогрессирования ХПН. ГЛЖ ассоциируется с более высокими темпами прогрессирования ХПН. На ремоделирование миокарда у больных с ХПН оказывают влияние суточный профиль и уровень АД.

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

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to estimate the interrelations of circadian rhythms of arterial pressure (AP) with the character of heart remodelling in patients with chronic renal failure (CRF). **PATIENTS AND METHODS.** Circadian monitoring of AP was performed in 82 patients. In 36 of them echocardiographic investigation was made. The progression rate of CRF was estimated by the time of doubling the blood creatinin level. **RESULTS.** Patients with the achieved target level but impaired circadian rhythm of AP had approximately similar progressing of CRF as well as the patients with not achieved target level independent of the circadian rhythm of AP, the rates of progressing of CRF in these patients being substantially higher than those in the group of dippers with the achieved target level of AP. Left ventricle hypertrophy (LVH) was more often observed in patients with not achieved target level of AP ($\chi^2=8.26$, $p=0.04$). In addition, the impaired circadian profile of AP was associated with the greater degree of LVH ($\tau = -0.25$; $Z=-2.19$; $p=0.03$). The most often variant of myocardium remodelling among the examined patients was concentric hypertrophy of the left ventricle (CHLV), the CHLV being mainly revealed in the group of patients with impaired circadian profile of AP. **CONCLUSION.** It is in the combination of a sufficient degree of nocturnal decrease of AP (normalization of circadian rhythms) and achieving the target levels of AP that can slow down the rate of progressing CRF. The LVH is associated with higher rates of progressing CRF. The myocardium remodelling in CRF patients is influenced by the diurnal rhythms and level of AP.

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

ВВЕДЕНИЕ

У больных с ХПН часто нарушен суточный профиль АД в виде недостаточного снижения (или даже повышения) уровня АД ночью, что является негативным предиктором прогрессирования ХПН [1].

Применение метода СМАД привлекло внимание к роли суточных ритмов АД в развитии ГЛЖ.

Так, было показано, что уровень ночного АД является более определяющим в плане связи с ГЛЖ, чем АД в дневные часы [2, 3]. В то же время пациенты, имеющие недостаточное снижение АД в ночные часы, как правило, имеют более высокие значения массы миокарда левого желудочка [4]. При сравнительной оценке корреляции между вы-

раженностью гипертрофии миокарда и уровнем АД, полученном при обычном измерении его или при 24-часовом мониторинге, прогностическая ценность СМАД становится очевидной [5, 6].

Возрастающий интерес к ГЛЖ и его геометрии продиктован, прежде всего, имеющимися данными о взаимосвязи структурных изменений сердца и риска сердечно-сосудистых осложнений. По результатам Фрамингемского исследования впервые был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии левого желудочка (ЛЖ) и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз в сравнении с эксцентрической, а больные с концентрическим ремоделированием имеют большее количество осложнений, чем больные с нормальной геометрией ЛЖ [7]. Имеются сведения о влиянии характера ремоделирования ЛЖ на отдаленный прогноз больных гипертонической болезнью, а именно – наличие КГЛЖ является самостоятельным фактором риска в плане развития ишемической болезни сердца и ее осложнений [8]. Выделение КГЛЖ как фактора риска у больных с АГ в настоящее время еще не является общепринятым, однако рекомендации ВОЗ по обследованию больных с артериальной гипертензией (АГ) 2003 года [9] уже указывают на важность определения типа геометрии ЛЖ для стратификации риска больных с АГ.

Сегодня широко изучается распространенность ГЛЖ и вариантов ремоделирования сердца при АГ, тогда как при ХПН данному вопросу уделено недостаточное внимание, что делает актуальным проведение дополнительных исследований в этом направлении.

Однако данные о значимости нарушений суточных ритмов АД для ремоделирования сердца на додиализном этапе ХПН, когда широко используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), эффективно уменьшающие выраженность ГЛЖ, недостаточно изучены.

Целью настоящего исследования было проанализировать характер ремоделирования сердца у больных с ХПН при нормальном и нарушенном суточном ритме АД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 82 пациента с различной степенью почечной недостаточности, из них женщин – 44, мужчин – 38. Средний возраст больных к началу развития почечной недостаточности составил $49,9 \pm 1,6$ лет.

Причинами ХПН в наших наблюдениях были: хронический гломерулонефрит – 40%, диабетическая нефропатия – 37%, хронический пиелонефрит и гипертонический нефроангиосклероз – по 8,5%,

аутосомно-доминантный поликистоз почек – 6 %.

Уровень креатинина сыворотки крови пациентов на момент включения в исследование составил $0,31 \pm 0,02$ ммоль/л. Длительность наблюдения за пациентами составила от 6 до 114 месяцев, в среднем – $30,4 \pm 3,0$ мес.

Артериальная гипертензия развивалась в среднем к 9 году от начала заболевания ($8,8 \pm 1,0$ лет) и, как правило, предшествовала развитию ХПН. Средняя длительность АГ составила $115,4 \pm 10,6$ месяцев. Все обследованные пациенты получали антигипертензивную терапию.

При назначении антигипертензивной терапии преимущество отдавалось ингибиторам АПФ. В случае недостаточной эффективности последних дополнительно назначались диуретики. При невозможности достижения целевого уровня АД на такой терапии в схему лечения добавлялись антигипертензивные препараты из других групп. В каждом случае ставилась задача достижения целевого уровня среднего АД ($AD_{cp} \leq 92$ мм рт. ст.) днем. По стандартным методикам производилось биохимическое исследование крови в динамике.

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

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

ЭхоКГ исследование выполнялось на аппарате «Sequoia 512», Accuson (США) в М – модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Reichek [11]. ГЛЖ диагностировалась при индексе массы левого желудочка (ИМЛЖ) более 134 г/м^2 у мужчин и более 110 г/м^2 – у женщин. Больных с признаками локальных нарушений сократимости, снижением фракции выброса менее 50% (по Simpson) в исследование не включали.

Расчет индивидуальной скорости прогрессирования ХПН оценивали по времени удвоения уровня креатинина крови (P_{cr}).

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики с использованием стандартных пакетов

Лабораторные показатели и параметры суточного мониторирования АД обследованных пациентов ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Нормальный суточный профиль АД	Нарушенный суточный профиль АД	p
Возраст, годы	51,5±2,1	52,4±2,5	NS
Hb, г/л	121,1±6,6	116,2±6,6	NS
Холестерин крови, ммоль/л	6,1±0,4	6,0±0,3	NS
Общий белок крови, г/л	70,6±1,3	70,4±2,2	NS
Альбумин крови, г/л	40,0±1,2	37,1±1,3	NS
Суточная протеинурия, г/24ч	3,2±0,6	3,2±0,5	NS
Креатинин крови, ммоль/л	0,272±0,040	0,265±0,050	NS
Мочевина крови, ммоль/л	14,4±2,2	15,5±2,8	NS
Клиренс креатинина, мл/мин	27,7±2,4	28,6±1,3	NS
АД _{ср} , мм рт.ст.			
День	102,1±1,7	103,2±1,7	NS
Ночь	87,9±1,8	104,4±2,1	<0,001
СНС Д _{ср} , %	13,6±0,7	-1,1±1,0	<0,001
САД, мм рт.ст.			
День	140,9±3,2	144,4±3,0	NS
Ночь	121,7±3,2	146,5±3,8	<0,001
СНС АД, %	12,4±0,8	-2,0±1,4	<0,001
ДАД, мм рт.ст.			
День	82,9±1,4	83,1±1,5	NS
Ночь	71,0±1,5	84,0±1,7	<0,001
СНС АД, %	14,8±0,9	-0,7±1,0	<0,001
ЧСС			
День	74,9±1,9	74,6±1,8	NS
P	<0,001	<0,001	
Ночь	65,3±1,8	68,2±1,7	NS

программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0, Statgraphics v.2.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По СНС АД_{ср} больные были разделены на 2 основные группы: пациенты с нормальным суточным профилем АД (диперы) (n=41) и с нарушенным суточным ритмом АД (n=41), куда вошли nondиперы (n=26) и найтпикеры (n=15). Среди обследованных пациентов овердиперов не выявлено.

Группы пациентов с нормальным и нарушенным суточным ритмом АД не отличались по возрасту, полу, биохимическим показателям, суточной протеинурии и по параметрам функционального состояния почек (табл. 1). Не было выявлено также отличий по дневным уровням АД систолического (САД), диастолического (ДАД) и АД_{ср}. Закономерно у дипе-

ров имело место существенное снижение этих же параметров ночью. У лиц с нарушенным суточным ритмом АД указанные показатели ночью не отличались от дневных. Различий по частоте сердечных сокращений (ЧСС) между изучаемыми группами не было выявлено как днем, так и ночью (p>0,05). Однако в обеих группах отмечено достоверное урежение ЧСС ночью (p<0,001 и p<0,001, соответственно).

Время удвоения P_{сг} у диперов составило 39,8±3,8 месяца и было достоверно выше, чем у пациентов с нарушенным суточным профилем АД – 23,9±4,0 месяца (Mann-Whitney U test; Z=2,63; p=0,008).

У пациентов с достигнутым целевым уровнем АД_{ср} ≤ 92 мм рт. ст. скорость прогрессирования

ХПН по времени удвоения P_{сг} была значительно ниже, чем в группе, где уровень АД_{ср} был выше 92 мм рт. ст. (41,8±4,2 и 22,9±2,9 месяца, соответственно; Mann-Whitney U test; Z=3,0; p=0,003).

ЭхоКГ исследование выполнено у 36 пациентов. У 23 из них выявлена ГЛЖ (мужчин – 10, женщин – 13). Среди пациентов с отсутствием ГЛЖ (n=13) было 4 мужчины и 9 женщин.

У больных с нарушенным суточным профилем АД ГЛЖ встречалась чаще, чем при нормальном циркадном ритме АД (τ = -0,25, Z = -2,19; p=0,03). Кроме того, ГЛЖ встречалась чаще у больных с недостижимым целевым уровнем АД (χ²=8,26; p=0,04).

По результатам ЭхоКГ исследования были выделены 4 группы пациентов: с нормальной геометрией (НГ) ЛЖ, концентрическим ремоделированием (КР) ЛЖ, эксцентрической ГЛЖ (ЭГЛЖ) и КГЛЖ. Средний ИМЛЖ в группе с НГ составил 98,1 ± 6,6 г/м², при КР – 99,7 ± 6,1 г/м², при ЭГЛЖ – 176,0 ± 21,8 г/м² и при КГЛЖ – 207,3 ± 14,1 г/м².

В табл. 2 пред-

Распределение больных в зависимости от типа ремоделирования левого желудочка и суточного профиля АД

Типы ремоделирования левого желудочка	Нормальный суточный профиль АД (%)	Нарушенный суточный профиль АД (%)	ВСЕГО
Нормальная геометрия	5 (71,4 %)	2 (28,6 %)	7
Концентрическое ремоделирование	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	6
Эксцентрическая ГЛЖ	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)	6
Концентрическая ГЛЖ	7 (41,2 %)	10 (58,8 %)	17
Всего	19	17	36

ставлено распределение пациентов в зависимости от варианта ремоделирования сердца и характера суточных колебаний АД. Среди пациентов с отсутствием ГЛЖ, по данным ЭхоКГ, у 7

**Средний ИМЛЖ у пациентов с нормальным и нарушенным
суточным ритмом АД при наличии или отсутствии ГЛЖ
(Mann-Whitney U test)**

Пациенты	ИМЛЖ без ГЛЖ, г/м ²	ИМЛЖ с ГЛЖ, г/м ²
С нормальным суточным ритмом АД (n=19)	93,2±4,5 Z=2,26; p=0,02 111,5±6,7	157,8±12,3 Z=1,3; p=0,2 211,9±17,0
С нарушенным суточным ритмом АД (n=17)		

установлена НГ ЛЖ, у 6 – КР с показателем ОТС > 0,45 при нормальной величине ИМЛЖ. Наиболее частым вариантом ремоделирования миокарда среди обследованных пациентов являлась КГЛЖ (биномиальный тест; p=0,007). При этом КГЛЖ преимущественно выявлялась в группе больных с нарушенным суточным профилем АД (биномиальный тест; p=0,035).

В группе больных с отсутствием ГЛЖ ИМЛЖ, хотя и в пределах нормальных значений, но был достоверно меньше у диперов, чем у пациентов с нарушенным суточным ритмом АД (табл. 3)

Факторами, оказывающими влияние на величину ИМЛЖ, являлись уровни дневного и ночного САД, ночного ДАД и СНС САД, ДАД и АД_{ср} (табл. 4).

Установлена обратная зависимость между ИМЛЖ и выраженностью анемии по уровню гемоглобина и прямая корреляция с креатининемией (см. табл. 4).

У больных с большей величиной ИМЛЖ достоверно выше была скорость прогрессирования ХПН, оцененная по времени удвоения P_{ср} (τ=-0,33; Z=-2,07; p=0,038).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания являются

Таблица 4

**Коэффициенты корреляции между ИМЛЖ и
лабораторными показателями, параметрами
СМАД, скоростью прогрессирования ХПН
обследованных пациентов (непараметрический
корреляционный анализ τ Кендела)**

Параметры	ИМЛЖ, г/м ²	Z	P
САД день, мм рт.ст.	0,32	2,7	0,007
САД ночь, мм рт.ст.	0,43	3,64	0,0003
ДАД день, мм рт.ст.	0,20	1,79	NS
ДАД ночь, мм рт.ст.	0,37	3,16	0,002
СНС АД ср, %	-0,35	-3,0	0,003
СНС САД, %	-0,32	-2,7	0,006
СНС ДАД, %	-0,36	-3,0	0,003
Нв, г/л	-0,24	-2,0	0,046
P _{ср} , ммоль/л	0,25	2,1	0,03
Время удвоения P _{ср} , мес	-0,33	-2,07	0,038

Таблица 3 наиболее важной причиной заболеваемости и смертности среди больных с ХПН.

В настоящее время ремоделирование миокарда левого желудочка рассматривается не как закономерное следствие повышенного артериального давления, а как самостоятельный фактор, играющий независимую роль в прогнозе больных. Это

представление сформировалось на основании эпидемиологических данных, среди которых наиболее существенный вклад был внесен знаменитым Фрамингемским исследованием [12]. Крупные эпидемиологические исследования убедительно показали, что общая и сердечно-сосудистая смертность нарастает по мере увеличения выраженности ГЛЖ [7, 12].

Среди обследованных пациентов также чаще всего выявлялась КГЛЖ – вариант ремоделирования наиболее неблагоприятный с точки зрения прогноза [13]. При этом среди больных с КГЛЖ преобладали пациенты с нарушенным суточным профилем (нондиперы и найтпикеры).

Большинство исследователей отмечают преобладание КГЛЖ у пациентов с ХПН, как в додиализной стадии, так и находящихся на лечении программным гемодиализом [13,14,15].

В последнее время много внимания уделяется достижению целевого уровня АД, позволяющему существенно замедлить темпы прогрессирования ХПН [16]. Результаты последних исследований убедительно показали, что достижение жесткого контроля АД является выполнимой, но не простой задачей [17]. В нашем исследовании целевой уровень АД_{ср} днем был достигнут у 49 % пациентов. Следует отметить, что ГЛЖ встречалась чаще у больных с недостигнутым целевым уровнем АД. Кроме того, нарушенный суточный профиль АД ассоциировался с большей выраженностью ГЛЖ.

Таким образом, оба фактора (суточный профиль и целевой уровень АД) влияли на ремоделирование миокарда у больных с ХПН.

Известно, что ГЛЖ развивается еще на ранних стадиях ХПН. Показано, что по мере прогрессирующего снижения функции почек нарастает ИМЛЖ. Однако было установлено также, что ГЛЖ была тесно связана с рядом других модифицируемых факторов, важнейшими из которых являлись анемия и уровень систолического давления. Их коррекция позволяла даже уменьшить степень ГЛЖ.

У наших пациентов выявлена обратная статистическая зависимость между величиной ИМЛЖ и уровнем гемоглобина, а также прямая корреляция с уровнем кренинемии. Скорость прогрессирования ХПН также была выше у больных с большей величиной ИМЛЖ.

Таким образом, ГЛЖ является не только фактором повышенной морбидности и смертности от сердечно-сосудистой патологии, но и сопряжена с более высокими темпами прогрессирования ХПН. Однако нам представляется, что в основе таких взаимоотношений вероятнее всего лежат общие механизмы, а именно – высокое АД и анемия, характерные для больных с почечной недостаточностью.

Для установления значимости ГЛЖ для темпов прогрессирования ХПН, по-видимому, необходимы длительные проспективные ЭхоКГ-исследования по динамике ремоделирования сердца в процессе наблюдения и терапии больных с ХПН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Только при сочетании достаточной степени ночного снижения АД (нормализация суточных ритмов) и достижении целевых уровней АД возможно замедление темпов прогрессирования ХПН.

ГЛЖ ассоциируется с более высокими темпами прогрессирования ХПН. На ремоделирование миокарда у больных с ХПН оказывают влияние суточный профиль и уровень АД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Redon J, Campos C, Narciso ML, Rodicio JL, et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension: A Prospective Study. *Hypertension* 1998; 31 (3): 712-718
2. Armario P, Rey RH, Martin-Baranera M, et al. The effect of age on the relationship of pulse pressure and left ventricular mass in untreated patients with mild to moderate hypertension. *Blood Pressure* 2002; 11 (1): 13-17
3. Jelenc M, Zemva A, Pernat M, Zemva Z. Are insulin and night-time blood pressure related to left ventricular hypertrophy? *Int J Cardiol* 1998; 63: 261-265
4. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Adverse prognostic significance of concentric remodelling of left ventricle in hypertensive patients with normal ventricular mass. *Am J Coll Cardiol* 1995; 25: 871-878
5. Devereux RB, James GD, Pickering TS. What is normal blood pressure. Comparison of ambulatory blood pressure level and variability in patients with normal and abnormal left ventricular geometry. *Am J Hypertens* 1993; 6: 211-215
6. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528-536
7. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-351
8. Шляхто ЕВ, Конради АО. Ремоделирование сердца при гипертонической болезни – патогенетические факторы и прогностическое значение. *Кардиология СНГ* 2003; 1 (1): 20-25
9. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of hypertension. *Hypertension* 2003; 21: 1011-1053
10. Butkevich A, Phillips RA, Sheinart KF, Tuhim S. The effects of various definitions of dipping and daytime and nighttime on characterization of 24h profiles of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000; 5: 19-22
11. Devereux RB, Reicheck N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. *Circulation* 1977; 55: 613-618
12. Levy D, Garrison R, Savage D, et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322: 1561-1566
13. Шутов АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ, Ивашкина ТН, Томниковская ВС. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом. *Нефрология* 2001; 5 (2): 49-53
14. Ильин АП, Богоявленский ВФ, Газизов РМ, Полетаев ИВ. Варианты гипертрофии левого желудочка у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. *Клиническая медицина* 2002; 10: 24-27
15. Волгина ГВ, Томилина НА, Бикбов БТ. Ремоделирование миокарда в условиях хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2003; 5(3): 277-278
16. Douglas J, on behalf of the African-American Study of Kidney Disease trial investigators. African-American Study of Kidney Disease (AASK) trial. African American Study of Kidney Disease and Hypertension. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728
17. Чазова ИЕ. Артериальная гипертензия. Стандарты сегодняшнего дня и нерешенные проблемы. *Сердце* 2002; 1(5): 217-219

Поступила в редакцию 4.10.2003 г.

© Ю.С.Михеева, А.Ш.Румянцев, А.М.Есаян, А.Т.Балашов, 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.71-007.234

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

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПЕНИИ И ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

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

RISK FACTORS FOR OSTEOPAENIA AND OSTEOPOROSIS IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Кафедра профилактики внутренних болезней и научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного университета им. акад. И.П. Павлова, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии Петрозаводского государственного университета, отделение гемодиализа Республиканской больницы, г. Петрозаводск, Карелия, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявление факторов риска остеопении и остеопороза у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследован 71 больной на ГД. Денситометрия поясничного отдела позвоночника на уровне L₂-L₄ и обеих бедер проводилась на аппарате «Lunar DPX-NT». Определялись значения минеральной плотности костей, T-критерий и Z-критерий, а также аналогичные критерии в группах здоровых людей соответствующего пола и возраста. Остеопения и остеопороз диагностировались на основании значений T-критерия: <-2,5 – остеопороз, от -2,5 до -1,0 – остеопения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** 30 пациентов (42,2%) имели сниженную минеральную плотность костей и у 8 больных (11,3%) был выявлен остеопороз. Частота переломов поясничных позвонков L₂-L₄ увеличивалась по мере снижения минеральной плотности поясничного отдела позвоночника (r=-0,32, p=0,006). По результатам множественного пошагового регрессионного анализа выявлены следующие факторы риска развития остеопороза поясничного отдела позвоночника: женский пол, высокий рост, повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), длительный период менопаузы, анемия и большая недельная доза гепарина (R²=0,48). Факторами риска остеопороза шейки бедра были низкий индекс массы тела, пожилой возраст, высокий уровень ПТГ, большая недельная доза гепарина, анемия, низкое значение альбумина крови и недостаточная «доза диализа» (R²=0,67). Дополнительными факторами риска остеопороза для области Варда были гиперфосфатемия (R²=0,61), для трохантеров – гиперфосфатемия и длительность почечной патологии более 15 лет (R²=0,62). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлены факторы риска остеопороза у больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительное лечение программным ГД. К числу наиболее значимых относятся уровень ПТГ выше 600 пг/мл, пожилой возраст, женский пол, низкий индекс массы тела, период менопаузы более 4 месяцев, гиперфосфатемия выше 2,5 ммоль/л, значение альбумина крови менее 35 г/л, анемия, неадекватный диализ (недельное значение индекса КТ/V менее 3,1) и недельная доза гепарина, применяемого во время проведения ГД, суммарно более 15 тысяч единиц. Знание и своевременная коррекция этих нарушений позволяют уменьшить частоту развития остеопороза и риск переломов у пациентов на хроническом ГД.

Ключевые слова: гемодиализ, остеопения, остеопороз, факторы риска, денситометрия.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to identify risk factors for osteopaenia and osteoporosis in patients with end-stage chronic renal failure receiving dialysis treatment. **PATIENTS AND METHODS.** 71 hemodialysis patients were examined. Mineral density in femoral bones and lumbar L₂-L₄ bone was measured by dual-energy X-ray absorptiometry «Lunar DPX-NT». Values of bone mineral density, T-score and Z-score and analogous criteria in groups of healthy subjects of the corresponding gender and age were determined. Osteopaenia and osteoporosis were diagnosed according to T-score criteria. Osteopaenia is defined as a T-score: osteoporosis <-2.5 and osteopenia from -2.5 to -1.0. **RESULTS.** 30 patients (42.2%) had a reduced bone mineral density and in 8 (11.3%) patients osteoporosis was diagnosed. Frequency of lumbar fractures (L₂-L₄) increased with the decreased lumbar mineral density (r=-0.32, p=0.006). Females, height, higher level of serum parathyroid hormone (PTH), prolonged menopause period, anemia and great weekly heparin dose (R²=0.48) were shown to be lumbar osteoporosis risk factors by the results of the stepwise multiple linear regression analysis. The risk factors of femoral neck osteoporosis included body mass index, elderly age, high PTH level and high weekly heparin dose, anemia, low albumin level and insufficient «dialysis dose» (R²=0.67). Additional risk factors were: serum phosphate level for Ward's regions (R²=0.61), serum phosphate level and duration of renal disease longer than 15 years for trochanter region (R²=0.62). **CONCLUSION.** Risk factors for osteoporosis were revealed for patients with end-stage chronic renal failure receiving program hemodialysis treatment. More important of them were: serum PTH level higher than 600 pg/ml, elderly age, female, body mass index, menopause longer than 4 months, hyperphosphatemia more than 2.5 mmol/l, serum level of albumin less than 35 g/l, anemia, adequate dialysis (weekly KT/V index less than 3, 1) and weekly heparin dose during the dialysis procedure more than 15 000 units. Knowledge and correction of these disturbances allow the osteoporosis rate and risk of fractures in patients on chronic hemodialysis to be reduced.

Key words: hemodialysis, osteopenia, osteoporosis, risk factors, densitometry.

ВВЕДЕНИЕ

На рубеже XX-XXI веков остеопороз стал истинной болезнью цивилизации, что обусловлено старением человеческой популяции, малоподвиж-

ным образом жизни урбанизированного населения, недостаточным потреблением кальция, снижением гонадотропной функции [1].

Проблема остеопороза в последние годы ши-

Основные клинико-лабораторные характеристики больных ($\bar{X} \pm m$)

Характеристики	Значения	Колебания
Возраст (лет)	44,3±11,75	22,4-70,1
Длительность ГД (мес.)	48,94±42,25	1-169
Длительность болезни (лет)	15,69±8,73	2-42
Масса тела (кг)	64,63±14,21	36-101
Индекс массы тела (кг/м ²)	23,22±3,78	14,88-33
Рост (м)	1,66±0,1	1,36-1,9
Гепарин (Ед)	5098±2575	1000-12000
Гепарин (Ед/неделю)	15859±12891	3000-24000
Терапия эритропоэтином	21 (29,6%)	-
Переломы в анамнезе	9 (12,7%)	-
Менопауза у женщин	16 (40%)	-
Альбумин (г/л)	34,47±3,81	25,74-44
ПТГ (пг/мл)	587,09±1021,09	25,74-3700
КТ/V	1,12±0,21	0,67-1,6
КТ/V недельное	3,2±0,67	1,72-4,8
Кальций ионизированный	0,94±0,1	0,73-1,3
Фосфор (ммоль/л)	2,61±0,77	1,12-5
Гемоглобин (г/л)	88±13	64-132
Эритроциты (Т/л)	3,04±0,45	1,96-4,3

роко обсуждается в литературе. Хорошо изучены сенильный и постменопаузальный остеопороз. Выявлены возрастные, генетические, обусловленные образом жизни, питанием, вредными привычками факторы его развития. Известны вторичные остеопатии при ревматических, эндокринных заболеваниях, связанные с медикаментозной терапией.

Остеопороз у больных с патологией почек изучен недостаточно, так как до широкого внедрения в клинику диализа пациенты умирали прежде, чем развивались тяжелые поражения скелета [2]. В патогенезе почечной остеодистрофии ведущее значение имеют нарушения обмена кальция, фосфора и повышенная концентрация ПТГ. Гемодиализное лечение, замещающее функция почек, не корригирует вышеуказанные изменения, а даже усугубляет их.

Проблема остеопороза у больных, получающих лечение ГД, достаточно широко обсуждается в последние годы. Однако мнения исследователей относительно специфических, свойственных данному методу терапии факторов, способствующих поражению скелета, противоречивы. Возможно, это связано с трудностью диагностики костных поражений: относительно поздним выявлением биохимических маркеров, необходимостью проведения костной биопсии для верификации диагноза.

В связи с этим весьма важным следует считать появление метода рентгеновской

Таблица 1 костной денситометрии, который позволяет с высокой степенью достоверности оценить состояние костной ткани и необременителен для больных. Всемирной организацией здравоохранения выделены критерии диагностики остеопении и остеопороза на основании Т-критерия.

Мы провели настоящее исследование для определения распространенности снижения минеральной плотности костей и выявления факторов риска потери костной массы при ведении пациентов на программном ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 71 больной, получающий программный бикарбонатный ГД, из них 31 мужчина (43,7%) и 40 женщин (56,3%). Средний возраст пациентов составил 44 года, средняя продолжительность диализного лечения 49 месяцев. Основной причиной ХПН был хронический гломерулонефрит (табл. 1).

Пациенты получали бикарбонатный ГД на аппаратах 4008S фирмы Fresenius и Gambro-200 со стандартным составом диализирующего раствора, приготовленного с использованием системы очистки воды.

У всех больных определялся паратиреоидный гормон (ПТГ) иммуноферментным методом.

Денситометрия поясничного отдела позвоночника на уровне L₂-L₄ и обоих бедер (шейка бедра, область Варда и трохантеры) проводилась на аппарате «Lunar DPX-NT». Определялись значения минеральной плотности костей, Т-критерий и Z-критерий, а также аналогичные критерии в группах здоровых людей соответствующего пола и возраста. Остеопения и остеопороз диагностировались на основании значений Т-критерия: <-2,5 – остеопороз, от -2,5 до -1,0 – остеопения [3].

Математический анализ полученных данных проводился с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий

Таблица 2

Результаты костной денситометрии у 71 больного на хроническом гемодиализе ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Минеральная плотность, г/см ²	Среднее Т-score	Среднее Z-score	Остеопения, %	Остеопороз, %
L ₂ -L ₄	1,128±0,193	-0,749±1,583	-0,299±1,467	39,4	11,3
Шейка бедра	0,904±0,141	-0,927±1,113	-0,376±1,006	45,71	4,29
Трохантеры	0,763±0,225	-0,634±1,163	-0,307±1,062	42,86	2,86
Область Варда	0,745±0,220	-1,322±1,181	-0,556±1,057	51,43	14,29
Левое бедро	0,882±0,335	-0,827±1,084	-0,390±1,005	42,2	4,2
Правое бедро	0,911±0,264	-0,759±1,167	-0,351±1,042	38	7,04

Результаты множественного пошагового регрессионного анализа в группе больных с остеопенией и остеопорозом

Показатель	L ₂ -L ₄ (R ² =0,48)			Шейка бедра (R ² =0,67)		
	Beta	B	p	Beta	B	p
Гемоглобин	0,319733	0,02398	0,04	0,680067	0,041252	0,011393
Пол	-0,832191	-1,9157	0,0002	-	-	-
ПТГ	-0,317773	-0,00034	0,037	-0,686197	-0,000682	0,000023
Индекс массы тела	-	-	-	0,226726	0,052883	0,008
Рост	0,643671	7,5426	0,004	-	-	-
Возраст	-	-	-	-0,326305	-0,022945	0,04
Недельная доза гепарина	-0,362074	-0,00022	0,016	-0,369775	-0,000184	0,008
Альбумин	-	-	-	0,62959	0,167996	0,0002
Недельное КТ/V	-	-	-	0,652747	0,802879	0,007101
Длительность менопаузы	-0,531094	-0,0731	0,018	-	-	-
	Область Варда (R ² =0,61)			Трохантеры (R ² =0,62)		
	Beta	B	p	Beta	B	p
Возраст	-0,44016	-0,03452	0,01	-	-	-
Индекс массы тела	-	-	-	0,365328	0,084564	0,008
ПТГ	-0,53795	-0,00059	0,0002	-0,587263	-0,000579	0,0002
Недельная доза гепарина	-1,99156	-0,0002	0,0039	-	-	-
Длительность менопаузы	-0,37038	-0,04664	0,04	-0,642911	-0,072033	0,002
Альбумин	0,55363	0,164771	0,0008	0,427196	0,113124	0,016361
Фосфор сыворотки	-0,28948	-0,33372	0,03	-0,299091	-0,306795	0,03
Недельное КТ/V	-	-	-	0,818594	0,999219	0,0068
Длительность заболевания	-	-	-	-0,332534	-0,031572	0,006985

и влияний) принимался равным 0,05. Межгрупповые различия оценивали по t-критерию Стьюдента, а также U-критерию Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязей между изучаемыми показателями вычисляли коэффициент линейной корреляции r Пирсона, а также коэффициент ранговой корреляции τ Кендела. Для создания математической модели выполняли множественный пошаговый регрессионный анализ.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 5.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты костной денситометрии у обследованных в целом продемонстрированы в табл. 2.

Женщин было больше среди пациентов с костной патологией (70%), чем без нее (41%), p<0,05. Преобладали женщины с менопаузой: 54% против 14% без нее, p<0,01. Костные изменения выявлены в поясничных позвонках у 52%, в области шейки бедра у 46%, в области Варда у 64%, в области трохантеров у 47%. Таким образом, наиболее уязвимой оказалась область Варда (p<0,02).

Спонтанные переломы встречались у больных с нарушениями по данным денситометрии в 22% случаев, без них – в 3% случаев, p<0,01.

Таблица 3 Длительность ГД влияла достоверно только на развитие костных изменений в поясничных позвонках (F=4.7, p<0.03). Снижение минеральной плотности в области трохантеров зависело от концентрации альбумина в крови (F=4.7, p<0.03). Величина КТ/V влияла только на плотность поясничных позвонков (F=5.1, p<0.02).

Влияния возраста, длительности основного заболевания, концентрации ПТГ, выраженности анемии, терапии эритропоэтином, концентрации ионизированного кальция, фосфора, дозы гепарина, применения

гистаминоблокаторов на минеральную плотность различных отделов скелета не выявлено.

Взаимосвязь между показателями минеральной плотности различных отделов позвоночника колебалась от +0,46 p<0.0001 (поясничные позвонки–шейка бедра) до τ =+0,88, <0.0001 (область Варда–шейка бедра).

Обнаружена зависимость между наличием переломов позвонков и бедренных костей в анамнезе и минеральной плотностью L₂-L₄ (τ=-0,34, p<0,001) и T-критерием бедренных костей (τ=-0,2, p=0,05).

Для того чтобы определить факторы риска остеопороза и остеопении, применялся множественный пошаговый регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной использовался T-критерий, независимыми переменными были все клинико-анамнестические данные. Анализ проводился отдельно для групп пациентов со сниженной и нормальной минеральной плотностью костей поясничного отдела позвоночника L₂-L₄, шейки бедра, области Варда и области трохантеров.

Результаты пошагового регрессионного анализа представлены в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Взаимосвязь минеральной плотности обследованных зон не столь велика – коэффициенты кор-

реляции колеблются от +0,45 ($p < 0.01$) до +0,66 ($p < 0.001$) – и лишь для области Варда и шейки бедра составили +0,88 ($p < 0.0001$). Это свидетельствует о том, что для каждой из перечисленных зон существуют свои факторы риска нарушения минерализации. Складывается впечатление, что далеко не все они связаны с терапией ГД.

Мы обнаружили умеренное снижение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника и бедренных костей у пациентов, получающих лечение программным ГД. Похожие результаты приводятся и в других исследованиях [4, 5, 6, 7]. По мнению J.P. Ning и соавт. [6], минеральная плотность костей уменьшается по мере увеличения продолжительности диализного лечения, тогда как Z. Nowak и соавт. [8] и L. Tao и соавт. [7] приводят доказательства того, что минеральная плотность костей не зависит от длительности терапии ГД и основного почечного заболевания. Результаты нашего исследования подтвердили наличие зависимости минеральной плотности от продолжительности лечения ГД только для поясничных позвонков. Возможно, это связано с тем, что большинство обследованных пациентов, получающих ГД более длительно, это лица молодого возраста, у которых изменения костной массы выражены еще незначительно, а пожилые больные с существенными изменениями метаболизма костей имеют еще небольшую продолжительность диализной терапии. В литературе обсуждается вопрос и о влиянии вида диализного лечения на минеральную плотность костей. Исследования Z. Nowak [8] не выявили такой зависимости при сравнении минеральной плотности костей пациентов, получающих ГД и перитонеальный диализ.

По нашим данным, область Варда бедренных костей является наиболее неблагоприятной зоной в отношении уменьшения костной массы (частота остеопении 51%, остеопороза 14%). В работе Resovnik Balon B. и соавт. [16] показано, что наиболее чувствительной к развитию остеопороза областью является шейка бедра.

Таким образом, несмотря на то, что средняя минеральная плотность костей снижена умеренно, значительная часть гемодиализных больных имеет повышенный риск переломов вследствие остеопении и остеопороза.

В литературе информация о риске переломов у диализных больных со сниженной минеральной плотностью костей представлена скудно. Известно, что в общей популяции риск переломов при снижении плотности костей увеличивается в 1,5-3 раза [3]. У пациентов на хроническом ГД риск переломов значительно выше, чем в общей популяции.

Так, по данным M. Coso [9], частота переломов бедренных костей у гемодиализных больных встречалась в 17,4 раза чаще, чем в общей популяции. Этого же мнения придерживаются H. Kaji и соавт. [10], причем у диализных пациентов с переломами бедра значения минеральной плотности были значительно ниже, чем у больных без переломов в анамнезе. Смертность через год после перелома бедра у пациентов на ГД была в 2,4 раза выше аналогичного показателя в общей популяции [9]. В исследовании K. Atsumi и соавт. [11] частота переломов позвоночника у мужчин 40-летнего возраста при лечении ГД была в 3 раза выше чем у здоровых мужчин соответствующего возраста.

В нашем исследовании риск переломов увеличивался при снижении минерализации костей: для поясничных позвонков – в 9,1 раза, для шейки бедра – в 2,1 раза, для области Варда – в 1,7 раза, трохантеров – в 3,6 раза.

Результаты нашей работы в принципе соответствуют данным литературы [11, 12, 13], о том, что существует зависимость между снижением минеральной плотности костей и наличием переломов позвоночника в анамнезе. Мы выявили четкую взаимосвязь между переломами бедренной кости и выраженностью остеопороза по значению Т-критерия.

Наши результаты свидетельствуют о том, что у диализных пациентов с исходно нормальными значениями минеральной плотности костей остеопения поясничного отдела позвоночника развивается при недостаточной «дозе диализа» по индексу КТ/V. Неадекватный ГД определен как фактор риска остеопороза в области шейки бедра и области трохантеров у больных с уже имеющимися изменениями метаболизма костей. Другим важным фактором риска остеопороза на программном ГД, по нашим данным, является низкий уровень альбумина крови (менее 35 г/л), являющимся атрибутом белково-энергетической недостаточности при недостаточно адекватном диализном лечении.

Таким образом, для того, чтобы избежать прогрессирующей потери костной массы в популяции диализных больных нужен как минимум адекватный и качественный диализ. В литературе мы не встретили подобных данных.

Известно, что почечная остео дистрофия вследствие уремической стадии ХПН сопровождается снижением минеральной плотности костей [5, 14]. Она включает в себя целую группу заболеваний костей, которые значительно отличаются друг от друга. К остео дистрофиям при ХПН относятся вторичный гиперпаратиреоз, адинамическая болезнь костей, остеомаляция, смешанные формы

заболевания, алюминиевая костная болезнь, диализный амилоидоз [15]. Все формы остеодистрофий сопровождаются снижением костной массы. Однако остается неясным, какие варианты почечной остеодистрофии приводят к наиболее значительному снижению минеральной плотности костей, более выраженному остеопорозу и, следовательно, риску переломов. Косвенным методом, позволяющим различить высокообменную костную болезнь от низкообменной патологии, служит иммуноферментное исследование уровня ПТГ крови.

В исследовании M.W. Taal и соавт. [5] показано, что фактором риска снижения минеральной плотности костей является высокий уровень ПТГ, то есть высокообменная костная болезнь (вторичный гиперпаратиреоз). Похожие результаты зависимости уменьшения минеральной плотности костей при увеличении сывороточного уровня ПТГ опубликованы в исследованиях Pecovnik Balon V. и соавт. [16] и M. Naas и соавт. [17]. В то же время M. Soso [9], K. Atsumi и соавт. [11] приводят доказательства, что низкий уровень ПТГ (атрибут низкообменной костной болезни) служит предиктором повышенного риска переломов позвоночника и бедренных костей. Таким образом, переломы костей могут быть следствием не только высокого уровня ПТГ в крови, но и какого-то другого механизма, действующего при низком сывороточном уровне ПТГ.

В нашей работе фактором риска остеопороза позвоночника во всех обследованных зонах бедренных костей по результатам регрессионного анализа являлся высокий уровень ПТГ (выше 600 пг/мл) и гиперфосфатемия 2,5 и более ммоль/л. В исследуемой группе пациентов на хроническом ГД у 50% больных уровень ПТГ был менее 100 пг/мл, у 15% – 100-250 пг/мл, у 15% – 250-500 пг/мл и у 20% – выше 500 пг/мл. Таким образом, больных с низкообменной и высокообменной костной болезнью, получающих диализное лечение, было приблизительно равное количество. Гиперфосфатемия и по литературным данным [18, 19] считается фактором прогрессирования всех вариантов почечной остеодистрофии, прежде всего вторичного гиперпаратиреоза, поэтому ее своевременная коррекция оказывает благоприятное влияние на метаболизм костей.

Возраст является одним из наиболее изученных факторов, влияющих на частоту остеопороза в общей популяции. У людей старше 40 лет частота остеопороза увеличивается на 1-2% в каждый последующий год и на 2-4% каждые 5-8 лет в менопаузальный период у женщин [5]. По нашим данным, пожилой возраст и женский пол были важными причинами, влияющими на частоту остеопороза у пациентов на ГД. Известно, что час-

тота остеопороза у женщин выше, чем у мужчин [1]. В нашей группе обследуемых мужчин с остеопорозом старше 55 лет было 6, женщин – 9. В отличие от других авторов [22, 24] мы выявили роль возраста в развитии остеопороза не только у женщин, но и у мужчин с терминальной стадией ХПН. В исследовании Z. Nowak и соавт. [8] остеопороз диагностировался у 20-70% женщин и у 4-35% мужчин на ГД. Удельный вес пожилых больных на программном ГД увеличивается год от года, делая проблему костной патологии одной из наиболее актуальных при ведении пациентов, получающих заместительное лечение.

На хроническом ГД в исследовании A.J. Foldes и соавт. [20], G. Luisetto и соавт. [21] и ряде других [22, 23] продемонстрирована более высокая частота снижения минеральной плотности костей у женщин старше 50 лет при менопаузе. Средняя продолжительность периода менопаузы в нашем исследовании была 11 лет.

Таким образом, еще одним фактором риска развития остеопороза является менопауза, в период которой развивается дефицит эстрогенов, что делает кости более чувствительными к воздействию ПТГ. Эти данные свидетельствуют о необходимости заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузальный период, в том числе на программном ГД, для ликвидации дефицита эстрогенов и коррекции костного обмена. Среди наших пациенток никто не получал заместительной гормональной терапии.

Нами выявлена четкая зависимость частоты и прогрессирования остеопении от индекса массы тела, что согласуется с данными литературы относительно здоровой популяции и больных на ГД [5, 25].

Получена статистически значимая зависимость прогрессирования остеопении от недельной дозы гепарина, используемого в качестве антикоагулянта при проведении ГД. Применение гепарина в недельной дозе более 15 тысяч единиц являлось неблагоприятным фактором развития остеопении и остеопороза. В ряде работ обсуждается так называемый «гепариновый остеопороз» [26, 27, 28], однако детального анализа этой проблемы, особенно в популяции диализных пациентов, мы не нашли. Это кажется не вполне заслуженным, поскольку гемодиализные больные относятся к группе высокого риска развития остеопороза, а гепаринотерапия – необходимый компонент лечения на ГД. Механизм развития гепарин-индуцированного остеопороза плохо изучен. По мнению О.Д. Михайловой [28] гепарин повышает костную резорбцию и число дифференцированных остеокластов, оказывает тормозящее влияние на синтез

коллагена I типа, составляющего 90% органического матрикса кости. Возможным способом коррекции является использование низкомолекулярных гепаринов, цитрата или варфарина в качестве антикоагулянта, которые в значительно меньшей степени оказывают влияние на метаболизм костей [27].

Проблеме анемии уделяется много внимания в качестве фактора, оказывающего неблагоприятное влияние на течение кардиальной патологии и качество жизни диализных пациентов. Нами выявлено еще одно негативное последствие анемии, а именно прогрессирование потери костной массы. В работе Taal MW [5] также приводятся данные влияния анемии на остеопороз. Возможно, это связано с тем, что пациенты без анемии или с минимальной степенью ее выраженности имеют более высокий уровень физической активности, что благоприятно сказывается на минеральной плотности костей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Снижение минеральной плотности костей – главная причина их спонтанных переломов у диализных больных.

2. Факторами риска остеопороза у больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительное лечение программным ГД, являются высокий уровень ПТГ, пожилой возраст, женский пол, низкий индекс массы тела, длительный период менопаузы, гиперфосфатемия, низкая концентрация альбумина крови, анемия, неадекватный диализ и большая недельная доза гепарина, применяемого во время проведения ГД.

3. Неадекватный ГД способствует активному развитию остеопороза в первую очередь поясничного отдела позвоночника.

4. Денситометрия области Варда является ранним методом диагностики остеопороза и остеопении у пациентов на ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hahn TJ. Metabolic bone disease. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB. *Textbook of Rheumatology*. W.B. Saunders Co; 1993: 1593-1627
2. Рожинская ЛЯ. *Системный остеопороз*. Издательство: издатель Мокеев; 2000
3. Kanis JA, Melton JL, Christiansen C et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141
4. Lechleitner P, Krimbacher E, Genser N et al. Bone mineral densitometry in dialyzed patients: quantitative computed topography versus dual photon absorptiometry. *Bone* 1994; 15: 387-391
5. Taal MW, Masud T., Green D, Cassidy MJD. Risk factors for reduced bone density in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1922-1928
6. Ning JP, Sun M., Toru I., Etsuo Y. The relationship between bone mineral density and secondary hyperparathyroidism bone disease. *Hunan Yi Ke Da Xue Bao* 2000; 25 (1): 77-79
7. Tao L, Xu H, Sun M, Ikeda T. Investigation of the bone mineral density in hemodialysis patients for different terms.

Hunan Yi Ke Da Xue Bao 1999; 24 (2): 177-178.

8. Nowak Z, Tlustochowicz W, Wankowicz Z. Bone mineral density in patients with irreversible renal failure treated with peritoneal dialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106 (5): 1035-1040
9. Coco M. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (6): 1115-1124
10. Kaji H, Suzuki M, Yano S et al. Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22 (4): 325-331
11. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki S et al. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (2): 287-293
12. Black DM, Cummings SR, Genant HK et al. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 633-638
13. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC et al. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 1993; 341: 72-75
14. Barnas U, Schmidt A, Seidl G et al. A comparison of quantitative computed tomography and dual X-ray absorptiometry for evaluation of bone mineral density in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (6): 1247-1252
15. Ferreira A. Biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of renal osteodystrophy: what do we have, what do we need? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 3 [Suppl 3]: 29-32
16. Pecovnik Balon B, Hojs R, Zavrtnik A, Kos M. Bone mineral density in patients beginning hemodialysis treatment. *Am J Nephrol* 2002; 22 (1): 14-17
17. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P. et al. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (3): 580-586
18. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risk associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (6): 1226-1240
19. Gonzalez EA, Martin KJ. Renal osteodystrophy. *Dev Endocrine Metab Dis* 2001; 2: 187-193
20. Foldes AJ, Arnon E., Popovtzer MM. Reduced speed of sound in tibial bone of haemodialysed patients: association with serum PTH level. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1318-1321
21. Luisetto G., Bertoli M. Sexual influence on bone metabolism in uremic patients on regular dialytic treatment. *Nephron* 1994; 67: 150-157
22. Asaka M, Iida H., Entani C et al. Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 38: 149-153
23. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR et al. Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 515-522
24. Gabay C, Ruedin P, Slosman D et al. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1993; 13: 115-123
25. Dawson-Hughes B, Ship C, Sadowski L, Dallal G. Bone density of the radius, spine, and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1987; 40: 310-314
26. Ильин АП, Богоявленский ВФ. *Тромбофилия при гемодиализе у больных хронической почечной недостаточностью и ее фраксипаринопрофилактика и терапия. Пособие для врачей*. Ульяновск-Казань: Корпорация технологий продвижения; 2001
27. Riess H, Loew A, Himmelreich G. Secondary osteoporosis induced by anticoagulants? *Orthopade* 2001; 30 (7): 451-455
28. Михайлова ДО. Вторичный остеопороз при патологии почек. *Вестник первой областной клинической больницы*, г. Екатеринбург. Уральская региональная конференция по остеопорозу. 2000; (4): 35-47

Поступила в редакцию 09.08.2003 г.

© А.И.Куликова, И.М.Зубина, Ф.А.Тугушева, 2003
УДК 547.962+616.633.96

А.И. Куликова, И.М. Зубина, Ф.А. Тугушева

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ АЛЬБУМИНА И ЕЁ СВЯЗЬ С ПРОТЕИНУРИЕЙ

A.I. Kulikova, I.M. Zubina, F.A. Tugusheva

THE ALBUMINE HETEROGENEITY AND ITS ASSOCIATION WITH PROTEINURIA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось сравнительное изучение содержания модифицированного (МАЛБ) и нативного альбумина (НАЛБ) в крови и в моче больных с заболеваниями почек с целью выяснения роли каждой из этих форм в патогенезе протеинурии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 40 образцов сыворотки крови здоровых лиц и 34 образца сыворотки крови и мочи пациентов с протеинурией различного генеза. Спектрофотометрически определяли содержание альбумина и его форм в сыворотке крови и в моче. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В сыворотке крови и моче больных с протеинурией выявлены два вида альбумина (АЛБ): НАЛБ и МАЛБ. В моче по мере роста протеинурии наблюдается увеличение как общего уровня МАЛБ, так и его процентного содержания, которое достигает 68% и более ($\tau=+0,34$; $p<0,003$; $n=34$). При протеинурии происходит элиминация из кровотока модифицированного альбумина, который, по-видимому, легче проходит гломерулярный фильтр вследствие изменённых физико-химических свойств. Наличие высокодостоверной отрицательной корреляционной зависимости между степенью протеинурии (и альбуминурии) и концентрацией нативной формы альбумина сыворотки крови ($\tau=-0,40$; $p<0,0005$; $n=34$, в обоих случаях) является дополнительным доказательством того, что протеинурия связана с преобладанием элиминации именно модифицированной формы альбумина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Представленные данные свидетельствуют о гетерогенности пула АЛБ в крови и моче, причём при протеинурии в значительно большей степени выводится одна из двух обнаруженных форм, а именно – модифицированный альбумин.

Ключевые слова: заболевания почек, протеинурия, модифицированный альбумин.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to comparatively study the contents of modified (MALB) and native albumin in blood and urine of patients with renal diseases in order to reveal the role of each form of the development of proteinuria. **PATIENTS AND METHODS.** We have examined 40 samples of blood serum of healthy subjects and 34 samples of blood and urine of patients with proteinuria of different genesis. The content of albumine and its forms in blood and urine was determined spectrophotometrically. **RESULTS.** Two forms of albumin (ALB) were detected in blood and urine of patients with proteinuria: NALB and MALB. In the course of enhancement of proteinuria both the total level of MALB and its relative content increased in urine, the latter being 68% and even more ($\tau=+ 0.34$; $p<0.003$; $n=34$). So in case of proteinuria the modified ALB is eliminated from blood because it might easily penetrate through the glomerular filter due to its modified physico-chemical properties. There is a reliable negative correlation between the level of proteinuria (and albuminuria) and the native albumin concentration of blood serum ($\tau=-0.40$; $p<0.005$; $n=34$ in both cases). This is an additional evidence that proteinuria is associated with the predominance of elimination of MALB. **CONCLUSION.** The data presented give evidence concerning heterogeneity of the albumine pool in blood and urine, in case of proteinuria one of the forms of albumin, namely MALB, being excreted in a considerably greater extent.

Key words: renal disease, proteinuria, modified albumin.

ВВЕДЕНИЕ

В 1973–1986 гг. Г.В. Троицкий и соавторы провели ряд исследований, показавших наличие в сыворотке крови больных с различными заболеваниями особой формы альбумина (АЛБ), которая, в отличие от обычной, неспособна растворяться в спирте после осаждения трихлоруксусной кислотой [1-3]. Эта форма, которую авторы назвали модифицированным альбумином (МАЛБ), электрофоретически и иммунологически идентична обычной нативной форме (НАЛБ). Проведённые нами исследования [4] показали, что МАЛБ

присутствует в сыворотке крови не только у больных, но и у здоровых людей, а при заболеваниях почек МАЛБ выявляется и в моче, причём его уровень резко увеличивается при нарастании протеинурии. Было установлено, что МАЛБ обладает более низкой растворимостью в процессе высаливания АЛБ [5]. У больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение с помощью регулярного гемодиализа, МАЛБ представляет собой более окисленную форму по сравнению с НАЛБ, что свидетельствует не только об изменении пространственной организа-

ции этого белка, но и, возможно, его функциональной роли [6].

Параллельно с этим в течение длительного времени А.Д. Кожевников с сотрудниками разрабатывает концепцию о роли измененного, модифицированного альбумина в патогенезе нефропатий, базируясь на полученных ими данных о сдвигах в физико-химических свойствах альбумина, таких как способность связываться с эндогенной и экзогенной мочевиной и изменение флуориметрических параметров [7-10].

Задачей настоящей работы явилось сравнительное исследование содержания МАЛБ и НАЛБ не только в крови, но и в моче больных с заболеваниями почек с целью выяснения роли каждой из этих форм в патогенезе протеинурии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 образцов сыворотки крови здоровых лиц и 34 образца сыворотки крови и мочи пациентов с протеинурией различного генеза.

Группу доноров составили 25 мужчин и 15 женщин, средний возраст – 46,5±0,7 лет. Группа больных состояла из 15 мужчин и 19 женщин, средний возраст – 51,7±2,8 года, из них 18 пациентов страдали хроническим гломерулонефритом (ХГН), у 11 была диагностирована диабетическая нефропатия, у 4 – амилоидоз почек, у одного – системная красная волчанка. По клинико-лабораторным проявлениям заболевания больные распределились следующим образом: у 13 (3 мужчин и 10 женщин, средний возраст 47,8±4,3 года) наблюдалось обострение в виде нефротического синдрома (НС), у 9 пациентов (4 мужчин и 5 женщин, средний возраст 54,1±6,4 года) НС протекал на фоне хронической почечной недостаточности (ХПН) IА – IБ стадии, у 12 больных (8 мужчин и 4 женщины, средний возраст 54,1±4,3 года) имелось нарушение азотовыделительной функции почек в IА – IБ стадии без клинических проявлений НС.

Содержание АЛБ в сыворотке крови определяли спектрофотометрически по реакции с бромкрезоловым зеленым [11], уровень его в моче определяли электрофоретически [12]. Уровень НАЛБ определяли биуретовым методом после осаждения МАЛБ трихлоруксусной кислотой и растворения НАЛБ в этиловом спирте [13]. В моче также определяли содержание общего белка (ОБ) биуретовым методом [11].

Статистическая обработка материала выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической

гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического (\bar{X}) и средней ошибки среднего значения (m). Для сравнения двух групп применяли U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Использовали также методы корреляционного анализа (τ -критерий Кендела) и множественный регрессионный анализ [14, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты определения общего АЛБ и его фракций – НАЛБ и МАЛБ – у доноров и больных с заболеваниями почек различного генеза. Первую группу пациентов из 18 человек составили больные ХГН, вторую – 16 человек с заболеваниями почек иного генеза.

Из этой таблицы следует, что в сыворотке крови всех обследованных лиц присутствуют обе формы АЛБ – и НАЛБ, и МАЛБ. При этом у доноров отмечена высокодостоверная положительная корреляция между общим содержанием АЛБ и уровнем НАЛБ ($\tau=+0,59$; $p<0,000001$; $n=40$), который и составляет приблизительно три четверти от уровня общего АЛБ. У больных в обеих группах по сравнению с донорами снижено не только общее содержание АЛБ (на 37 и 32%, соответственно, $p<0,000001$ в обоих случаях), но также уровни НАЛБ (на 38 и 37%, соответственно, $p<0,000001$ в обоих случаях) и МАЛБ (на 37 и 23%, $p<0,0003$ и $p<0,02$, соответственно). При этом достоверных различий между показателями двух групп пациентов не выявлено.

Так же, как и у доноров, процентное содержание МАЛБ в сыворотке крови больных с протеинурией составляет около 25%.

В группе больных, в отличие от донорской группы, выявлена прямая корреляционная взаимосвязь не только между концентрациями АЛБ и НАЛБ сыворотки крови ($\tau=+0,73$; $p<0,000001$; $n=34$), но и между уровнями АЛБ и МАЛБ ($\tau=+0,43$; $p<0,0004$; $n=34$). Вместе с тем соотношение обеих форм (НАЛБ/МАЛБ) коррелирует только с МАЛБ ($\tau= -0,71$; $p<0,001$; $n=34$), но не с НАЛБ, что указывает на высокую вариабельность содержания в сыворотке крови именно модифицированной формы. Действительно, уровень МАЛБ сыворотки крови больных с протеинурией колеблется в очень широком диапазоне – от 1,1 до 19,1 г/л.

При сопоставлении содержания АЛБ, МАЛБ и НАЛБ с клинико-лабораторными показателями установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь общего АЛБ с количеством лейкоцитов ($\tau= -0,29$; $p<0,026$; $n=30$), СОЭ ($\tau= -0,30$; $p<0,018$;

**Показатели сыворотки крови и мочи доноров и больных с ХГН
и с другими заболеваниями ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели	Доноры, n=40	Больные с ХГН, n=18	Больные с другими заболеваниями, n=16	p ₁₋₂	p ₁₋₃	p ₂₋₃
	1	2	3			
АЛБ сыворотки крови, г/л	41,1±0,7	25,8±2,3	27,8±1,9	<0,000001	<0,000001	> 0,05
НАЛБ сыворотки крови, г/л	30,5±0,7	18,9±1,7	19,2±1,1	<0,000001	<0,000001	>0,05
МАЛБ сыворотки крови, г/л	10,6±0,4	6,7±1,1	8,2±1,1	<0,0003	<0,02	>0,05
МАЛБ сыворотки крови, %	26,0±1,0	25,0±3,0	28,0±3,0	>0,05	>0,05	>0,05
Суточная потеря белка с мочой, г/сут	-	7,0±0,9	8,5±1,8	-	-	>0,05
ОБ мочи, г/л	-	6,9±1,1	6,0±0,8	-	-	>0,05
АЛБ мочи, г/л	-	5,8±0,9	5,5±0,7	-	-	>0,05
НАЛБ мочи, г/л	-	2,1±0,2	2,1±0,2	-	-	>0,05
МАЛБ мочи, г/л	-	3,8±0,8	3,4±0,6	-	-	>0,05
МАЛБ мочи, %	-	57,0±4,0	59,0±3,0	-	-	>0,05

n=31), уровнем общего холестерина ($\tau = -0,33$; $p < 0,015$; n=27), процентным содержанием α_2 - и β -глобулинов ($\tau = -0,50$; $p < 0,0001$; n=29 и $\tau = -0,40$; $p < 0,003$; n=29, соответственно). Уровень НАЛБ отрицательно коррелирует с количеством лейкоцитов ($\tau = -0,27$; $p < 0,03$; n=31) и с СОЭ ($\tau = -0,34$; $p < 0,004$; n=31), МАЛБ нарастает по мере увеличения фракции глобулинов ($\tau = +0,36$; $p < 0,006$; n=29). Вероятно, эти корреляции были бы гораздо более выражены, если бы отсутствовала протеинурия. Таким образом, корреляционный анализ косвенно указывает на то, что ухудшение клинико-лабораторных показателей сочетается с нарастанием содержания в сыворотке крови модифицированной формы АЛБ.

В нижней части табл. 1 представлены данные определения АЛБ и обеих его форм в моче. Как следует из этих данных, большая часть белка мочи (в среднем, 88%) представлена альбумином. МАЛБ в моче составляет уже не 25%, как в крови, а почти 60%. Эти данные косвенно свидетельствуют о том, что при протеинурии из крови в мочу фильтруется в первую очередь модифицированная форма АЛБ.

Наконец, все результаты, представленные в табл.1, однозначно указывают на то, что этиопатогенетические факторы, ведущие к возникновению протеинурии, не являются определяющими в отношении исследуемых показателей. В связи с этим для более детального анализа полученных результатов был избран синдромальный подход, разделяющий влияние двух факторов: нефротического синдрома и нарушения функции почек. Для выяснения того, какой из факторов превалирует в своём влиянии на изучаемые показатели, всех пациентов разделили на три группы. В первую вошли 13 больных с классическим НС (высокая суточная потеря белка с мочой – (СПБ), гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия, отёки). У 9 из них НС был следствием обострения ХГН, у 4 – диабетической нефропатии. Вторую группу, из 9 человек, также составили пациенты с НС, но с признаками ХПН (уровень креатинина сыворотки крови колебался от 0,13 до 0,67 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации – СКФ – от 7 до 41 мл/мин.). Третья группа, из 12 человек, представлена больными с ХПН ПА-ПБ стадии (колебания содержания креатинина сыворотки крови составили от 0,16 до 1,0 ммоль/л, уровень СКФ – от 2,4 до 67 мл/мин.) без признаков НС. Эти данные представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

**Показатели сыворотки крови обследованных лиц
($\bar{X} \pm m$)**

Группа	АЛБ, г/л	НАЛБ, г/л	МАЛБ, г/л	МАЛБ, %
1. Доноры, n=40	41,1±0,7	30,5±0,7	10,6±0,4	26,0±1,0
2. НС, n=13	22,2±1,7	17,1±1,4	5,0±0,8	23,0±3,0
3. НС + ХПН, n=9	24,0±2,2	16,9±1,2	7,1±1,2	29,0±4,0
4. ХПН, n=12	34,4±2,5	22,8±1,6	10,3±1,7	29,0±4,0
p ₁₋₂	<0,000001	<0,000001	<0,000001	>0,05
p ₁₋₃	<0,000001	<0,000001	<0,0032	>0,05
p ₁₋₄	<0,0006	<0,00001	>0,05	>0,05
p ₂₋₃	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p ₂₋₄	<0,0005	<0,02	<0,007	>0,05
p ₃₋₄	<0,007	<0,03	>0,05	>0,05

Как видно из табл. 2, общее содержание АЛБ в сыворотке крови во всех группах больных достоверно снижено по сравнению со здоровыми людьми, и наиболее значительно – у больных с НС при сохранной функции почек (в среднем на 46%, $p < 0,000001$). Приблизительно в той же степени у больных снижено и содержание НАЛБ. Уровень МАЛБ значительно снижен (в среднем в 2,1 раза, $p < 0,000001$) в группе больных с НС. У больных с азотемией без

Показатели мочи обследованных больных ($\bar{X} \pm m$)

Группа	СПБ, г/сут	ОБ мочи, г/л	АЛБ мочи, г/л	НАЛБ мочи, г/л	МАЛБ мочи, г/л	МАЛБ мочи, %
1. НС, n=13	9,6±1,9	8,6±1,4	6,7±1,0	2,6±0,3	4,1±0,9	55,0±5,0
2. НС + ХПН, n=9	8,4±1,4	7,3±1,2	7,1±1,1	2,1±0,3	5,0±1,0	68,0±4,0
3. ХПН, n=12	5,2±1,3	3,6±0,5	3,5±0,5	1,6±0,2	2,0±0,4	53,0±3,0
p_{1-2}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
p_{1-3}	<0,02	<0,004	<0,01	<0,004	>0,05	>0,05
p_{2-3}	<0,02	<0,005	<0,005	>0,05	<0,004	<0,02

признаков НС содержание МАЛБ такое же, как в донорской группе, хотя общее содержание АЛБ снижено, т.е. имеет место прирост доли МАЛБ за счёт снижения количества НАЛБ в сыворотке крови. Уровень МАЛБ во второй группе занимает промежуточное положение и достоверно ниже, чем в донорской группе ($p < 0,003$).

Наиболее высокая протеинурия (и альбуминурия) наблюдается у больных с НС (см. табл. 3). Потеря белка с мочой при нарушении функции почек (при условии отсутствия НС) гораздо ниже, чем при НС (в среднем в 2,4 раза, $p < 0,004$). Как уже отмечалось, процентное содержание МАЛБ в моче значительно выше, чем в крови, что указывает на преобладание выведения модифицированной формы над нативной. Ранее [4] нами было показано, что степень выведения с мочой МАЛБ и НАЛБ зависит от уровня протеинурии: чем она выше, тем

больше выводится модифицированной формы. Аналогичный анализ был проведён нами и в этой работе. Помимо достоверного увеличения МАЛБ с мочой по мере роста протеинурии (альбуминурии) отмечается также и нарастание его доли в общем пуле белка (альбумина) мочи. Это подтверждает положительная корреляция между АЛБ мочи и процентом выводимого МАЛБ ($\tau = +0,47$; $p < 0,00004$; $n = 34$), а также аналогичная корреляция между величиной СПБ и тем же показателем ($\tau = +0,40$; $p < 0,0006$; $n = 34$). Оказалось, что характер зависимости выведения обеих форм АЛБ во второй группе (сочетание НС с ХПН) точно такой же, как и в группе больных с НС без азотемии, поэтому результаты исследования обеих групп были объединены (рис 1, а). Как видно из этого рисунка, нарастание альбуминурии обусловлено в первую очередь выведением МАЛБ, тогда как экскреция НАЛБ носит монотонный, фоновый характер и практически не зависит от степени протеинурии. Высокодостоверное уравнение линейной регрессии ($R^2 = 0,93$; $F = 250,8$; $p < 0,0000001$) позволяет рассчитать количество выделившейся модифицированной формы на основании определения только уровня общего АЛБ мочи. Результаты исследования мочи больных с нарушением экскреторной функции почек (рис. 1, б) показывают, что в этом случае нарастание протеинурии (альбуминурии) сопровождается соответствующим увеличением выведения не только модифицированной, но и нативной формы АЛБ.

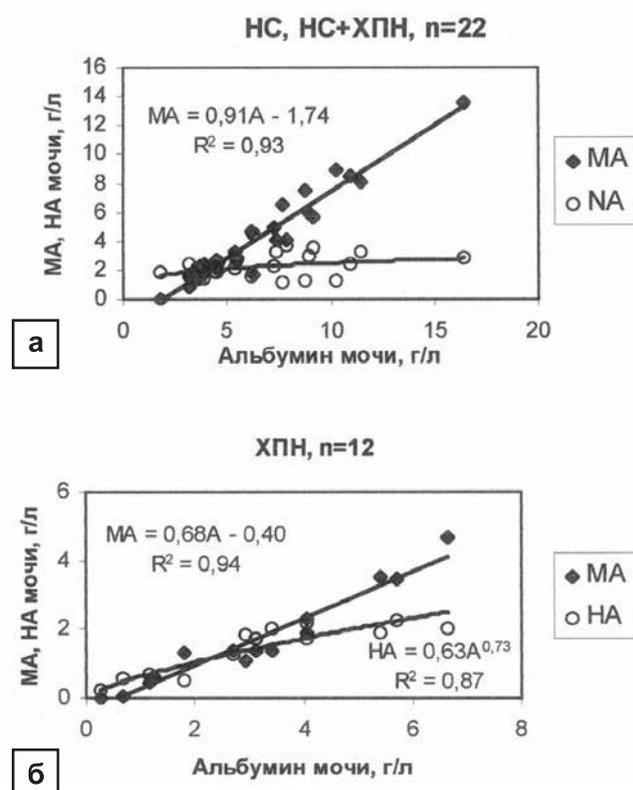


Рис. 1. Зависимость содержания фракций альбумина в моче от общего количества альбумина у больных с НС (а) и у больных с ХПН (б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты подтверждают полученные нами ранее данные о том, что как у здоровых лиц, так и у больных с заболеваниями почек в сыворотке крови присутствуют две формы альбумина – нативная и модифицированная. Уровень модифицированной формы гораздо ниже, чем нативной, и составляет в среднем около 25% от всего содержания АЛБ, при этом индивидуальные колебания очень велики – от 6 до 52% у больных с заболеваниями почек и от 12 до 39% у доноров. Относительно самого механизма, первичности и локализации модификации судить сложно,

т.к., по данным Г.В. Троицкого и соавт. [3], электрофоретически МАЛБ идентичен нативной форме. На настоящее время существует очень большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о многочисленных изменениях пространственной организации молекулы АЛБ под воздействием различных факторов: температуры, рН среды, окисления, присоединения различных лигандов и других, связанных с разворачиванием или упорядочиванием глобулы, появлением и исчезновением β -складчатых структур, изменением процента спирализации, гидрофобной ассоциацией и т.д. По мнению Г.В. Троицкого [16], АЛБ является чрезвычайно «адапtableльным» белком, то есть белком, конформация которого претерпевает существенные изменения на постсинтетическом уровне в зависимости от окружающих условий. В частности, было показано, что у онкологических больных МАЛБ содержит фукозу (т.е. в отличие от нативной формы, его модификация заключается в фукозилировании) [17]. В наше исследование вошли 11 больных с диабетической нефропатией. Однако результаты обследования не дали каких-либо существенных отличий от других больных, это указывает на то, что гликирование АЛБ вряд

ли может лежать в основе модификации. Ранее [18] мы показали нарастание уровня МАЛБ по мере снижения количества SH-групп альбумина у больных с ХПН леченных с помощью регулярного гемодиализа, свидетельствующее в пользу окислительной модификации АЛБ. Однако на доазотемическом и раннем азотемическом этапе, при консервативном лечении, уровень МАЛБ высоко достоверно и положительно коррелирует с содержанием SH-групп ($\tau=+0,480$; $p<0,0002$; $n=30$) [18], т.е. в данном случае модификация не связана с окислением сульфгидрильных групп в дисульфиды. Единственное, что удалось установить в отношении сдвигов физико-химических свойств АЛБ, особенно у больных с НС – это снижение растворимости МАЛБ при очистке АЛБ с помощью высаливания сернокислым аммонием [5]. Снижение растворимости белка при высаливании косвенно указывает на нарастание гидрофобности молекулы и уменьшение ее суммарного отрицательного электрического заряда, что облегчает транспорт через базальную мембрану клубочка.

Как уже указывалось, в крови больных с НС уровень МАЛБ и его процентное содержание значительно снижены, тогда как в моче – резко увеличены. Эти данные свидетельствуют об усиленной элиминации из кровотока именно модифицированной формы АЛБ. Чем выраженнее протеинурия, тем больше в моче содержание МАЛБ, тем ниже в крови уровень общего АЛБ ($\tau=-0,38$; $p<0,002$; $n=34$).

Чрезвычайно важной мы считаем выявленную отрицательную корреляционную зависимость между степенью протеинурии (и альбуминурии) и содержанием НАЛБ в сыворотке крови ($\tau=-0,40$; $p<0,0005$, $n=34$, в обоих случаях). Эти зависимости представлены на рис. 2, а (протеинурия) и 2, б (альбуминурия), и их математические выражения в виде уравнений множественной регрессии имеют достоверный характер ($R^2=0,33$; $F=12,44$; $p<0,001$ и $R^2=0,36$; $F=14,13$; $p<0,0007$, соответственно).

Высокая значимость этих зависимостей заключается в том, что повышение уровня НАЛБ в сыворотке крови, независимо от общего содержания АЛБ, обеспечивает снижение альбуминурии и протеинурии в целом. Сдвиг соотношения между НАЛБ и МАЛБ крови в сторону МАЛБ способствует нарастанию протеинурии за счёт выведения из кровотока модифицированной формы.

Вероятно, при парентеральном введении больным препарата альбумина следует дополнительно убедиться в том, что в нем по крайней мере преобладает нативная форма, т.к. если будет преобладать МАЛБ, лечебный результат может быть

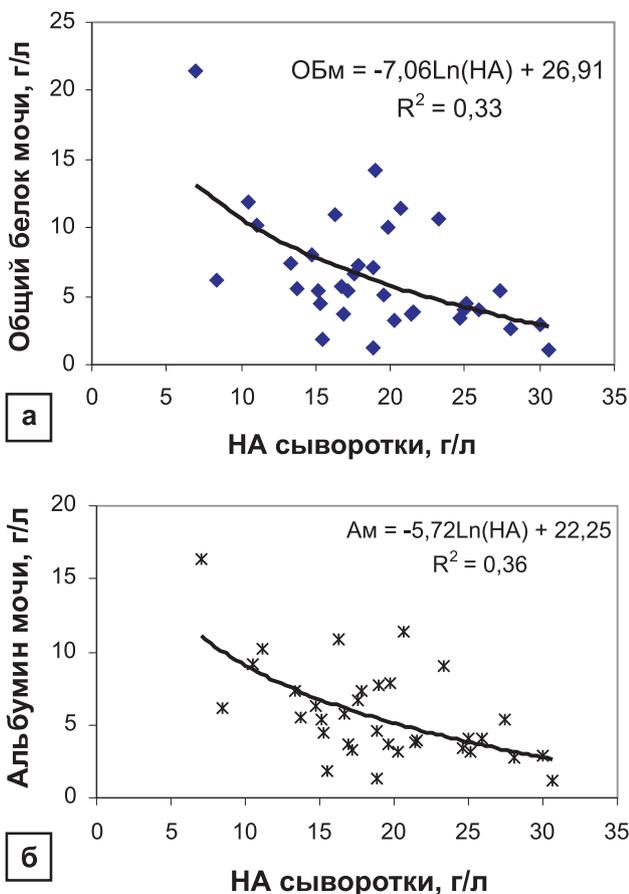


Рис. 2. Зависимость уровней общего белка мочи (а) и альбумина мочи (б) от содержания нативного альбумина в сыворотке крови.

отрицательным. Так, даже в очищенных лиофилизированных препаратах АЛБ мы обнаружили до 20% МАЛБ. Кроме того, и другие авторы [19] нашли, что коммерческие препараты АЛБ часто являются модифицированными.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают высказанные ранее предположения о том, что протеинурия при различных заболеваниях почек в значительной степени связана не только с поражением структуры гломерулярного фильтра, но и со свойствами самого АЛБ крови. Модификация нативного АЛБ в МАЛБ у больных с заболеваниями почек, когда уже существует поражение почечной ткани, способствует персистенции нефротического синдрома, так как МАЛБ усиленно элиминируется в мочу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши исследования показали, что в крови и моче больных с заболеваниями почек, независимо от этиологических факторов, присутствуют две формы альбумина – нативная (НАЛБ) и модифицированная (МАЛБ).

В отличие от сыворотки крови, где преобладающей формой является НАЛБ (до 75% от всего АЛБ), в моче основная часть АЛБ представлена МАЛБ (от 50% и выше), уровень которого нарастает с увеличением выведения белка с мочой. При этом степень протеинурии находится в обратной зависимости от уровня НАЛБ в крови. У больных с НС, по сравнению с другими, имеет место наибольшее выведение с мочой МАЛБ и наиболее низкое содержание его в крови. Представленные результаты достаточно однозначно указывают на то, что при протеинурии из кровотока в мочу элиминируется в основном изменённый, модифицированный альбумин, и это может способствовать персистенции протеинурии и НС. Свойства изменённого АЛБ и механизмы его образования требуют дальнейшего исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Троицкий ГВ, Багдасарьян СН. Новый тип микрогетерогенности альбумина плазмы крови. *Бюл экп биол и медицины* 1973; 8: 48-50

2. Троицкий ГВ, Багдасарьян СН. Гетерогенность альбумина плазмы крови при некоторых патологиях. *Вопр. мед. химии.* 1974; 2: 121-126

3. Багдасарьян СН, Касымова ГА, Клишевич ИБ, Фоменко ОГ. Иммунологическая характеристика сывороточного альбумина, модифицированного при патологии. *Молекуляр биология* 1982; 33: 68-71

4. Зубина ИМ, Куликова АИ, Тугушева ФА. Гетерогенность альбумина сыворотки крови и мочи у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН). *Нефрология* 2003; приложение 1: 183

5. Зубина ИМ, Куликова АИ, Тугушева ФА. Особенности растворимости сывороточного альбумина больных хроническим гломерулонефритом при его выделении путем высаливания с сульфатом аммония. *Нефрология* 2002; 1: 46-53

6. Куликова АИ, Зубина ИМ, Тугушева ФА. Состояние альбумина сыворотки крови уремических больных при лечении регулярным гемодиализом. *Нефрология* 2002; 1: 59-67

7. Кожевников АД. Роль модифицированного сывороточного альбумина в патогенезе нефропатий: некоторые факты и гипотезы. *Нефрология* 1997; 3: 34-38

8. Кожевников АД, Пархоменко ТВ, Чуприна ЛВ. Обнаружение модифицированных форм сывороточного альбумина у больных гломерулонефритом с помощью спектрофлуориметрии. *Тер арх* 1994; 6: 26-29

9. Кожевников АД, Сазонец ГИ. Связывание мочевины с белками сыворотки крови в норме, при хронической почечной недостаточности и при нефротическом синдроме. *Тер арх* 1984; 7: 44-47

10. Кожевников АД, Шабунин МА. Больные с нефропатиями, протекающими с нефротическим синдромом (НС), теряют изначально денатурированный белок: проверка гипотезы в одном из прямых опытов. *Нефрология* 2000; 2: 112

11. Меньшиков ВВ, ред. *Лабораторные методы исследования в клинике: справочник* М: Медицина; 1987:

12. Титов ВН, Амелюшкина ВА. *Электрофорез белков сыворотки крови*. Оптимум пресс М.; 1994

13. Багдасарьян СН, Троицкий ГВ, Вершинин АЯ. Количественный метод оценки конформационных изменений альбумина сыворотки крови. *Укр биохим журн* 1979; 4: 439-442.

14. Дрейпер Т, Смит Г. *Прикладной регрессионный анализ. В 2-х томах*: Пер. с англ. – 2-е изд. – Финансы и статистика. М.; 1986

15. Поллад Дж. *Справочник по вычислительным методам статистики*. Пер. с англ. – Финансы и статистика. М.; 1982

16. Троицкий ГВ. *Дефектные белки: постсинтетическая модификация*. Наук. думка. Киев; 1991

17. Троицкий ГВ, Багдасарьян СН. Связывание фукозы альбумином сыворотки онкологических больных. *Бюл экп биол и медицины* 1981; 11: 588-590

18. Зубина ИМ, Тугушева ФА, Куликова АИ. Участие сульфгидрильных групп альбумина сыворотки крови больных хроническим гломерулонефритом в поддержании нативной конформации белка. *Нефрология* 2002; 2: 39-46

19. Балаян СС, Гончаров АВ, Онуфриевич АД. *Альбумин: пособие для врачей*. Terra Medica. СПб; 1997

Поступила в редакцию 07.09.2003 г.

© Б.А.Ребров, В.Я.Плоткин, В.Н.Смирнов, А.Р.Волошинович, 2003
УДК [616.633.96-092:612.014.461.2]:612.115.08+612.017.1

Б.А. Ребров, В.Я. Плоткин, В.Н. Смирнов, А.Р. Волошинович

ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ 6 И 10 И ВОДНО-СОЛЕВОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ РАЗВИТИИ ПОСЛЕНАГРУЗОЧНОЙ ПРОТЕИНУРИИ

B.A. Rebrov, V.Ya. Plotkin, V.N. Smirnov, A.R. Voloshinovich

CHANGES IN THE LEVELS OF INTERLEUKINS 6 AND 10 AND WATER-SALT HOMEOSTASIS IN THE DEVELOPMENT OF POST-LOADING PROTEINURIA

Кафедра внутренних болезней факультета последипломного образования Луганского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Выяснить возможную роль изменений уровней ИЛ-6 и 10 и некоторых показателей водно-солевого гомеостаза в возникновении посленагрузочной протеинурии (ПП) у горнорабочих глубоких угольных шахт. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование проводилось у 72 рабочих глубокой угольной шахты после предварительного комплексного медицинского осмотра. Обследуемые были распределены на группы: I – лица без протеинурии после рабочей смены, II – лица с появлением протеинурии (альбуминурия от 0,1 до 0,2 г/л) после рабочей смены. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, не связанных с подземными работами. Содержание электролитов (K^+ , Cl^- , Na^+) в крови и моче определяли методом пламенной фотометрии по общепринятой методике. Определение уровня креатинина в крови и в моче проводили по методике Popper. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина, используя формулу Coocroft-Gault. Исследование концентрации ИЛ 6 и 10 в плазме крови проводилось путем иммуноферментного анализа системой ELISA. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В результате проведенных исследований в группе шахтеров с посленагрузочной протеинурией выявлены выраженные изменения показателей водно-солевого гомеостаза и уровней интерлейкинов 6, 10, которые усугублялись в процессе рабочей смены. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Усиление взаимодействия между различными компонентами водно-солевого гомеостаза и экспрессией ИЛ у лиц с ПП свидетельствует о значительном напряжении механизмов организма, направленных на поддержание гомеостаза.

Ключевые слова: водно-солевой гомеостаз, шахтеры, интерлейкины, посленагрузочная протеинурия.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to elucidate the possible role of changes in the levels of IL 6 and 10 and certain indices of water-salt homeostasis in the appearance of post-loading proteinuria (PLP) in miners working in deep coal mines. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation was performed on 72 workers in a deep mine after a preliminary medical examination. The examined were divided into 2 groups: I - subjects without proteinuria after shift, II - subjects with symptoms of proteinuria (albumin from 0.1 to 0.2 g/l) after shift. Control group consisted of 20 practically healthy subjects not engaged in underground workings. Content of electrolytes (K^+ , Cl^- , Na^+) in blood and urine was determined by the method of flame photometry by a conventional technique. The level of creatinine in blood and urine was determined by the Popper method. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the endogenous creatinine clearance using the Coocroft-Gault formula. Concentration of IL 6 and 10 in blood plasma was investigated by ELISA immunoenzyme analysis. **RESULTS.** The investigations performed in the group of miners with post-loading proteinuria have revealed appreciably changed indices of water-salt homeostasis and levels of IL 6 and 10 which were aggravated during the shift. **CONCLUSION.** The intensified interaction between different components of water-salt homeostasis and expression of IL in subjects with PLP testifies to a considerable strain of the body mechanisms responsible for maintaining homeostasis.

Key words: water-salt homeostasis, miners, interleukins, post-loading proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

Общепринятым считается мнение о том, что интерлейкины (ИЛ) – это цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками, обеспечивающие межклеточную взаимосвязь в ходе реализации иммунного ответа [1]. В запуске специфического иммунного ответа участвуют провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, фактор некроза опухоли- α , интерферон- γ и др. Противовоспалительные цитокины составляют альтернативную группу: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, TGF [1, 2]. В зависимости от

источника продукции цитокины подразделяются на монокины – продукты моноцитов и макрофагов: ИЛ-1, фактор некроза опухоли- α , интерферон α и β , натуральные киллерные клетки и лимфокины – продукты лимфоцитов ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-9 [3].

В настоящее время установлено, что цитокины могут генерироваться не только клетками иммунной системы [1, 4, 5], но и эпителиальными клетками различной локализации [1], клетками гладкой мускулатуры артерий, некоторыми интерстициальными клетками [6].

Несмотря на различное происхождение, принципы действия обеих разновидностей цитокинов одинаковы – выраженная локальность воздействия преимущественно в очаге поражения органа: при первичной встрече с антигеном цитокины практически не поступают в кровоток и лишь при интенсивном и длительном воспалении, чаще при хронических процессах, обнаруживаются значительные уровни монокинов и лимфокинов как в очаге воспаления, так и в крови [7]. Некоторыми исследователями замечено, что провоспалительные интерлейкины появляются в первую очередь через 1-2 часа от начала стимуляции. Пики выработки противовоспалительных цитокинов определяются в пределах от 24 до 72 часов [3]. Варианты взаимодействия цитокинов чрезвычайно сложны, многообразны и в настоящее время активно изучается их участие в механизмах эндогенной регуляции. Обнаружено повышение уровня ИЛ-6 у женщин при увеличении индекса массы тела, при сахарном диабете, при артериальной гипертензии, у лиц, страдающих алкоголизмом [8]. При высоком коэффициенте соотношения провоспалительных к противовоспалительным ИЛ, в частности ИЛ-8/ИЛ-10, у больных с нестабильной стенокардией увеличивается риск коронарной катастрофы, и более высокий уровень ИЛ-10 необходим, чтобы обеспечить защиту кардиомиоцитов [9].

Существуют разноречивые мнения в отношении участия ИЛ в развитии патологических состояний в почках. Так, Z.I.Niemir отмечает, что при заболеваниях почек наблюдается повышение уровня ИЛ-10, особенно резко выраженное при остром сосудистом повреждении (при микроскопическом полиангиите, сопровождающемся протеинурией) [6]. У больных с нефротическим уровнем протеинурии наблюдается значительное повышение тубулоинтерстициальной экспрессии ИЛ-10 [10,11].

Многими исследователями отмечается положительное влияние назначения ИЛ-10 на функцию почек, при этом увеличивается скорость клубочковой фильтрации (СКФ) у людей [6] и экспериментальных животных [2, 12]. В то же время, ряд исследователей отмечает противоположный эффект провоспалительного цитокина ИЛ-6 [13].

Относительно влияния ИЛ на сосудистый тонус, во многом определяющий СКФ, мнения исследователей разноречивы. Так, в ряде работ отмечается, что ИЛ-6 приводит к индукции производного тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов [14] и может расцениваться как возможный вазоконстриктор. Напротив, ИЛ-10 чаще описывается как вещество, обладающее вазодилатирующими

свойствами. Возможно, это связано с влиянием ИЛ на активность циклооксигеназы-2 и синтез простагландинов, и в частности ПГЕ₂ [15]. При этом ИЛ-10 и ИЛ-6 обладают разнонаправленным действием на активность циклооксигеназы и синтез простагландинов [16].

В связи с вышеизложенным, особенности экспрессии ИЛ и изменения водно-солевого гомеостаза (ВСГ) у лиц с возникновением протеинурии после физической нагрузки (посленагрузочная протеинурия; ПП) представляют большой интерес для науки и практики.

Цель работы: выяснить возможную роль изменений уровней ИЛ-6 и 10 и некоторых показателей ВСГ в возникновении посленагрузочной протеинурии (ПП) у горнорабочих глубоких угольных шахт.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось у 72 рабочих глубокой угольной шахты после предварительного комплексного медицинского осмотра. Содержание электролитов (K⁺, Cl⁻, Na⁺) в крови и моче определяли методом пламенной фотометрии по общепринятой методике. Определение уровня креатинина в крови и в моче проводили по методике Popper. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина, используя формулу Cocroft-Gault [17]. Исследование концентрации ИЛ-6 и 10 в плазме крови проводилось путем иммуноферментного анализа системой ELISA. При этом использовались исследовательские наборы фирмы Амершам: Interleukine-6 [h IL-6] human, ELISA system-code RPN 2754 и Interleukin-10 [h IL-10] human, ELISA system-code RPN 2755. Забор крови проводился до рабочей смены с 7⁰⁰ до 8⁰⁰ и непосредственно после ее окончания – с 14⁰⁰ до 15⁰⁰. Все обследуемые были распределены на группы: I – лица без протеинурии после рабочей смены, II – лица с появлением протеинурии (альбуминурия от 0,1 до 0,2 г/л) после рабочей смены. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, не связанных с подземными работами. Все изучаемые показатели в группе рабочих с ПП сравнивались с показателями контрольной группы и I группы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изученные показатели ВСГ, а также уровни ИЛ в крови представлены в таблице.

Как видно, в контрольной группе после рабочей смены электролиты крови достоверно не изменялись. В моче наблюдалось достоверное повышение уровня K⁺ (UK⁺), Cl⁻ (UCl⁻) и снижение уровня Na⁺ (UNa⁺).

Изменения показателей ВСО и ИЛ-6 и 10 у горнорабочих с постнагрузочной протеинурией ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа (n=15)		I группа (n=41)		II группа (n=11)	
	до работы	после работы	до работы	после работы	до работы	после работы
PK ⁺ , ммоль/л	4,2±0,16	3,94±0,15	4,08±0,05	3,96±0,04	4,1±0,04	3,9±0,04*
PNa ⁺ , ммоль/л	137,8±1,49	138,1±1,87	135,75±0,88	136,4±0,52	130,33±0,89 ^к	128,33±0,28 ^{к*}
PCr, мкмоль/л	65,0±6,61	72,3±4,95	70,98±2,45	75,68±2,64	58,67±3,43 [#]	56,0±1,0 [#]
PCl ⁻ , ммоль/л	94,21±1,92	97,03±1,06	102,54±0,45	100,58±0,11	99,65±0,58 ^к	100,5±0,28 ^к
UK ⁺ , ммоль/л	49,24±7,12	67,01±6,03	28,85±1,98	50,02±2,85	29,0±0,26	51,0±3,04*
UNa ⁺ , ммоль/л	149,0±7,48	122,3±6,15	133,79±4,22	133,05±3,94	126,0±1,88 ^{#*}	112,66±4,18 [#]
UCI ⁺ , ммоль/л	165,6±7,64	190,4±5,83	165,46±9,33	185,20±4,06	165,66±0,15	199,66±6,57*
UCr, ммоль/л	14,04±1,47	12,88±0,98	10,55±0,38	10,69±0,43	7,18±0,66 ^{#*}	7,39±0,76 ^{#*}
СКФ мл/мин.	148,31±12,48	138,21±12,13	185,13±6,89	172,36±6,06	204,19±9,52	193,24±7,94 ^к
ИЛ6, пг/мл	4,53±0,37	5,18±0,99	5,56±0,54	6,63±0,54	4,1±0,64 ^{к*}	4,14±0,69
ИЛ10, пг/мл	12,10±0,78	13,01±0,61	11,6±0,17	12,55±0,31	12,63±0,85 [#]	13,3±1,32*
ИЛ10/ ИЛ6	2,97±0,34	2,26±0,79	2,01±0,01	2,05±0,57	2,9±0,06 ^к	3,58±0,24*

^к - достоверность различий с контрольной группой (p<0,05); [#] - достоверность различий с I группой (p<0,05); * - достоверность различий в группе между уровнем до и после рабочей смены (p<0,05).

В первой группе шахтеров достоверных различий в показателях ВСО и ИЛ после рабочей смены не обнаружено.

Во II группе шахтеров изменения исследуемых показателей были выражены в наибольшей степени. После рабочей смены наблюдалось достоверное снижение PK⁺, PNa⁺ и повышение UK⁺, UCl⁺. Уровень хлора (PCl⁻) и креатинина в крови (PCr) и моче (UCr) в этот период достоверно не менялся. Уровень ИЛ-10 и соотношение ИЛ-10/ИЛ-6 достоверно повышались после рабочей смены.

При сравнении исследуемых показателей у лиц II группы с контрольной обнаружено, что PK⁺ был примерно одинаков, хотя в каждой группе и наблюдалась тенденция к его снижению после рабочей смены. UK⁺ у лиц II группы был достоверно ниже показателей контрольной группы в оба периода исследования. PNa⁺ у шахтеров II группы был достоверно ниже, чем в контрольной как до, так и после рабочей смены. По сравнению с показателями I группы, PNa⁺ до рабочей смены был более низким, а после рабочей смены – различие было достоверным. UNa⁺ до рабочей смены в I и II группах был достоверно ниже уровня контрольной группы. После рабочей смены во II группе наблюдались более низкие показатели UNa⁺ по сравнению с контролем и достоверно более низкие по сравнению с I группой. PCr у рабочих II группы в оба периода исследования не отличался от такового у лиц контрольной группы и был достоверно ниже показателей I группы. UCr до рабочей смены во II группе был самым низким и достоверно отличался от контрольного уровня и показателей в I группе. После рабочей смены UCr был также достоверно ниже, чем в контроле и у лиц I группы. В то же время, у лиц I группы после рабочей смены UCr был также достоверно ниже по сравнению с контрольной группой.

Концентрация хлора в сыворотке крови (PCl⁻) в I и II группах в оба периода исследования была достоверно выше по сравнению с контролем. Уровень UCl⁺ во всех исследуемых группах достоверно не различался. СКФ во всех группах имела тенденцию к снижению после рабочей смены. При сравнении СКФ между группами обнаружили, что наиболее высокий уровень отмечался у шахтеров II группы как до, так и после рабочей смены. При этом статистически достоверные различия определялись между контрольной группой и группами рабочих.

Анализ уровней ИЛ-6, ИЛ-10 и их соотношения (рис. 1) показал, что во всех исследуемых группах наблюдалась тенденция к повышению уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 после рабочей смены. Однако достоверным было только повышение уровня ИЛ-10 в группе рабочих с постнагрузочной протеинурией. В этой же группе наблюдалось и достоверное повышение соотношения ИЛ-10/ИЛ-6 после рабочей смены.

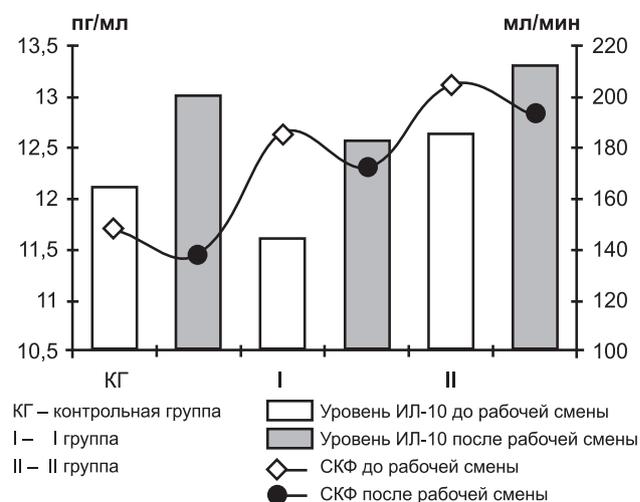


Рис. 1. Уровень ИЛ-10 в крови и СКФ у горнорабочих.

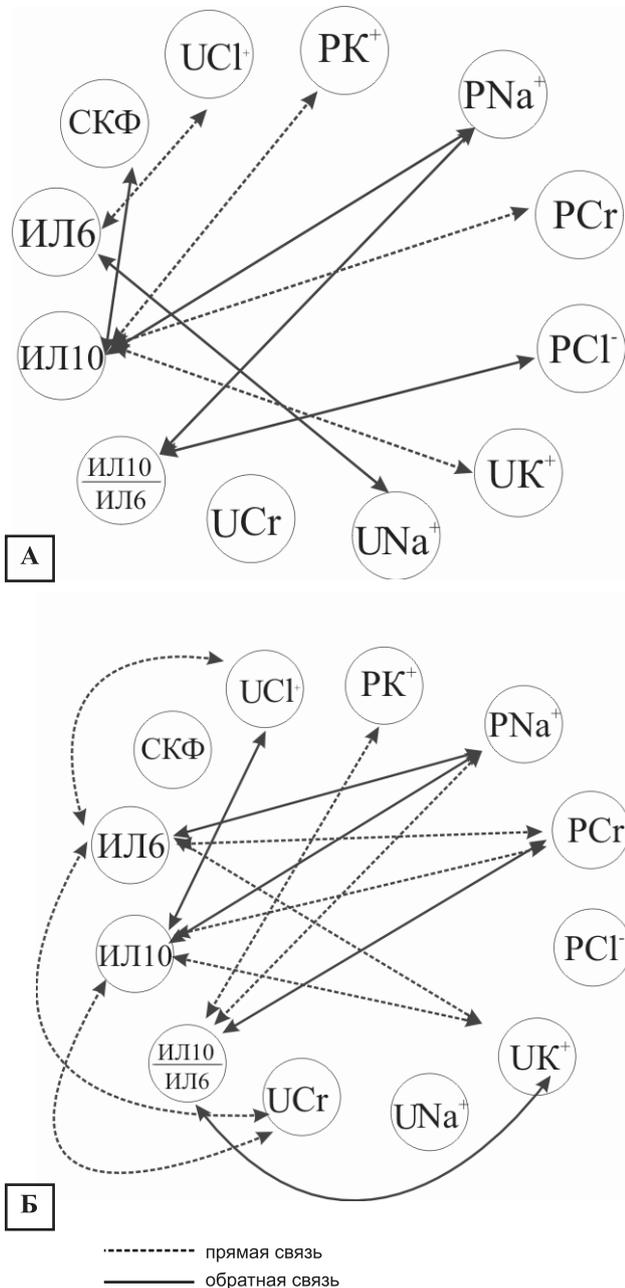


Рис. 2. Коррелятивные связи между изучаемыми показателями во II группе. А – коррелятивные связи до рабочей смены. Б - коррелятивные связи после рабочей смены.

чей смены. При сравнении показателей между группами во II группе до рабочей смены выявлен достоверно более низкий по сравнению с показателями I и контрольной групп уровень ИЛ-6 и достоверно более высокий по сравнению с I группой уровень ИЛ-10.

При анализе коррелятивных связей между ИЛ и показателями ВСО установлено, что у лиц контрольной группы до рабочей смены определялась прямая корреляция между уровнем ИЛ-6 и PNa⁺ ($r=0,526$; $p<0,05$) и обратная корреляция между уровнем ИЛ-6 и UCr ($r=-0,45$; $p<0,05$) и между ИЛ-10 и UK⁺ ($r=-0,539$; $p<0,05$) и ИЛ-10/ИЛ-6 и PNa⁺ ($r=-0,514$; $p<0,05$). После рабочей смены в кон-

трольной группе устойчивых корреляций не обнаружено.

В I группе до работы обнаружена обратная корреляция между ИЛ-6 и UK⁺ ($r=-0,363$; $p<0,05$), после работы наблюдались отрицательные коррелятивные связи между СКФ и PCr ($r=-0,79$; $p<0,001$) и СКФ и PNa⁺ ($r=-0,308$; $p<0,05$).

Во II группе до рабочей смены наблюдалась прямая коррелятивная связь между ИЛ-6 и UNa⁺ ($r=0,61$; $p<0,05$) и ИЛ-10 и PNa⁺ ($r=0,78$; $p<0,05$), и обратная между ИЛ-6 и UCl ($r=-0,61$; $p<0,05$), ИЛ-10 и PCr ($r=-0,67$; $p<0,05$) и ИЛ-10 и UK⁺ ($r=-0,97$; $p<0,001$) (рис.2А). После рабочей смены во второй группе наблюдалась прямая корреляция между ИЛ-6 и PNa⁺ ($r=0,87$; $p<0,001$), обратная корреляция между ИЛ-6 и PCr⁺ ($r=-0,96$; $p<0,001$), ИЛ-6 и UK⁺ ($r=-0,98$; $p<0,001$), ИЛ-6 и UCl ($r=-0,81$; $p<0,05$), ИЛ-6 и UCr ($r=-0,74$; $p<0,05$). Между уровнем ИЛ-10 и PNa⁺ ($r=0,85$; $p<0,001$) наблюдалась прямая корреляция, обратная выявлена между ИЛ-10 и PCr⁺ ($r=-0,86$; $p<0,001$), ($r=-0,88$; $p<0,001$), UK⁺ ($r=-0,91$; $p<0,001$) и UCl ($r=-0,93$; $p<0,001$) (рис.2Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, коррелятивный анализ показал наличие взаимосвязи между изучаемыми показателями. При этом обращает на себя внимание то, что у лиц с ПП до рабочей смены определялось значительно большее число взаимосвязей между уровнями ИЛ и показателями ВСО (8), причем они носили иной характер, чем в контрольной и I группах. После рабочей смены у лиц с ПП число корреляций резко возрастало (до 14), тогда как у рабочих без изменений в моче устойчивых корреляций не было выявлено вообще. Само по себе усиление взаимодействия между различными компонентами ВСО и экспрессией ИЛ у лиц с ПП свидетельствует о значительных усилиях организма, направленных на поддержание гомеостаза.

Следовательно, у рабочих с ПП отмечаются выраженные отличия взаимодействия ВСО и ИЛ, возможно, способствующие появлению ПП.

Установленные до нагрузки различия в уровнях показателей ВСО и ИЛ между лицами с ПП и группами сравнения могут свидетельствовать о наличии хронического процесса в почках, возможно, приводящего к появлению протеинурии.

Наличие у лиц с ПП исходных и стимулированных изменений ИЛ в крови позволяет, с одной стороны, предположить иммунный характер ПП [3, 17], а с другой стороны – вазоактивное влияние ИЛ [15, 16]. О влиянии ИЛ-10 на сосудистый тонус может опосредованно свидетельствовать изменение СКФ [6] (см. рис. 1). Воспалительный характер процес-

сов, происходящих в организме рабочих с ПП, подтверждается увеличением у них соотношения ИЛ-10/ИЛ-6 [13]. В то же время, эти показатели могут свидетельствовать о значительном вазоактивном влиянии [2, 6, 12], которое может приводить к повреждению сосудов [6].

Однако у рабочих с ПП наиболее вероятно предположить наличие воспалительного процесса (возможно хронического, возможно иммуноопосредованного), приводящего к изменению тонуса сосудов клубочка, изменениям СКФ и ВСГ в целом, а также, возможно, и нарушениям проницаемости сосудов. При этом вероятна и обратная взаимосвяз явлений, когда выраженные изменения ВСГ, возникающие у шахтеров при выполнении тяжелых физических нагрузок в условиях гипертермии, приводят к изменениям уровней интерлейкинов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, более определенный ответ на вопросы, возникшие в ходе нашего исследования, может дать эксперимент и последующее морфологическое изучение изменений в почках.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Арефьева НА, Азнабаева ЛФ, Коваленко А.Л. и др. Продукция цитокинов у больных риносинуситом при лечении циклофероном. *Лечащий врач* 2000; 4: 45-49
2. Bermudez EA, Rifai N, Buring J. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2002; 22:1668
3. Anguiera J, Miranda-Guardiola F, Bosch X. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J* 2000; 144(5): 811-817
4. Яковлева НВ. Особенности респираторных вирусных инфекций и клеточного иммунитета при острой и хронической

бронхолегочной патологии. Автореф.дис. ... доктора мед.наук. СПб 1995

5. Kitching AR, Tipping PG, Huang XR et al. Interleukin-4 and interleukin-10 attenuate established crescentic glomerulonephritis in mice. *Kidney Int* 1997; 52 (1):52-9
6. Niemir ZI, Ondracek M, Dworacki G et al. In situ upregulation of IL-10 reflects the activity of human glomerulonephritides. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (1):80-92
7. Tullus K. et al. Soluble receptors to tumor necrosis factor and interleukin-6 in urine during acute pyelonephritis. *Acta Paediatr* 1997; 86; 1198-1202
8. Fournier A, Achard J. Mnemotechnical note on the use of Cockcroft creatinine clearance formula for the validation of a 24-h urine collection. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (10): 1677-1678
9. Berger S, Ballo H, Stutte HJ. Immune complex-induced interleukin-6, interleukin-10 and prostaglandin secretion by human monocytes: a network of pro- and anti-inflammatory cytokines dependent on the antigen: antibody ratio. *Eur J Immunol* 1996; 26(6):1297-301
10. Jacobson SH, Lu Y, Brauner A. Soluble interleukin-6 receptor, interleukin-10 and granulocyte colony-stimulating factor in acute pyelonephritis: relationship to markers of bacterial virulence and renal function. *Nephron* 1998; 80 (4): 401
11. Rovin B. Chemokines as therapeutic targets in renal inflammation. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(4): 761-767
12. Drazan KE, Wu L, Bullington D, Shaked A. Viral IL-10 gene therapy inhibits TNF-a and IL-1b, not IL-6, in the newborn endotoxemic mouse. *J Pediatr Surg* 1996; 31 (3): 411-414
13. Yu CL, Sun KH, Tsai CY et al. Anti-dsDNA antibody up-regulates interleukin 6, but not cyclooxygenase, gene expression in glomerular mesangial cells: a marker of immune-mediated renal damage? *Inflamm Res* 2001; 50 (1):12-8
14. Klein B. Update of gp130 cytokines in multiple myeloma. *Curr Opin Haematol* 1998; 5: 186-91
15. Chadban SJ, Tesch GH, Lan HY et al. Effect of interleukin-10 treatment on crescentic glomerulonephritis in rats. *Kidney Int* 1997; 51(6):1809-17
16. Williams JA, Pontzer CH, Shacter E. Regulation of macrophage interleukin-6 (IL-6) and IL-10 expression by prostaglandin E2: the role of p38 mitogen-activated protein kinase. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20(3):291-8
17. Кашкин КП. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность. *Клин лаб диагностика* 1998; 11:21-32

Поступила в редакцию 11.08.2003 г.

© Т.В.Абрамова, Е.Г.Рыбакина, И.Г.Каюков, И.И.Трофименко, 2003
УДК 616.611-002:[54-128.4:616.155.34+611.84/.88]

Т.В. Абрамова, Е.Г. Рыбакина, И.Г. Каюков, И.И. Трофименко

КОЛИЧЕСТВО КАТИОННЫХ БЕЛКОВ НЕЙТРОФИЛОВ И ЭКСПРЕССИЯ НА ИХ МЕМБРАНЕ ЭРИТРОЦИТАРНЫХ, КОМПЛЕМЕНТАРНЫХ И Fcγ-РЕЦЕПТОРОВ ПРИ МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ 1 ТИПА

T.V. Abramova, E.G. Rybakina, I.G. Kayukov, I.I. Trofimenko

THE AMOUNT OF CATIONIC PROTEINS OF NEUTROPHILS AND EXPRESSION ON THEIR MEMBRANE OF ERYTHROCYTE, COMPLEMENT AND Fcγ-RECEPTORS IN TYPE I MEMBRANOUS-PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

Отдел патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН, Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить степень корреляции количественных и функциональных показателей активности нейтрофильных гранулоцитов с функциональным состоянием почек и биохимическим составом крови при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите 1 типа (МПГН 1 т) у человека. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на 20 больных МПГН 1 т. Содержание катионных белков нейтрофилов изучали с помощью лизосомально-катионного теста (ЛКТ). Экспрессию эритроцитарных, комплементарных и Fcγ-рецепторов на мембране нейтрофилов исследовали методом розеткообразования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Величина цитохимического показателя ЛКТ связана положительной корреляцией с уровнем лейкоцитурии и отрицательной - со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) и суточной протеинурией. Интенсивность экспрессии E-рецептора на мембранах НГ коррелятивно связана с концентрацией сывороточного креатинина. Активность экспрессии C3b-рецептора на мембране НГ коррелятивно связана с изменениями СКФ. Функциональные изменения НГ коррелируют с СКФ, интенсивностью лейкоцитурии и концентрацией сывороточного креатинина, зафиксированных спустя 0,5 – 2 мес. после исследования НГ. По-видимому, изменения СКФ, уровня лейкоцитурии и концентрации сывороточного креатинина были отсрочены во времени, исследовали изменения активности НГ периферической крови, а не инфильтрата почечной ткани, в которой развивается патологическая реакция. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Представленные в работе данные дают возможность предположить участие нейтрофильных гранулоцитов в механизмах повреждения почечной ткани при МПГН 1 т. Обнаружение сочетанных изменений активности экспрессии E-рецепторов на НГ и величин цитохимического показателя ЛКТ может служить прогностическим признаком при данной форме заболевания, свидетельствуя о возможном последующем ухудшении функции почек.

Ключевые слова: МПГН 1 т, нейтрофил, катионные белки, E-рецептор, C3b-рецептор.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the degree of correlation of quantitative and functional indices of neutrophil granulocytes (NG) with the functional state of kidneys and biochemical composition of blood in I type membranous-proliferative glomerulonephritis (MPGN) in man. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation was performed in 20 I type MPGN patients. The content of cationic protein neutrophils was studied by the lysosomal-cationic test (LCT). Expression of erythrocyte, complement and Fcγ-receptors on the neutrophil membrane was studied by the rosette-formation method. **RESULTS.** The value of the cytochemical LCT index positively correlates with the level of leukocyturia and negatively - with the glomerular filtration rate (GFR) and circadian proteinuria. Intensity of the E-receptor expression on NG membranes has a correlative association with the concentration of serum creatinine. C3b-receptor expression activity on the NG membrane is correlative associated with the changes in GFR. The functional changes in NG correlate with GFR, intensity of leukocyturia and concentration of serum creatinine revealed 0.5-2 months after the investigation of NG. The changes of GFR, levels of leukocyturia and concentration of serum creatinine appeared to be delayed in time, since the changes of NG activity in peripheral blood were investigated rather than renal tissue infiltrate where the pathological reaction developed. **CONCLUSION.** The data presented allow a suggestion of the participation of NG in the mechanisms of lesions of the renal tissue in patients with I type MPGN. The revealed combined changes of activity of E-receptor expression on NG and the values of the cytochemical LCT index can be considered a prognostic sign in this disease warning about the following aggravation of renal functions.

Key words: I type membranous-proliferative glomerulonephritis, neutrophil, cationic proteins, E-receptor, C3b-receptor.

ВВЕДЕНИЕ

Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит 1 типа (МПГН 1т.) – самый распространенный в группе заболеваний, исторически

объединенных общим названием «Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит». Морфологическая картина данного заболевания характеризуется мезангиальной и эндокапиллярной

пролиферацией, удвоением контура базальных мембран и субэндотелиальными электронно-плотными депозитами. Известно, что нарушения системы комплемента особенно тесно связаны с патогенезом этой формы хронического гломерулонефрита, так как течение МПГН 1 т. сопровождается гипокомплементемией и значительными отложениями С3с-депозитов вдоль стенок периферических капилляров клубочков [1,2].

Отложения компонентов комплемента в составе иммунных комплексов в почечной ткани привлекают в ткань нейтрофильные гранулоциты (НГ). На экспериментальной модели иммунокомплексного гломерулонефрита было показано, что миграция НГ в почечную ткань является комплементзависимой, в отличие от перемещения мононуклеаров. Возможна существенная роль молекул адгезии в этом процессе, таких как α M- β 2 и α 11b- β 3. Предполагают, что роль этих интегринов в активации миграции НГ в ткань значительнее, чем Р-селектинов [3]. Nyang X.R. и соавт.[4] выявили, что снижение внутриклубочковой активации комплемента уменьшает приток НГ в почечную ткань, но не изменяет приток Т-лимфоцитов в ткань почки при экспериментальном анти-GBM гломерулонефрите. Эти авторы обратили внимание на то, что снижение нейтрофильной инфильтрации приводит соответственно и к снижению протеинурии при моделировании этой формы экспериментального гломерулонефрита. На экспериментальной модели анти-GBM гломерулонефрита, вызванного у С3- и С4-дефицитных мышей, было показано, что в привлечении НГ в клубочек особую роль играют отложения С3-компонента комплемента, но не С4. Гломерулярные повреждения и клинические проявления анти-GBN гломерулонефрита, вызванные НГ, были более выражены у С4-дефицитных мышей [5]. В современной литературе имеются данные об особой роли НГ в удалении из почечной ткани именно субэндотелиальных комплексов [6]. Обильные субэндотелиальные отложения иммунных комплексов при МПГН 1 т. дают основание предполагать возможность функциональных нарушений нейтрофильных гранулоцитов у этой категории больных.

В то же время, реализуя защитную функцию и очищая ткань от иммунных комплексов, НГ могут поражать инфильтруемую ткань, так как в нейтрофильных гранулах содержатся различные гидролитические ферменты и антимикробные полипептиды, которые могут вызывать повреждение стенки сосудов и другие ткани. Например, катионные белки (КБ), выделяемые из лизосомальных гранул НГ, повышают проницаемость стенки сосудов *in vivo*. Протеазы НГ, являясь

медиаторами тканевой деструкции, могут разрушать важные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (эластины, протеогликаны и гликопротеины) [7]. Ферменты нейтрофильных гранул могут разрушать и различные ключевые протеины плазмы крови (иммуноглобулины, белки комплемента, факторы свертывания крови)[8,9]. Активность протеаз регулируется большим количеством антипротеаз, содержащихся в плазме крови и интерстициальной жидкости [10]. В патогенезе повреждения почечной ткани участвуют и фосфолипазные продукты НГ [11,12].

Таким образом, при МПГН 1 т. нейтрофилы могут участвовать в развитии заболевания. Следует подчеркнуть, что в начальный период обострения при пролиферативных формах хронического гломерулонефрита в почечную ткань первыми привлекаются именно нейтрофилы, а затем лимфоциты, моноциты и тромбоциты [13].

Однако роль НГ при МПГН 1 т. до сих пор остается недостаточно ясной.

Цель настоящей работы заключается в изучении возможных корреляций количественных и функциональных показателей нейтрофильно-гранулоцитарных клеток при МПГН 1 т. у человека с функциональным состоянием почек и биохимическим составом крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на группе больных МПГН 1 т., состоящей из 20 человек. Все пациенты проходили обследование и лечение в нефрологических отделениях №1 и №2 клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. У всех обследованных больных функция почек была сохранена. Обследование проводилось до начала патогенетической терапии. Всем пациентам для установления диагноза была проведена прижизненная нефробиопсия. Морфологическое исследование ткани нефробиоптата выполняли с помощью световой, электронной и иммунофлюоресцентной микроскопий. Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптата было проведено в лаборатории клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. Анализ срезов ткани почки на световом уровне выполнила с.н.с. И.К. Клемина. Электронно-микроскопическое изучение ткани почки провела с.н.с. В.А.Титова. Изучение НГ было осуществлено на базе Отдела общей патологии и патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной медицины РАМН. Забор крови для исследования НГ производили из локтевой вены в стандартных условиях (утром, натощак). Суммар-

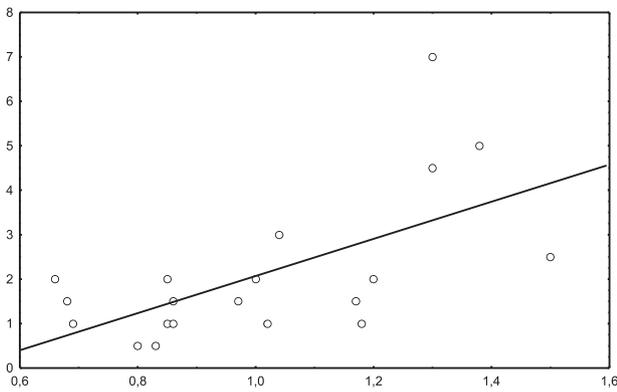


Рис. 1. Корреляционная зависимость между показателями ЛКТ (ось абсцисс) и уровнем лейкоцитурии (ось ординат) через месяц после исследования ЛКТ ($r=0,621$ $p=0,003$).

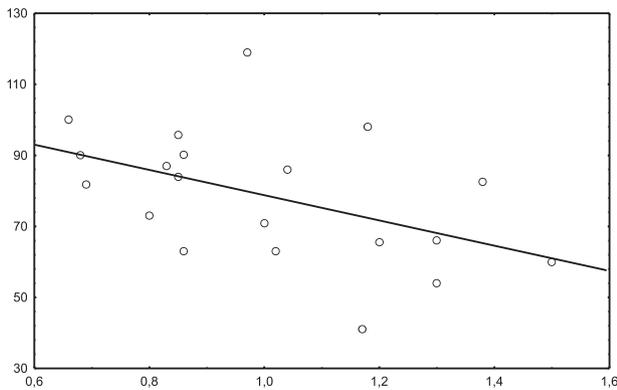


Рис. 2. Корреляционная зависимость между содержанием катионных белков в НГ (ось абсцисс) и уровнем СКФ (мл/мин) (ось ординат) спустя два месяца после исследования ЛКТ НГ.

ное содержание катионных белков в НГ периферической крови определяли по методу В.Е.Пигаревского лизосомально-катионным тестом (ЛКТ) [14] с последующим вычислением цитохимического показателя. Изучение экспрессии рецепторов на мембране НГ проводили методом розеткообразования. НГ выделяли из гепаринизированной периферической крови в желатиновом градиенте. Для определения уровня экспрессии рецепторов к эритроцитам барана (Е) на мембране НГ использовали бараньи эритроциты, сохранявшиеся в консерванте Олсвера при $t = 4^{\circ}\text{C}$ до 10 дней, после трехкратного отмывания 0,9% NaCl и разведенных средой 199 до 0,5% концентрации. Для определения комплементарных (С3b) рецепторов на мембране НГ использовали метод розеткообразования с эритроцитами барана, сенсibilизированными антителами в присутствии мышинового комплемента. В качестве гемолитической сыворотки использовали сыворотку кроликов, иммунизированных эритроцитами барана [15]. Для выявления Fc γ -рецепторов на мембране НГ использовали человеческие эритроциты резус-отрицательной АВ (4) группы крови, фиксированные в 6% растворе формалина и обработанные IgG-антитела-

ми [16]. Подсчитывали процент клеток, образующих розетки, по отношению к общему количеству лейкоцитов.

Наряду с изучением НГ у обследованных пациентов проводили клинические исследования: общий анализ мочи, с определением уровня эритроцитурии и протеинурии. У больных определяли суточную экскрецию белка с мочой (суточная протеинурия – СП). В целях определения функций почек исследовали скорость клубочковой фильтрации (СКФ), которую оценивали по клиренсу эндогенного креатинина. В сыворотке крови измеряли концентрацию общего белка (ОБС), альбумина, мочевины и холестерина. Клинические исследования повторяли через 2 недели, 1 мес. и 2 мес. после исследования НГ.

При статистической обработке данных вычисляли коэффициенты линейной корреляции Пирсона (r) и непараметрические коэффициенты Спирмена (R). Вычисляли средние значения и их стандартные ошибки. Для сравнения средних использовали t -критерий Стьюдента. За достоверные принимались значения, при которых $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения цитохимического показателя ЛКТ у пациентов с МППН 1 т. были ниже нормы и не коррелировали с уровнем лейкоцитурии, зафиксированной в день исследования НГ. Но через месяц после изучения НГ определялась прямая корреляция величины ЛКТ с количеством лейкоцитов в моче (рис.1).

Обнаружена отрицательная корреляционная зависимость между цитохимическим показателем ЛКТ и скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по эндогенному креатинину ($r=-0,473$, $p=0,035$) и зафиксированной спустя два месяца после исследования ЛКТ (рис.2). На графике видно, что при исходных показателях ЛКТ ниже 1,00 через два месяца после определения ЛКТ уровень СКФ у пациентов выше, чем у пациентов, исходная величина ЛКТ-теста которых более 1,00, то есть именно у последних наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации. Для подтверждения правильности этого наблюдения пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с цитохимическим показателем ЛКТ менее 1,00 ($n=10$); 2-я – с цитохимическим показателем более 1,00 ($n=10$). В каждой группе были вычислены средние уровни СКФ на день исследования нейтрофильных гранулоцитов и спустя два месяца после изучения функции НГ. Различий уровня СКФ в день исследования у пациентов обеих групп не было выявлено. Но спустя два месяца констати-

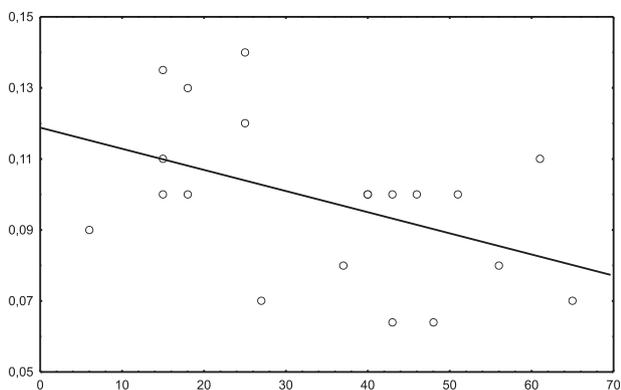


Рис. 3. Взаимосвязь уровня экспрессии E-рецепторов, % (ось абсцисс) на мембране НГ и концентрацией креатинина в сыворотке крови, ммоль/л (ось ординат) оцененной через два месяца после исследования НГ ($r=-0,457$ $p=0,043$).

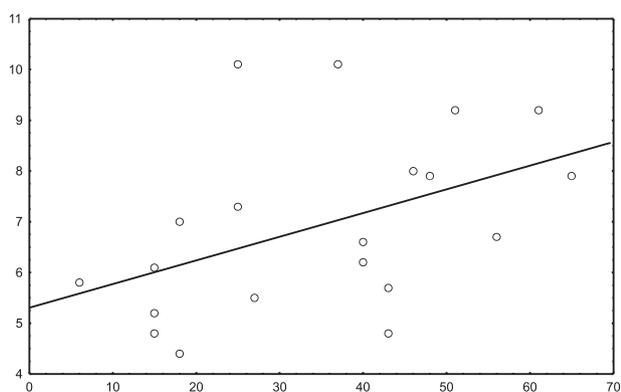


Рис. 4. Корреляционная зависимость уровня экспрессии E-рецепторов на мембране НГ (%) (ось абсцисс) и концентрации мочевины в сыворотке крови (ось ординат) ($r=0,4586$ $p=0,042$).

рованы достоверные различия у пациентов 1-й и 2-й групп (табл.1).

Выявлена отрицательная непараметрическая зависимость между содержанием КБ в НГ и уровнем суточной протеинурии, измеренной через два месяца после исследования НГ ($R=-0,468$; $p=0,037$).

Среднее значение относительного количества НГ периферической крови, способного образовывать розетки с эритроцитами барана, у больных МПГН 1 типа было в пределах нормы. Этот показатель связан отрицательной зависимостью с уровнем сывороточного креатинина, определенным спустя два месяца после исследования НГ (рис.3).

Из представленного графика видно, что по уровню экспрессии на мембране НГ эритроцитарных рецепторов пациентов с МПГН 1 т. можно разделить также на две группы. Первая – пациенты, у которых в периферическом русле менее 26% НГ, экспрессирующих E-рецепторы, и вторая – пациенты, в

периферической крови которых содержатся более 26% НГ, экспрессирующих E-рецепторы. В табл. 2 представлены данные, демонстрирующие, что у пациентов второй группы концентрация креатинина в сыворотке не изменяется в течение этих двух месяцев, а у пациентов первой группы через два месяца после исследования НГ уровень сывороточного креатинина повышается. Однако, средние значения уровня сывороточного креатинина на момент исследования у пациентов обеих групп не различались (см. табл. 2).

На рис. 4 представлена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем экспрессии E-рецептора на мембране НГ и концентрацией мочевины в сыворотке крови, которая была выявлена в день исследования НГ.

Интенсивность экспрессии C3b-рецепторов на мембране НГ коррелирует со скоростью клубочковой фильтрации, оцененной по клиренсу эндогенного креатинина, измеренной спустя две недели после исследования НГ ($R=0,587$; $p=0,065$).

Корреляционные зависимости между относительным содержанием НГ, несущих на своих мембранах Fcγ-рецепторы, и исследованными нами клиническими и функциональными показателями не выявлены.

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерпретация полученных данных весьма затруднительна, так как в литературе практически отсутствуют работы, посвященные исследованию роли НГ в патогенезе МПГН 1 т.

Прямая корреляционная связь величин цитохимического показателя ЛКТ с количеством лейкоцитов в моче, возможно, отражает свойства катионных белков увеличивать сосудистую проницаемость, которая приводит к усилению проникновения лейкоцитов через стенку клубочкового капилляра в просвет мочевого пространства [7]. Появление корреляции между величиной ЛКТ и уровнем скорости клубочковой фильтрации, вероятно, связано с повреждающим воздействием катионных белков на сосудистую стенку [17,18].

Таблица 1

Средний уровень СКФ ($\bar{X} \pm m$) у больных МПГН 1 типа при различных величинах цитохимического показателя ЛКТ

СКФ, мл/мин	Величина цитохимического коэффициента ЛКТ у больных МПГН 1 типа		Уровень достоверности
	менее 1,00 (n=10)	более 1,00 (n=10)	
В день определения ЛКТ	85,64 ± 9,04	75,02 ± 5,38	$p > 0,05$
Через два месяца после определения ЛКТ	88,37 ± 4,8	68,64 ± 5,21	$p < 0,002$

Таблица 2 ходит быстрое увеличение числа молекул рецептора на плазматической мембране. Этот процесс приводит к выходу содержимого матрикса нейтрофильных гранул. Возможно, эти механизмы и обусловили появ-

Концентрация креатинина в сыворотке крови ($\bar{X} \pm m$) у пациентов с МПГН 1 типа при различной интенсивности экспрессии E-рецепторов на мембране НГ

Концентрация креатинина в сыворотке крови, ммоль/л	Интенсивность экспрессии E-рецепторов на мембране нейтрофильных гранулоцитов у больных МПГН 1 типа		Уровень достоверности
	менее 26% (n=8)	более 26% (n=12)	
В день определения интенсивности экспрессии E-рецептора на мембране НГ Через два месяца после определения интенсивности экспрессии E-рецептора на мембране НГ	0,108 ± 0,004	0,094 ± 0,007	p > 0,05 p < 0,01
	0,116 ± 0,007	0,086 ± 0,005	

Объяснения феномена спонтанного розеткообразования НГ человека с эритроцитами барана в литературе не представлено. Функции рецептора, присоединяющего эритроциты барана к мембране НГ, не известны. Достоверная положительная корреляция между показателями интенсивности экспрессии E-рецептора и концентрацией мочевины в сыворотке крови, измеренными в один и тот же день, могут свидетельствовать о прямой или опосредованной активации НГ мочевиной. Снижение экспрессии E-рецептора на мембране НГ может служить прогностическим признаком ухудшения функции почек, поскольку у больных МПГН 1 т. с низкой экспрессией этого рецептора через два месяца после обнаружения этого феномена отмечается повышение уровня сывороточного креатинина.

Интенсивность экспрессии C3b-рецептора коррелирует с изменением скорости клубочковой фильтрации, измеренной через две недели после исследования НГ. Считается, что C3b-рецептор или Mac-1 относится к подклассу интегринов и характеризует степень активности НГ в реакции с эндотелиальными клетками кровеносных сосудов, в результате которой открывается доступ клеткам иммунной системы в паравазальное пространство, что и является одним из механизмов, инициирующих формирования в ткани почки инфильтрата, содержащего полиморфноядерные и мононуклеарные клетки. Показано, что лейкоцитарный инфильтрат при МПГН 1 т. формируется за счет Mac-1 – комплементарного взаимодействия и лейкоциты, инфильтрирующие почечную ткань, положительны по CD15, то есть являются нейтрофилами [19]. Как было отмечено выше, скорость клубочковой фильтрации корреляционно связана и с содержанием катионных белков в НГ. Катионные белки содержатся в нейтрофильных гранулах. В составе мембран этих гранул находятся C3b-рецепторы, что делает их недоступными для взаимодействия с экстрацеллюлярными лигандами [20]. Однако при инкубации с хемотаксическими пептидами проис-

ходит обратная зависимость скорости клубочковой фильтрации с уровнем экспрессии C3b-рецепторов на мембране НГ и содержанием КБ в НГ.

Функциональные изменения НГ коррелируют с СКФ, лейкоцитурией и уровнем сывороточного креатинина, зафиксированных спустя 0,5 – 2 мес. после исследования НГ. По-видимому, поскольку исследовали НГ периферической крови, а не инфильтрата почечной ткани, в которой развивается патологическая реакция, то изменения СКФ, уровня лейкоцитурии и концентрации сывороточного креатинина были отсрочены во времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в работе данные дают возможность предположить участие нейтрофильных гранулоцитов в механизмах повреждения почечной ткани при МПГН 1 т. Обнаружение сочетанных изменений уровня экспрессии E-рецепторов на НГ и цитохимического показателя ЛКТ может служить прогностическим признаком при данной форме заболевания, свидетельствуя о возможном ухудшении функции почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cameron JS, Turner DR, Heaton J et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175-192
2. Peters DK, Martin A, Weinstein A et al. Complement studies in membranoproliferative glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol* 1972; 11: 311-320
3. Lefkowitz JB. Leukocyte migration in immune complex glomerulonephritis: role of adhesion receptors. *Kidney Inter* 1997; 51(5): 1469-1475
4. Huang XR, Holdsworth S.R., Tipping P.G. Th2 responses induce humorally mediated injury in experimental anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8 (7):1101-1108
5. Sheerin NS, Springall T, Carrol MC et al. Protection against anti-glomerular basement membrane (GBM) – mediated nephritis in C3- and C4-deficient mice. *Clin Exp Immunol* 1997; 3: 403-409
6. Fujigaki Y, Nagase M, Kojima K et al. Glomerular handling of immune complex in the acute phase of active in situ immune

complex glomerulonephritis employing cationized ferritin in rats. Ultrastructural localization of immune complex, complements and inflammatory cells. *Virchow's Archiv* 1997; 431(1): 53-61

7. Matzner Y., Bar N.M., Yahalom J et al. Degradation of heparan sulfate in the subendothelial extracellular matrix by a readily released heparanase from human neutrophils: Possible role in invasion through basement membranes. *J Clin Invest* 1985; 76:1306-1313

8. Janoff A. Neutrophil proteases in inflammation. *Ann Rev Medicine* 1972; 23:177- 190

9. Janoff A. Elastase in tissue injury. *Ann Rev Medicine* 1985; 36: 207-216

10. Travis J, Savesen GS. Human plasma proteinase inhibitors. *Ann Rev Biochem* 1983; 52: 655 – 709

11. McIntyre TM, Zimmerman GA, Prescott SM. Leukotrienes C4 and D4 stimulate human endothelial cells to synthesize platelet-activating factor and bind neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 2204 – 2208

12. Yared A, Albrightson WC, Griswold D et al. Functional significance of leukotriene B4 in normal and glomerulonephritic kidneys. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 45-56

13. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1996; 6: 5-11

14. Пигаревский ВЕ. Лизосомально-катионный тест. В:

Пигаревский ВЕ, ред. *Клиническая морфология нейтрофильных гранулоцитов*. Л.; 1988: 87-102

15. Петрова ИВ, Шкурко ВИ, Арапова ОЮ, Васильева ЛП. *Определение розеткообразующих клеток, комплемента и комплементфиксирующих антител в клинике аутоиммунных и иммунодефицитных заболеваний. Методические рекомендации*. НИИ травматологии и искусственных органов МЗ СССР. М., 1980

16. Новиков ДН. *Справочник по клинической иммунологии и аллергологии*. Беларусь Минск; 1987

17. Harlan JM. Neutrophil-mediated vascular injury. *Acta Med Scand Suppl* 1987; 751: 123-129

18. Lehrer RL, Lichtenstein AK, Ganz T. Defensins: Antimicrobial and cytotoxic peptides of mammalian cells. *Annu Rev Immunol* 1993; 11:105-128

19. Soma J, Saito T, Ootaka T et al. Differences in glomerular leukocyte infiltration between IgA nephropathy and membranoproliferative glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 608-616

20. Bainton DF. Developmental biology of neutrophils and eosinophils. In: Gallin JI, Snyderman R, ed. *Inflammation: basic principles and clinical correlates, 3 rd*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia: 1999; 13-34

Поступила в редакцию 12.09.2003 г.

© И.В.Мухин, 2003
УДК 616.611-002.78-08

И.В. Мухин

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ЛОВАСТАТИНА ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

I.V. Mukhin

HYPOLIPIDEMIC EFFECT OF LOVASTATIN IN GOUTY GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра терапии Донецкого государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – оценить результаты влияния патогенетической терапии подагрического иммунокомплексного гломерулонефрита, а также монотерапии ловастатином и их комбинации на состояние липидного обмена. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 73 больных с подагрическим гломерулонефритом. 63 человека получали традиционное лечение, 5 - монотерапию ловастатином, 5 - традиционное лечение в сочетании с ловастатином. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Патогенетическая терапия не оказывала полноценного влияния на состояние липидного спектра сыворотки крови больных. Монотерапия ловастатином не снижала уровень общего холестерина, хотя достаточно эффективно уменьшала концентрацию триглицеридов и липопротеидов низкой и очень низкой плотности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Для полноценного гиполипидемического лечения и адекватного торможения дальнейшего прогрессирования гломерулонефрита оптимальным является комбинация патогенетического лечения с ловастатином.

Ключевые слова: подагрический гломерулонефрит, гиперлипидемия, гиполипидемическая терапия, ловастатин.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to assess results of the influence of pathogenetic therapy of gouty immune complex glomerulonephritis as well as monotherapy with lovastatin and their combination on the state of lipid metabolism. **PATIENTS AND METHODS.** 73 patients with gouty glomerulonephritis were examined, 63 of them were treated by traditional methods, 5 - received monotherapy with lovastatin, 5 - traditional treatment in combination with lovastatin. **RESULTS.** The pathogenetic therapy failed to have valuable effect on the state of blood serum lipid spectrum. Monotherapy with lovastatin failed to decrease the total cholesterol level, although it effectively reduced the concentration of triglycerides and low and very low density lipoproteins. **CONCLUSION.** A combination of the pathogenetic treatment with lovastatin was found to result in optimally valuable hypolipidemic treatment and adequate inhibition of further progress of glomerulonephritis.

Key words: gouty glomerulonephritis, hyperlipidemia, hypolipidemic therapy, lovastatin.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость подагрой за последнее десятилетие неуклонно увеличивается. В странах Западной Европы и США ею болеют около 2% взрослого населения, а среди мужчин старше 55 лет – более 6% [1-4]. Различные типы подагрической нефропатии диагностируются у 23-100% больных подагрой, в том числе уже в дебюте заболевания [4, 5].

При первичной подагре без поражения почек нарушения липидного обмена встречаются у 40-100% больных, при этом преобладают 2б и 4 типы гиперлипидемии, значительно реже – 2а, а триглицеридемия при этом коррелирует со степенью тяжести заболевания [4]. Подагрический иммунокомплексный гломерулонефрит встречается в среднем у 10-18% больных подагрической нефропатией, и в ряде случаев протекает с нефротическим синдромом (6,8%) [4]. При его развитии основными биохимическими маркерами гиперли-

пидемии являются гиперхолестеринемия и резко выраженная гипертриглицеридемия, а на стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) еще и увеличение продукции, и снижение деградации липопротеидов низкой плотности [1, 4].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке гиполипидемического эффекта ловастатина при подагрическом гломерулонефрите.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 73 больных (64 мужчин и 9 женщин) подагрическим гломерулонефритом, наличие которого было подтверждено в 21 случае при помощи прижизненного морфологического исследования почечной ткани. У 18 (85,7%) больных посредством световой микроскопии был установлен мезангиопролиферативный вариант гломерулонефрита, а у 3 (14,3%) – мезангиокапиллярный. У 20 (27,4%) больных гломерулонефрит протекал с нефротическим синдромом.

Больные были распределены на 3 группы. В 1-ю включены 63 пациента, получающие традиционное патогенетическое лечение подагрического гломерулонефрита (аллопуринол в средней суточной дозе 300-500 мг), у больных с нефротическим синдромом – иммунодепрессанты (азатиоприн или 6-меркаптопурин). При артериальной гипертензии назначали гипотензивные средства (препараты центрального действия, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента), при выраженном отеком синдроме – диуретики в средних терапевтических дозах коротким курсом с учетом их гиперлипидемического и гиперурикемического свойств). При обострении суставного синдрома – местно аппликации 25% раствора димексида с нестероидными противовоспалительными средствами или нестероидные противовоспалительные препараты перорально (диклофенак натрия, мелоксикам, нимесулид).

Во вторую группу включены 5 больных, получавших монотерапию ловастатином, а в 3-ю – 5 пациентов, которым проводилась комбинированная терапия традиционными средствами (как в 1-й группе), но в сочетании с ловастатином. Первая и вторая группы отличались между собой по полу ($\chi^2=4,52$, $p<0,05$). Группы больных не отличались между собой по возрасту, наличию нефротического синдрома и функциональному состоянию почек. Длительность заболевания в группах статистически не различалась и составила: в 1-й группе – $13,7\pm 0,2$ года, во второй – $13,9\pm 0,1$ года, в третьей – $13,6\pm 0,2$ года.

Отбор для исследования проводили согласно выработанным критериям. Критерии включения в исследование: наличие морфологических признаков гломерулонефрита, наличие мочевого синдрома (протеинурия не менее 0,5 г в сутки), наличие нефротического синдрома, преобладание в осадке мочи гломерулярных (измененных) эритроцитов. Критерии исключения из исследования: лейкоцитурия, уrolитиазный тип подагрической нефропатии, острая мочекишечная блокада в анамнезе и статусе, наличие первичной патологии почек (мочекаменная болезнь, инфекции мочевыводящих путей, врожденные аномалии мочевыводящей системы и почек), почечная недостаточность, тяжелые заболевания печени, сопровождающиеся гиперферментемией, возраст больных старше 70 лет.

Использование ловастатином для лечения данной категории больных было мотивировано его доказанной эффективностью при наиболее часто встречающихся при подагрическом нефрите IIa

и IIb типах гиперлипидемии, а также способностью влиять на содержание большинства атерогенных фракций, к которым относятся – липопротеиды низкой и очень низкой плотности, гиперхолестеринемию и гипертриглицеридемию [6, 7].

Лечение ловастатином у пациентов 2-й и 3-й групп начинали с минимальной или средней суточной дозы, при неэффективности (при отсутствии динамики со стороны показателей липидного обмена), дозу препарата увеличивали не ранее, чем через 3-4 недели. Начальная доза ловастатином составила 20 мг в сутки вечером с постепенным наращиванием до оптимальной. В ходе лечения целевыми показателями считали: общий холестерин (ОХ) менее 200 мг/дл (5,2 ммоль/л), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) ниже 130 мг/дл (3,4 ммоль/л), а холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) менее 60 мг/дл (1,6 ммоль/л) [6]. Средняя суточная доза ловастатином к концу 4-го месяца лечения у большинства больных составила 40-60 мг. Не назначали ловастатин с другими химическими группами гиполипидемических средств. Для сопоставления полученных результатов нами использованы показатели липидограммы до лечения и спустя в среднем 4-6 месяцев от его начала.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей аналогичного возраста и пола.

В сыворотке крови больных и здоровых определяли концентрации ОХ, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП. Рассчитывали содержание ХС ЛПНП по формуле: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$. Концентрацию холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по формуле: $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 5$. Рассчитывали коэффициент атерогенности (КА): $\text{КА} = \text{ОХ} - \text{ХС ЛПВП} / \text{ХС ЛПВП}$, а также – соотношение ХС ЛПНП : ХС ЛПВП.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи компьютерной программы для статистического анализа «Statistica 5.1».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из представленных результатов исследования (таблица), общепринятое лечение (1-я группа больных) способствовало снижению уровня ОХ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и КА, однако эти показатели липидограммы после лечения статистически отличаются от показателей у здоровых людей, что свидетельствует об отсутствии достижения в ходе лечения целевых значений и ме-

Динамика показателей липидного обмена у больных подагрическим гломерулонефритом до и после лечения, а также у здоровых ($X \pm m$)

Показатели липидного обмена	Группы больных						Здоровые
	1-я		2-я		3-я		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
ОХ (ммоль/л)	6,15±0,21**)	5,84±0,23***)	5,31±0,16	5,10±0,10	7,00±0,01**)	5,32±0,12 [^])	4,56±0,58
ТГ(ммоль/л)	1,79±0,30**)	1,90±0,22**)	2,17±0,50**)	1,23±0,10 [^])	2,04±0,05**)	2,03±0,22**)	1,12±0,52
ХС ЛПВП(ммоль/л)	0,86±0,02 [^])	0,87±0,01**)	0,88±0,01	1,02±0,01	0,96±0,01	1,52±0,01	1,34±0,08
ХС ЛПНП(ммоль/л)	4,97±0,52**)	4,40±0,12***)	3,96±0,50**)	3,25±0,71	5,60±0,70**)	3,34±0,10 [^])	3,08±0,77
ХС ЛПОНП(ммоль/л)	0,32±0,01	0,55±0,22***)	0,43±0,13	0,24±0,01	0,41±0,02	0,40±0,01	0,20±0,01
КА(у.е.)	6,15±1,50**)	5,76±1,20***)	5,02±0,20**)	3,88±0,70***)	6,22±1,02 [^])	2,50±0,90 [^])	2,41±0,23
ХС ЛПНП/ХС ЛПВП(у.е.)	5,12±1,30**)	5,01±0,12**)	4,55±0,11**)	3,22±0,54 [^])	5,45±0,51**)	2,19±0,12***)	3,52±0,50

Примечание: [^]) различия между показателями до и после лечения статистически достоверны. **) различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

дикаментозной компенсации гиперлипидемии. Увеличение уровня ТГ в этом случае, очевидно, является косвенным показателем дальнейшего прогрессирования гломерулонефрита.

Несколько иначе выглядят данные у больных, получавших монотерапию ловастатином. Так, показатели ОХ как до лечения, так и после него практически не изменились и соответствуют уровню контрольной группы. Концентрации ТГ и ХС ЛПНП в ходе лечения уменьшились до нормы. Совершенно не изменилось содержание ХС ЛПВП – как до лечения, так и после его окончания – величина данного показателя соответствует контролю. Имеет тенденция к снижению КА, хотя при повторном исследовании (после лечения) он по-прежнему не соответствует аналогичному показателю в контрольной группе.

Комбинированное лечение, включающее патогенетическую терапию подагрического гломерулонефрита и ловастатин, приводило к статистически достоверному уменьшению ОХ до уровня 5,32 ммоль/л, что оценивается нами как оптимальное. Проводимое комплексное лечение в 3-й группе не оказывало влияния на величину ТГ сыворотки крови. Содержание ХС ЛПВП и ХС ЛПОНП у больных этой группы статистически не изменялось в ходе лечения, а показатели соответствовали норме, как до лечения, так и после его окончания. Отмечено существенное снижение концентрации ХС ЛПНП, КА и отношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП до уровня контрольной группы.

В процессе лечения ловастатином мы не наблюдали развития побочных эффектов и осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

За последнее десятилетие изменились представления о роли патогенетических механизмов в прогрессировании хронического подагрического иммунокомплексного гломерулонефрита. Осо-

бенность его развития заключается в том, что в процессе инициации заболевания главенствующую этиологическую роль играет нарушенный пуриновый обмен и уратная имбибиция интерстициальной ткани и клубочкового аппарата, оказывающие прямое повреждающее влияние на гломерулярные структуры и запускающие аутоиммунный процесс с формированием циркулирующих иммунных комплексов и их последующей фиксацией на базальной мембране, а также активацией С3 компонента комплемента, который способствует образованию факторов, вызывающих адгезию нейтрофилов и моноцитов на базальной мембране и ее дополнительному повреждению. В последующем запущенный механизм поддерживается хроническим тубулоинтерстициальным нефритом [1-4, 8].

В последние годы показана взаимосвязь нарушенного пуринового обмена с развитием гиперлипидемии и частотой ИБС. Как считают, мочевая кислота (МК) способна накапливаться в интима артерий, где вступает в реакцию с тромбоцитами посредством активации их простагландинпродуцирующей системы и увеличения образования тромбоксана А2 [9], с последующей фиксацией тромбоцитов на стенке артерии, высвобождением фактора, стимулирующего пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что в свою очередь потенцирует адгезию тромбоцитов и в итоге может инициировать острую коронарную патологию, усугублять течение стабильной стенокардии и приводить к дальнейшему прогрессированию артериальной гипертензии [4, 9]. Под влиянием МК происходит интенсификация имбибирования в интима атерогенных фракций липопroteидов, что в совокупности с тромбоцитарным звеном патогенеза усугубляет атеросклеротические повреждения интимы сосудов [6].

Помимо других неиммунных факторов прогрессирования гломерулонефритов (артериальной гипертензии, протеинурии нефротического уровня,

нарушения интрагломерулярной гемодинамики, иммунных, клеточных, ростовых, коагуляционных, энзимных и пр.) [3, 8, 10, 11], гиперлипидемия является абсолютно доказанным фактором риска прогрессирования гломерулярных повреждений при первичных гломерулонефритах [12-15].

В последние годы было показано повреждающее влияние атерогенных фракций липопротеидов на почечные структуры, в связи с чем очевидно, что развитие и самоподдержание вторичной гиперлипидемии при подагре фактически является фактором, способствующим дополнительному повреждению, развитию и прогрессированию патологии почек с исходом в почечную недостаточность [16-17]. Вместе с тем, учитывая известную взаимосвязь гиперурикемии с гиперлипидемией, гипотетически снижение или нормализация пуринового обмена может благоприятно влиять на липидный спектр сыворотки крови. Поэтому мероприятия, направленные на подавление гиперурикемии фактически, направлены на торможение прогрессирования нефропатии и скорости развития почечной недостаточности. Об этом могут свидетельствовать результаты лечения в 1-й группе пациентов. Однако гиполипидемический эффект такого лечения является явно недостаточным, что требует включения в комплекс лечебных мероприятий гиполипидемических средств, что и было выполнено в 3-й группе больных.

Ловастатин относится к статинам – группе гиполипидемических средств, обладающих доказанной клинической эффективностью и низкой токсичностью. Гиполипидемический эффект статинов заключается в ингибировании синтеза ХС в печени, увеличении ХС ЛПВП и числа рецепторов к ЛПНП, что способствует элиминации ХС из циркулирующей крови [7]. Кроме того, статины благотворно влияют на миграцию и функциональное состояние макрофагов и пролиферацию гладкомышечных клеток в сосудистой стенке, что стабилизирует атеросклеротическую бляшку и предотвращает образование разрывов и трещин на ее поверхности, а следовательно – развитие острых коронарных событий [7].

Применение ловастатина совместно с патогенетической терапией, в частности с урикодепрессивными средствами, фактически является терапией, которая преследует несколько целей: во-первых, снижение уровня МК крови как основного этиологического фактора, производящего к развитию подагрического гломерулонефрита, во-вторых, достижение нормаурикемии уже само по себе оказывает хотя и слабый, но гиполипидеми-

ческий эффект, в-третьих, сочетанное применение с ловастатином усиливает гиполипидемический эффект урикодепрессивной терапии. Все это в конечном итоге приводит к уменьшению степени повреждения почек солями мочевой кислоты и атерогенными фракциями липопротеидов, торможению прогрессирования гломерулонефрита, отдалению развития почечной недостаточности, уменьшению степени повреждения сосудов и частоты развития острых коронарных событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проводимая патогенетическая терапия подагрического гломерулонефрита у пациентов 1-й группы показала, что в ходе наблюдения за больными происходит довольно слабое снижение концентрации ОХ. Увеличение гипертриглицеридемии может косвенно свидетельствовать о недостаточном гиполипидемическом эффекте лечения и о дальнейшем прогрессировании почечного процесса. Изолированное лечение ловастатином (2-я группа) не оказывает существенного влияния на величину ОХ, ХС ЛПВП, но довольно интенсивно снижает концентрацию ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП. Комбинированное лечение отчетливо уменьшает уровень ОХ и ХС ЛПНП, КА и соотношение ХС ЛПНП/ХС ЛПВП, но при этом так же, как в 1-й и 2-й группах, не оказывает существенного влияния на ХС ЛПВП.

Для полноценного контроля липидного гомеостаза, а также для торможения дальнейшего прогрессирования нефрита и профилактики развития или прогрессирования ИБС, наиболее оптимальным является комбинация традиционно проводимого патогенетического лечения с ловастатином, рассчитанная для длительного применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА, Балкаров ИМ, Шоничеев ДГ, Лебедева МВ. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Терапевт архив* 1999; (6): 23-27
2. Насонова ВА, Бунчук НВ. *Ревматические болезни*. Медицина, М.: 1997; 364-365
3. Витворт ДжА, Лоренс ДжР. *Руководство по нефрологии*. Медицина, М.: 2000; 122-162
4. Синяченко ОВ, Баринов ЭФ. *Подагра*. Донеччина, Донецк: 1994; 246
5. Федорова НЕ, Григорьева ВД. *Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах заболевания*. *Клин медицина* 2002; (2): 9-13
6. Волков ВИ. Атеросклероз и атеротромбоз: патогенез, клинические проявления, лечение. *Лікування та діагностика*. 2002; (2): 13-22
7. Метелица ВИ. *Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств*. Медицина, М.: 1996; 483-528
8. Тареева ИЕ. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М.: 2000; 422-428

9. Кабалава ЖД, Котовская ЮВ, Толкачева ВВ, Караулова ЮЛ. Мочевая кислота – маркер и/или новый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Клин фармакология* 2002; (3): 32-39

10. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; (4): 23-27

11. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; (1): 7-14

12. Смирнов АВ. Нефротическая дислиппротеидемия. *Нефрология* 1998; (2): 20-29

13. Смирнов АВ. Лечение нефротической и уремической дислиппротеидемии. *Нефрология* 1998; (3):22-30

14. Смирнов АВ. Факторы, определяющие уровень показателей липидного обмена у больных гломерулонефритом без нарушения функции почек и при хронической

почечной недостаточности на фоне консервативной терапии. Сообщение 1. Клинические факторы, определяющие уровень липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных гломерулонефритом. *Нефрология* 2000; (1): 34-43

15. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; (15): 34-42

16. Grone HJ. Glomerular lipids in non-hereditary forms of glomerulopathy/ glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; (14): 1595-1598

17. Oda H, Keane WF. Lipid abnormalities in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; (13) [Suppl 1]: 45-49

Поступила в редакцию 17.01.2003 г.

© Н.П.Ванчакова, К.В.Рыбакова, А.В.Смирнов, Н.Н.Шестакова, 2003
 УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:[616.8-009.613+616.8-009.7]-08.214.32

Н.П. Ванчакова, К.В. Рыбакова, А.В. Смирнов, Н.Н. Шестакова

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ГРУПП У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СИНДРОМАМИ ЗУДА И БОЛИ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

N.P. Vanchakova, K.V. Rybakova, A.V. Smirnov, N.N. Shestakova

SPECIFIC USE OF ANTIDEPRESSANTS OF DIFFERENT CHEMICAL GROUPS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AND SYNDROMES OF ITCHING AND PAIN RECEIVING CHRONIC HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценка сравнительной эффективности применения антидепрессантов различных химических групп у больных с синдромом зуда, находящихся на хроническом гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 100 больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих хронический гемодиализ (ГД), из них 57 (35 мужчин и 22 женщины) имели синдром зуда. Пятидесяти семи больным, однородным по демографическим и клиническим характеристикам, назначались антидепрессанты разных фармакологических групп: миансерин (тетрациклический антидепрессант), тианептин (трициклический антидепрессант), циталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина). Группа больных, получавших миансерин, включала 17 пациентов, получавших тианептин – 20, получавших циталопрам – 20. У всех больных использовались дозы, не превышающие среднесуточные: миансерин – 30 мг, тианептин – 37,5 мг, циталопрам – 20 мг. Общая продолжительность терапии составляла 6 недель. В контрольную группу вошли 20 больных с хронической почечной недостаточностью, получающие хронический лечебный гемодиализ, имеющие хронический зуд, но не получавшие антидепрессантов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ХПН, получающих ГД антидепрессанты, обнаружили эффективность не только по отношению депрессии, тревоги и боли, но и зуда. Кроме того, обнаружены гендерные различия в эффективности антидепрессантов. Так, у мужчин эффективность антидепрессантов была выше, чем у женщин, в том числе и в отношении коррекции синдрома зуда. У мужчин наиболее эффективным был миансерин, следующим по эффективности был тианептин, и малоэффективен циталопрам. У женщин коррекция синдромов боли и зуда происходила медленнее и в меньшей степени, чем у мужчин. У женщин более эффективен был тианептин, менее эффективны миансерин и циталопрам. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование эффективности антидепрессантов (миансерин, тианептин, циталопрам) установило, что они способны корригировать у больных ХПН не только аффективные расстройства, но и синдромы хронической боли и зуда. Выявлены гендерные различия в эффективности антидепрессантов.

Ключевые слова: ХПН, гемодиализ, боль, зуд, депрессия, тревога, антидепрессанты.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to comparatively assess effectiveness of antidepressants of different chemical groups used in patients with syndrome of itching receiving chronic hemodialysis (CH). **PATIENTS AND METHODS.** 100 patients with chronic renal failure (CRF) receiving CH were examined, 57 of them (35 men and 22 women) had syndrome of itching. Fifty seven patients having similar demographic and clinical characteristics were given antidepressants of different pharmacological groups: mianserin (tetracyclic antidepressant), tianeptin (tricyclic antidepressant), cytalopram (selective serotonin reuptake inhibitor). The group of patients given mianserin consisted of 17 patients, 20 patients received tianeptin and 20 received cytalopram. The doses used in all the patients were not higher than the average daily doses: mianserin - 30 mg, tianeptin - 37.5 mg, cytalopram - 20 mg. The total duration of treatment was 6 weeks. The control group consisted of 20 patients with chronic renal failure on CH having chronic itching but not receiving antidepressants. **RESULTS.** In CRF patients receiving CH the antidepressants were found to be effective not only in respect to depression, anxiety and pain, but also to itching. In addition, gender differences were revealed in the effectiveness of antidepressants. So, in men the effectiveness of antidepressants was higher than that in women including the correction of itching syndrome. In men mianserin was more effective, next was tianeptin and of little effectiveness was cytalopram. In women the correction of syndromes of pain and itching was slower and in less degree than in men. In women of greater effects was tianeptin, mianserin and cytalopram being less effective. **CONCLUSION.** The investigation of effectiveness of antidepressants (mianserin, tianeptin, cytalopram) have established that in CRF patients they are able to correct not only affective disorders, but the syndrome of chronic pain and itching. Gender differences were revealed in effectiveness of antidepressants.

Key words: chronic hemodialysis, pain, itching, depression, anxiety, antidepressants.

ВВЕДЕНИЕ

Независимо от этиологии зуд может быть отнесен к психосоматическим феноменам, так как он тесно взаимосвязан с психологическими факторами [1]. Наличие у четверти больных дерматологических клиник проблем, которые могут быть расценены как аффективные расстройства, преимущественно тревожные и депрессивные, стало основанием для использования в таких наблюдениях психотропных препаратов [2]. Наиболее часто используются противотревожные препараты и антидепрессанты. Имеются исследования, которые описали эффективное управление зудом антидепрессантами, назначенными в дополнение к дерматологической терапии [3]. Изучалось влияние на зуд дезипрамина [4], фенелзина [5], нортриптилина [6], доксепина [7, 8], флюоксетина [9]. Проводилось сравнение эффективности антидепрессантов и антигистаминных препаратов по отношению к зуду и другим симптомам у больных дерматологическими заболеваниями с синдромом зуда [10]. Но не менее важной клинической задачей является поиск методов коррекции зуда у больных с общими заболеваниями, которые включают в клиническую картину зуд. Одной из таких групп являются пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающие хронический гемодиализ. Важно отметить, что у этих пациентов в процессе заболевания идет формирование двух изнурительных синдромов боли и зуда. В настоящем сообщении мы в большей степени акцентировали внимание на синдроме зуда. Все больные ХПН с синдромом зуда, как правило, принимают одновременно много медикаментов. Чаще всего это антигистаминные препараты, ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, бензодиазепины, местные обезболивающие средства. В связи с тем, что у антидепрессантов имеется многоосевое влияние на психосоматические феномены была предпринята попытка сравнительного изучения их эффективности управления синдромом зуда у больных с ХПН, получающих хронический гемодиализ. Для сравнительного изучения были выбраны три антидепрессанта разных фармакологических групп: миансерин (тетрациклический антидепрессант), тианептин (трициклический антидепрессант), циталопрам (селективный ингибитор обратного захвата серотонина).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проводилось комплексное соматическое обследование врачами: терапевтом-нефрологом, оку-

листом, невропатологом, рентгеновское исследование костей, измерение динамики показателей АД, клинический анализ крови, биохимический анализ крови (креатинин, мочевины, калий, кальций, фосфор). Психическое состояние оценивалось клинически, экспериментально-психологически: определение уровня невротизации, мини-ММРІ, шкала депрессии Гамильтона, шкала тревоги Гамильтона, шкала BPRS-total, шкала общего клинического впечатления. Для оценки выраженности боли использовался Дартмутский опросник боли, для оценки зуда шкала Scorad-index.

Обследовано 100 больных ХПН, получающих хронический гемодиализ, из них 57 (35 мужчин и 22 женщины) имели синдром зуда. Пятидесяти семи больным, однородным по демографическим и клиническим характеристикам, перечисленные выше препараты назначались случайным методом. За 7 дней до начала лечения антидепрессантами из активной терапии полностью исключались обезболивающие, антигистаминные, седативные средства. Группа больных, получавших миансерин, включала 17 пациентов, получавших тианептин – 20, получавших циталопрам – 20. У всех больных использовались дозы, не превышающие среднесуточные: миансерин – 30 мг, тианептин – 37,5 мг, циталопрам – 20 мг. Общая продолжительность терапии составляла 6 недель. В контрольную группу вошли 20 больных с хронической почечной недостаточностью, получающие хронический лечебный гемодиализ, имеющие хронический зуд, но не получавшие антидепрессантов. Эффективность терапии антидепрессантами оценивалась периодически во время лечения и в конце курса лечения. Комплексная оценка психического состояния, характеристик синдрома зуда проводилась дважды: до и после лечения. Переносимость антидепрессантов была удовлетворительной, отказов от лечения не было. Выраженность нежелательных эффектов была незначительной.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При использовании миансерина пациенты отмечали улучшение состояния через 3-4 дня от начала терапии: улучшение сна, уменьшение тревоги. При использовании тианептина и циталопрама улучшение состояния наступало на 7-8-й день от начала приема препаратов и проявлялось уменьшением апатии и астении, увеличением активности. Интенсивность зуда уменьшалась уже на 1-й неделе лечения. Параллельно было зарегистрировано снижение эмоционального напряжения, появление положительного отношения к лечению,

снижение интенсивности боли. Детальный анализ динамики показателей зуда под влиянием терапии антидепрессантами обнаружил гендерные различия эффективности препаратов.

Для мужчин была выявлена четкая градация использованных антидепрессантов по степени эффективности. Было обнаружено, что миансерин у мужчин был наиболее эффективным. Исходные средние значения показателей в условных баллах в этой группе составили: боль $0,81 \pm 0,23$ по Дартмунской шкале, зуд $18 \pm 7,5$ по Scord-index, депрессия $15,6 \pm 4,1$ и тревога $19,25 \pm 2,3$ по шкалам Гамильтона. После лечения была отмечена редукция боли на 67,1%, зуда на 73,6%, депрессии на 74,4%, тревоги на 71,4% от исходного уровня. Средние значения показателей в группе, получавшей миансерин (мужчины и женщины вместе) составили: боль $0,27 \pm 0,06$, зуд $4,75 \pm 1,8$, депрессия $4,12 \pm 1,25$, тревога $5,5 \pm 1,5$ условных баллов. Оценка по шкале BPRS-total как интегративный показатель психического состояния изменилась с $32 \pm 2,3$ условных баллов до $22,33 \pm 1,2$.

Следующим по эффективности был тианептин. Исходные средние значения показателей в группе мужчин, принимавших тианептин: боль $0,44 \pm 0,21$, зуд $17,4 \pm 8,1$, депрессия $15,08 \pm 1,3$, тревога $14,67 \pm 1,1$ условных баллов. После курса лечения отмечено достаточно равномерное уменьшение выраженности всех синдромов и средние значения по группе составили: боль $0,21 \pm 0,16$, зуд $10,8 \pm 5,6$, депрессия $9,36 \pm 1,2$, тревога $7,67 \pm 1,1$ условных баллов. Таким образом, динамика показателей составила: боль на 38,6%, зуд на 37,9%, депрессия на 43,1%, тревога на 47,1%. Оценка по шкале BPRS-total как интегративный показатель психического состояния исходно составила $30,0 \pm 1,7$, после лечения $24,0 \pm 1,4$.

Наименее эффективным в подгруппе мужчин был циталопрам. Динамика показателей в результате лечения была следующей: боль уменьшилась на 18,1%, зуд на 12,2%, депрессия на 22,3%, тревога на 23,1%. Уровни показателей до и после лечения составили: боль $0,78 \pm 0,25$ и $0,64 \pm 0,18$, зуд $16,45 \pm 6,7$ и $14,45 \pm 6$, депрессия $14,26 \pm 3,35$ и $12,53 \pm 2,44$, тревога $15,36 \pm 2,25$ и $11,82 \pm 1,89$. Оценка по шкале BPRS-total составила до лечения $28,8 \pm 1,3$ и после лечения $25,2 \pm 1,7$. Оценки по шкале глобального клинического впечатления: 1 – выраженное улучшение (миансерин), 2 – существенное улучшение (тианептин) и 3 – незначительное улучшение (циталопрам).

В группе женщин (26 человек) эффективность миансерина и циталопрама по отношению к зуду и аффективной симптоматике была близкой. Про-

тивозудное действие тианептина, миансерина, циталопрама были близкими. В целом следует отметить, что в сравнении с мужчинами в группе женщин антидепрессанты обнаружили меньшую эффективность. Средние исходные показатели в группе женщин, принимавших миансерин, составили: боль $0,93 \pm 0,18$, зуд $8,41 \pm 2,1$, депрессия $7,29 \pm 1,9$, тревога $10,03 \pm 2,5$. При применении миансерина интенсивность зуда снизилась на 17,1%, депрессии на 23,3%, тревоги на 26,8%. Средние показатели после лечения составили: боль $0,71 \pm 0,16$, зуд $6,97 \pm 1,3$, депрессия $6,97 \pm 2,1$, тревога $7,33 \pm 1,7$.

Применение тианептина установило следующую динамику синдромов: зуд уменьшился на 19,4%, депрессия на 52,2%, тревога на 48,3%. Средние показатели до и после лечения составили: боль $0,91 \pm 0,16$ и $0,45 \pm 0,21$, зуд $15,5 \pm 1,3$ и $12,5 \pm 1,7$, депрессия $13,43 \pm 2,3$ и $10,83 \pm 1,8$, тревога $15,0 \pm 1,7$ и $7,75 \pm 1,1$. В группе женщин, принимавших циталопрам, средние исходные показатели составили: боль $0,85 \pm 0,16$, зуд $13,75 \pm 1,8$, депрессия $11,92 \pm 2,3$, тревога $12,63 \pm 2,5$. После 6 недель лечения показатель интенсивности боли составил $0,66 \pm 0,12$ (уменьшение на 22,4%), зуда стал $10,75 \pm 1,3$ (уменьшение на 21,8%), депрессия $9,32 \pm 1,7$ (уменьшение на 25,5%), тревога $9,63 \pm 1,3$ (уменьшение на 23,8%). Оценки по шкале глобального клинического впечатления: 2 – существенное улучшение (тианептин), 3 – незначительное улучшение (миансерин и циталопрам).

В контрольной группе среди мужчин выраженность боли за этот же период увеличилась на 4,7%, зуда на 2,8%, депрессии на 5,9%, тревоги на 3,5%. Показатели до и после 6 недельного лечения хроническим гемодиализом без применения антидепрессантов были следующими. Боль до $0,13 \pm 0,07$ и после $0,13 \pm 0,1$, зуд до $9,16 \pm 3,44$ и после $9,42 \pm 3,6$, депрессия до $7,94 \pm 1,75$ и после $7,58 \pm 1,85$, тревога до $7,82 \pm 1,95$ и после $8,18 \pm 2,06$. Аналогичными были показатели в контрольной группе у женщин: боль до $0,23 \pm 0,12$ и после $0,22 \pm 0,11$, зуд до $7,64 \pm 1,8$ и после $7,96 \pm 1,6$, депрессия до $6,62 \pm 0,8$ и после $6,9 \pm 0,7$, тревога до $7,04 \pm 0,7$ и после $7,76 \pm 1,2$. То есть в подгруппе женщин интенсивность зуда увеличилась на 4%, депрессии на 9%, тревоги на 13,5%. Интенсивность боли уменьшилась на 2,1%, что мы связываем с неспецифическим психотерапевтическим эффектом, который возник в результате работы врача-психиатра с этими больными.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с ХПН, получающих хронический лечебный гемодиализ антидепрессанты обнаружили

эффективность не только по отношению депрессии, тревоги и боли, но и зуда. Кроме того, обнаружены гендерные различия в эффективности антидепрессантов. Так, у мужчин эффективность антидепрессантов была выше, чем у женщин, в том числе и в отношении коррекции синдрома зуда. У мужчин наиболее эффективным был миансерин, следующим по эффективности был тианептин, и мало эффективен циталопрам. У женщин коррекция синдромов боли и зуда происходила медленнее и в меньшей степени, чем у мужчин. У женщин более эффективен был тианептин, менее эффективны миансерин и циталопрам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у пациентов с ХПН, лечащихся гемодиализом, антидепрессанты являются довольно эффективными средствами коррекции проявлений синдрома хронического зуда.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. MacKie D. Psychological aspects of skin disease. *The Practitioner* 1991; 235: 356-360

2. Koo JYM. The use of psychotropic medications in clinical dermatology. *Dermatologic clinics* 1992;10 (3):641-645

3. Gupta MA, Gupa AK, Schork N.J., Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of Pruritus in Psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. *Psychosomatic Medicine* 1994; 56:36-40

4. Ede M. Psychogenic aspects of dermatology: a clinical trial of Norpramin. *Psychosomatics* 1965; 6: 376-381

5. Friedman S, Kantor I, Sobel S et al. A follow-up study on the chemotherapy of neurodermatitis with a monoamine oxidase inhibitor. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166:349-357

6. Morley WH. Nortriptylin in the treatment of chronic urticaria. *Br J Clin Pract* 1969; 23:305-306

7. Greene SL, Reed CE, Schroeter AL. Double-blind crossover study comparing doxepin with disphenhydramine for the treatment of chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:669-675

8. Harto A, Sendagorta E, Ledo A. Doxepin in the treatment of chronic urticaria. *Dermatologica* 1985; 170:90-93

9. Gupta MA, Gupta AK. Fluoxetine is an effective treatment for neurotic excoriations: Case report. *Cutis* 1993; 51:386-387

10. Neittaanmaki H, Myohanen T, Fraki J. Comparison of cinnarizine, cyproheptadine, doxepin, and hydroxyzine in treatment of idiopathic cold urticaria: Usefulness of doxepin. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11:483-489

Поступила в редакцию 16.08.2003 г.

© О.Н.Береснева, М.М.Парастаева, А.Г.Кучер, Г.Т.Иванова И.Г.Каюков, О.В.Митрофанова, 2003
УДК 616.61-008.64-036.92.001.5-08.857:547.96

*О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, А.Г. Кучер, Г.Т. Иванова,
И.Г. Каюков, О.В. Митрофанова*

ВЛИЯНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА В ДИЕТЕ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*O.N. Beresneva, M.M. Parastaeva, A.G. Kucher, G.T. Ivanova,
I.G. Kayukov, O.V. Mitrofanova*

EFFECTS OF DIETARY PROTEIN ON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ДАННОЙ РАБОТЫ являлось исследование влияния кетостерила и SUPRO 760, содержащихся в пищевом рационе на развитие экспериментальной хронической почечной недостаточности (ХПН) у крыс линии Wistar. Модель ХПН создавали с помощью стандартной двухэтапной операции (5/6 нефрэктомии). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Были исследованы следующие группы крыс: (1) крысы, подвергнутые 5/6 нефрэктомии (НЭ) и получавшие стандартную диету; (2) крысы, которые через две недели после НЭ получали диету, содержащую кетостерил (10% кетостерила + 90% углеводов) в течение 6 последующих недель; (3) крысы, получавшие после НЭ диету, содержащую SUPRO 760 (10% соевого белка + 90% углеводов); (4) ложноперированные крысы, получавшие стандартную диету (контрольная группа), и (5) ложноперированные крысы, получавшие SUPRO 760 (10% соевого белка + 90% углеводов). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 8 недель после НЭ уремических крыс сравнили с ложноперированным контролем. У уремических крыс (группа 1) отмечалось повышение мочевины, холестерина, фосфора и снижение общего кальция в сыворотке крови, по сравнению с контролем. Содержание мочевины, фосфора, холестерина в сыворотке крови крыс, получающих в диете SUPRO 760 или кетостерил, хотя и превышало показатели контрольных групп, но было ниже, чем в группе 1. Уровень кальция не снижался. Артериальное давление было значительно выше в группе 1, чем в группах 2 и 3. Гипертрофия левого желудочка сердца была ниже у крыс, получающих после НЭ SUPRO 760 (группа 3), чем в группах 1 и 2. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенные исследования выявили положительное влияние SUPRO 760 на замедление прогрессирования экспериментальной ХПН и подтверждают возможность использования соевых белков в пищевом рационе нефрологических пациентов.

Ключевые слова: экспериментальная хроническая почечная недостаточность, низкобелковая диета, SUPRO 760.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to investigate effects of ketosteril and SUPRO 760 found in nutritional ration on the development of experimental chronic renal failure (CRF) in Wistar rats. A model of CRF was made by means of a standard two-stage operation (5/6 nephrectomy). **MATERIALS AND METHODS.** Under investigation there were 5 groups of rats: 1. rats with 5/6 nephrectomy (NE) given a standard diet; 2. rats which in two weeks after NE were given the diet having ketosteril (10% ketosteril + 90% carbohydrate) for the following 6 weeks; 3. rats given the diet containing SUPRO 760 (10% soy protein + 90% carbohydrate) after NE; 4. sham operated rats given the standard diet (control group); 5. sham operated rats given SUPRO 760 (10% soy protein + 90% carbohydrate). **RESULTS.** Within 8 weeks after NE the uremic rats were compared with the sham operated controls. The uremic rats (group 1) had elevated urea, cholesterol, phosphorus and reduced total calcium in blood serum as compared to the control. The content of urea, cholesterol, phosphorus in blood serum of rats given the diet with SUPRO 760 or ketosteril was lower than that in group 1, though was higher than the indices of the control groups. Calcium level was not reduced. Arterial pressure was considerably higher in group 1 than in groups 2 and 3. Hypertrophy of the left heart ventricle was less in the rats given SUPRO 760 after NE (group 3) than in groups 1 and 2. **CONCLUSION.** The investigations performed have revealed positive effects of SUPRO 760 on slowing down the development of experimental CRF and confirmed the possibility to use soy proteins in nutritional ration of neurological patients.

Key words: experimental chronic renal failure, low protein diet, SUPRO 760.

ВВЕДЕНИЕ

Развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) является исходом большинства диффузных заболеваний почек, поэтому профилактика возникновения ХПН и замедление ее прогрессирования можно отнести к важнейшим задачам нефрологии.

В комплексе лечения больных с нарушением функции почек одно из ведущих мест принадлежит диете с ограничением содержания животного белка, известной еще с прошлого века, но наиболее активно разрабатываемой в последние 20-30 лет [1-3]. В то же время, при малобелковой диете

(МБД) широко используются фрукты, овощи (картофель), крупы с небольшим содержанием белка, например, рисовая и перловая.

МБД улучшает самочувствие больных, снижает уровень азотемии и замедляет развитие нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Специалисты связывают положительное воздействие МБД на течение ХПН с уменьшением гиперперфузии и гиперфильтрации оставшихся нефронов, так как повышение скорости клубочковой фильтрации в ответ на белковую нагрузку у больных с ХПН способствует склерозированию клубочков [4,5]. Клинические исследования и эксперименты на животных, подвергнутых 5/6 нефрэктомии (НЭ), показали, что МБД способствует сохранению остаточной функции почек, замедляет развитие морфологических изменений, увеличивает продолжительность жизни [6-8]. Однако при длительном применении диеты с низким содержанием белка у пациентов часто развивается дефицит незаменимых аминокислот (АК), что требует возмещения их в виде специальных добавок.

Для предотвращения дефицита незаменимых АК у больных с ХПН используют препараты, включающие аминокислоты и их кетоаналоги: кетостерил, кетоперлен, ультрамин и другие [9]. Употребление этих добавок позволяет значительно уменьшить содержание протеинов в пищевом рационе, что существенно снижает гломерулярную гиперфильтрацию, способствующую прогрессированию почечной недостаточности [10,11]. Однако длительная терапия вызывает у пациентов отвращение к препаратам и снижение массы тела. Кроме того, она увеличивает стоимость лечения (около 2500 долларов США в год на одного больного) [2].

В последние годы в лечебном питании пациентов с ХПН стали использовать растительные белки, которые в меньшей степени обладают отрицательными свойствами, отмеченными для животных протеинов. В то же время большинство белков растительного происхождения неполноценны по своему аминокислотному составу [12]. Единственным растительным протеином, содержащим все незаменимые АК, является соевый белок [14, 13]. Особый интерес вызывают соевые изоляты, обладающие высокой концентрацией полноценного белка и практически не содержащие фосфора, калия, натрия, углеводов, липидов. В отличие от животных протеинов они не индуцируют гиперкальциемию, метаболический ацидоз, стимулируют лимфопоз [14, 15]. Соевые белки имеют и меньшую стоимость по сравнению с препаратами, содержащими незаменимые АК и кетоаналоги.

Следует отметить, что соевые продукты как традиционные (соевое молоко), так и современные

(изоляты, концентраты, мука), используются при лечении хронических сердечных заболеваний, различных видов патологий органов пищеварения, остеопорозов, в онкологии [15]. Немногочисленные литературные данные свидетельствуют и о благоприятном влиянии соевых белков на функцию почек [2,16].

Однако несмотря на возрастающий интерес к использованию соевых продуктов длительные исследования, в которых прослеживалась бы динамика функционального состояния почек, сердечно-сосудистой системы и других органов как у пациентов с ХПН, так и у экспериментальных животных, получающих диету с включением соевых протеинов, отсутствуют.

В связи с этим, целью нашей работы являлось изучение влияния диет с различным содержанием белка на биохимические показатели крови, артериальное давление (АД) и гипертрофию миокарда крыс, подвергнутых удалению 5/6 массы почечной паренхимы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на взрослых (масса 210-240 г) крысах-самцах линии Wistar (питомник «Колтуши»). Модель почечной недостаточности создавали посредством 5/6 НЭ. Операция выполнялась в два этапа с интервалом в одну неделю. Через 14 дней после второго этапа НЭ животные были разделены на группы, получающие в течение последующих 6 недель различные по содержанию белка диеты. Крысы первой группы получали стандартный корм, содержащий в своем составе 20% белка. Животные второй группы – диету, включавшую соевый изолят SUPRO 760 (10% изолята и 50% углеводов – перловая крупа); третьей группы - диету, включавшую кетостерил («Фрезениус», ФРГ; 10% кетостерила и 50% углеводов). Контролем служили ложнопериоперированные крысы: четвертая группа получала стандартный корм; пятая – диету, содержащую 10% SUPRO 760.

Перед забоем у всех животных производили измерение АД манжеточным методом, электрограмма и кривая давления в окклюзионной манжетке регистрировались на самописце Н-338-2П при скорости протяжки бумажной ленты 10 мм/с. Уровень АД соответствовал величине давления в манжетке в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждой крысы выполняли 4-5 замеров АД и рассчитывали средние значения трех последних измерений. Забой экспериментальных животных проводили через 2 месяца после НЭ. Во время забоя у животных собирали кровь и определяли уровень мочевины, кальция, фосфора, альбуминов,

Биохимические показатели ($\bar{X} \pm m$) крови крыс, получающих диеты с различным содержанием белка

Группы животных	Мочевина ммоль/л	Креатинин ммоль/л	Общий Са ммоль/л	Фосфор ммоль/л	Общий белок г/л	Альбумин г/л	Холестерин г/л
Ложнооперированные (стандартная диета, n=12)	4,9 ± 0,3	34,0 ± 17,0	2,30 ± 0,035	1,9 ± 0,05	55,0 ± 5,0	25,4 ± 2,6	1,28 ± 0,085
Ложнооперированные (SUPRO 760, n=10)	4,5 ± 0,55	24,0 ± 6,0	2,28 ± 0,05	2,04 ± 0,05	55,0 ± 3,5	21,3 ± 0,75	1,02 ± 0,13
НЭ, 2 мес. (стандартная диета, n=11)	16,6 ± 0,9*	51,0 ± 4,00	2,0 ± 0,07*	3,1 ± 0,1*	56,0 ± 6,0	22,8 ± 1,4	1,70 ± 0,18*
НЭ, 2 мес. (SUPRO 760, n=10)	11,4 ± 0,8*	65,0 ± 11,0	2,43 ± 0,09	2,2 ± 0,05	62,0 ± 3,0	27,3 ± 1,0	1,40 ± 0,09
НЭ, 2 мес. (кетостерил, n=10)	7,2 ± 0,8	59,0 ± 28,0	2,39 ± 0,09	2,2 ± 0,1	63,0 ± 4,0	29,3 ± 0,95	1,42 ± 0,13

* - Различия достоверны относительно контроля, $p < 0,01$. n - Количество экспериментальных животных.

общего белка, холестерина, креатинина в сыворотке. Степень гипертрофии левого желудочка сердца оценивали по коэффициенту гипертрофии (КГ). Статистическую обработку результатов проводили с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что у крыс, подвергнутых НЭ и получающих в течение двух последующих месяцев стандартный корм, происходит изменение биохимических показателей крови. Отмечается достоверное увеличение уровня мочевины, холестерина, фосфора, снижение общего кальция в сыворотке крови (таблица). Кроме того, у данной группы животных происходит повышение АД (150 ± 10 мм рт.ст.) относительно ложнооперированного контроля (115 ± 5 мм рт.ст.) и развивается гипертрофия левого желудочка сердца (ГЛЖС). Коэффициент гипертрофии составлял в среднем $2,94 \pm 0,12$ (у контрольной группы: $2,06 \pm 0,13$).

Использование МБД, включающей кетостерил, замедляло прогрессирование экспериментальной уремии у животных. Уровень мочевины у данной группы крыс достоверно не отличался от показателей ложнооперированного контроля. Предотвращалось развитие гипокальциемии, снижался уровень фосфора в сыворотке крови (см. таблицу). Кроме того, у крыс, получающих в диете кетостерил, повышения АД не отмечалось (125 ± 5 мм рт.ст.). Однако развитие ГЛЖС не замедлялось ($КГ = 3,02 \pm 0,14$).

У животных, получающих после НЭ МБД, включающую соевый изолят SUPRO 760, уровень мочевины крови хотя и превышал контрольные показатели, но был достоверно ниже, чем в группе крыс, содержащихся на стандартной диете. Общий кальций от контроля не отличался. Кроме того, МБД,

дополненная SUPRO 760, так же как и диета с кетостерилом, снижала прирост концентрации неорганического фосфора в сыворотке крови, отмеченный после НЭ у животных на стандартном рационе. Статистически достоверных различий по содержанию общего кальция и фосфора в сыворотке крови между двумя группами крыс, получающими МБД, отмечено не было. При обоих видах МБД прирост холестерина оказался значительно ниже, чем на фоне рациона без ограничения потребления протеина. Содержание общего белка и альбумина крови не отличалось от соответствующих показателей контрольной группы на стандартной диете (см. таблицу).

АД у животных, получающих соевый изолят существенно не повышалось (130 ± 3 мм.рт.ст.). ГЛЖС ($КГ = 2,60 \pm 0,10$) была выражена в меньшей степени, чем у крыс, употреблявших после НЭ стандартный корм или кетостерил.

Следует отметить, что за весь период наблюдения у животных как на обоих видах малобелкового рациона, так и у контрольной группы, получающей SUPRO 760, отсутствовало снижение массы тела.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что использование МБД с добавлением соевого белка замедляет прогрессирование уремии, снижает выраженность ГЛЖС и предотвращает повышение АД, сопровождающее течение экспериментальной ХПН у крыс, содержащихся на стандартном пищевом рационе.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты показали, что у животных через 2 месяца после НЭ происходит повышение АД, развивается ГЛЖС, отмечается гиперхолестеринемия. Эти симптомы существенно влияют на скорость прогрессирования экспериментальной ХПН. Еще

одним фактором, влияющим на течение заболевания является нарушение фосфорно-кальциевого обмена. В наших исследованиях выявлено повышение фосфора и снижение кальция в сыворотке крови животных, подвергнутых уменьшению массы функционирующих нефронов. Известно, что задержка фосфора с возникновением гиперфосфатемии, как и снижение уровня кальция в крови, вызывают развитие вторичного гиперпаратиреоза. Гиперфосфатемия снижает чувствительность паращитовидных желез к содержанию кальция в крови и приводит к увеличению синтеза и секреции ПТГ. В наших предыдущих исследованиях было показано повышение содержания ПТГ в сыворотке крови крыс через 2 месяца после НЭ [17]. Гиперпаратиреоз, в свою очередь, усугубляет нарушения метаболизма кальция, ускоряя прогрессирование ХПН [18]. Практически все продукты животного происхождения, содержащие много белка, имеют в своем составе и много фосфора. Поэтому при ограничении потребления белка уменьшается и поступление в организм фосфора. Кроме того, продукты метаболизма белка обладают токсическими эффектами, усиливают нагрузку на почки, и неоправданно высокое содержание протеинов в пище может ускорять развитие почечной недостаточности. В то же время, адекватное их потребление существенно снижает скорость прогрессирования заболевания.

Используемая в наших исследованиях МБД с добавлением кетостерила замедляла прогрессирование экспериментальной уремии, предотвращая как повышение уровней мочевины и фосфора, так и снижение кальция в сыворотке крови животных. Положительное влияние препарата на фосфорно-кальциевый метаболизм может быть обусловлено тем, что кетокислоты и метионин присутствуют в виде кальциевых солей, в связи с чем служат хорошим источником кальция и дают фосфатсвязывающий эффект. Литературные данные свидетельствуют о том, что МБД с добавлением аминокислот и их кетоаналогов предотвращает развитие вторичного гиперпаратиреоза и кальцификацию почечной паренхимы, усугубляющих течение ХПН. Наши исследования применения МБД в сочетании с приемом кетостерила также показали, что помимо поддержания белкового баланса, кетоаналоги АК способствуют регуляции фосфорно-кальциевого обмена и АД у крыс, подвергнутых НЭ, и замедляют прогрессирование экспериментальной уремии.

Необходимо подчеркнуть, что при снижении содержания белков в диете особенно важен их качественный состав. Предпочтение отдается продуктам с наибольшей биологической ценностью,

то есть с наилучшим соотношением незаменимых АК. Одним из таких препаратов считают соевый изолят SUPRO 760, который, обладая полным набором аминокислот, практически не содержит фосфора. Следует отметить, что основным аргументом против использования МБД у пациентов в додиализный период является возможность развития белково-энергетической недостаточности в результате снижения концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови, что часто сочетается с уменьшением массы тела и увеличением смертности. Полученные нами данные показали, что МБД с добавлением соевого изолята может успешно применяться в течение достаточно длительного срока, не вызывая указанных изменений. Об эффективности использования SUPRO 760 свидетельствует снижение уровней фосфатов и мочевины крови, отсутствие гипоальбуминемии и потери массы тела у экспериментальных животных. Замена животного белка в пищевом рационе крыс соевым протеином также предотвращает повышение АД и приводит к менее выраженному нарастанию ГЛЖС. Таким образом, низкобелковый рацион с соевым изолятом оказывается предпочтительнее кетостерила в отношении влияния на скорость нарастания ГЛЖС у крыс, подвергнутых НЭ. Кроме того, вегетарианская диета с добавлением как SUPRO 760, так и кетостерила снижает уровень общего холестерина в сыворотке крови, что позволяет говорить об уменьшении риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Наконец, использование МБД с добавками соевого изолята имеет преимущество по сравнению со стандартной диетой не только в отношении влияния на прогрессирование экспериментальной ХПН, но и воздействует на ряд важнейших метаболических параметров у здоровых животных. В частности, полученные в данной работе результаты подтверждают факт холестеринснижающего воздействия соевого белка и служат дополнительным обоснованием целесообразности применения МБД с SUPRO 760. Однако для объективной оценки эффективности МБД с добавлением соевых продуктов и выявления ее места среди других методов консервативной терапии ХПН необходимы дополнительные длительные и разносторонние клинические и экспериментальные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии соевого изолята SUPRO 760 на замедление скорости прогрессирования экспериментальной ХПН, снижение АД и уменьшение гипертрофии левого желу-

дочка сердца крыс по сравнению со стандартной диетой. Они подтверждают целесообразность использования добавок из протеинов сои в пищевом рационе нефрологических больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко ВМ. Малобелковая диета при хронической почечной недостаточности. В: Рябов СИ, ред. *Лечение хронической почечной недостаточности*. Фолиант, СПб. 1997;135-146
2. Кучер АГ Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 1997;(1):79-84
3. Levey AS, Adler S, Caggiula AW et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (5):652-663
4. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; (3):23-27
5. Messina M, Gardner C, Barnes S. Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go: commentary on the fourth international symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. *J Nutr* 2002; 132(2):547S-551S
6. Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, Jacob F. Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed? *J Feline Med Surg* 2000; 2(2): 75-82
7. Schafer L, Meier K, Hafner C et al. Protein restriction influences glomerular matrix turnover and tubular hypertrophy by modulation of renal proteinase activities. *Mineral Electrolyte Metab* 1996; 22 (1-3): 162-167
8. Soroka N, Silverberg DS, Greemland M et al. Comparison of a vegetable-based (soya) and an animal-based low - protein diet in predialysis chronic renal failure patients. *Nephron* 1998; 72(2):173-180
9. Лифшиц НЛ, Николаев АЮ. Применение диеты с низким содержанием белка в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот при лечении хронической почечной недостаточности. Современное состояние проблемы. *Тер арх* 1999; (1):74-77
10. Tzekov VD, Tilikian EE, Pandeva SM et al. Low protein diet and ketosteril in predialysis patients with renal failure. *Folia Med (Plovdiv)* 2000; 42(2): 34-37
11. Zakar G. The effect of a keto acid supplement on the course of chronic renal failure and nutritional parameters in predialysis patients and patients on regular hemodialysis therapy: the Hungarian Ketosteril Cohort Study. *Wien Klin Wochenschr* 2001; 113(17-18): 688-694
12. Locatelli F. Is the type of protein in the diet more important than its quantity for slowing progression of chronic renal insufficiency? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12(3): 391-393
13. Fournier D, Erdman JW, Gordon GB. Soy, its components and cancer prevention: a review of the in vitro, animal and human data. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention (Baltimore)* 1998; 7(11): 1055-1065
14. Kaneko K, Masaki U, Aikio M et al. Urinary calcium and calcium balance in young women affected by high protein diet of soy protein isolate and adding sulfurcontaining amino acids and for potassium. *J Nutr Sci Vitaminol* 1990; 36(2): 105-116
15. Barnes S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. *Proc Soc Exp Biol Med (Cambridge)* 1998; 217(3): 386-392
16. Gentil M G, Manna G, D'Amico G. Soy consumption and renal function in patients with nephrotic syndrom: clinical effects and potential mechanism. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 [Suppl 6]: 151-165
17. Барабанова ВВ, Береснева ОН. Является ли паратиреоидный гормон основным повреждающим фактором сосудов печени при экспериментальной почечной недостаточности? *Нефрология* 1998; 2(1): 99-104.
18. Cannella G, Messa P. Pathogenesis and treatment of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Int J Artif Organs* 1999; 22(1): 1-7

Поступила в редакцию 14.07.2003 г.

© Т.А.Барабанова, С.К.Чурина, 2003
УДК [611.127-008.318+663.6+664.4].001.5

Т.А. Барабанова, С.К. Чурина

МЕХАНИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ, РИТМОИНОТРОПНЫЕ ОТНОШЕНИЯ В МИОКАРДЕ КРЫС И ДЕФИЦИТ МИНЕРАЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ

T.A. Barabanova, S.K. Churina

MECHANICAL ACTIVITY, RHYTHMOINOTROPIC RELATIONSHIPS IN MYOCARDIUM OF RATS AND DEFICIENCY OF MINERAL SUBSTANCES IN DRINKING WATER

Лаборатория клинической и экспериментальной кардиологии Института физиологии им. акад. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Сравнительное исследование механических свойств миокарда крыс, получавших дефинитивное питание. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В условиях изометрического и физиологического режимов механических нагрузок проведен анализ сократимости миокарда крыс, получавших воду с нормальным низким содержанием катионов Ca^{++} и Mg^{++} . **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При нормальном содержании кальция (120 мг/л) и магния (45 мг/л) в питьевой воде у крыс отмечается увеличение сократимости миокарда, которое сопровождается замедлением релаксации при всех конечносистолических длинах по сравнению с параметрами, регистрируемыми у животных, получавших воду с низким содержанием кальция и магния (петербургская водопроводная вода). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Миокард крыс, получавших воду с нормальным содержанием кальция и магния, характеризуется ярко выраженной лестницей Боудича и постстимуляционной потенциацией, в отличие от животных, получавших воду с низким содержанием кальция и магния.

Ключевые слова: миокард, сократимость, релаксация, дефицит кальция и магния, питьевая вода.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to comparatively investigate the mechanical properties of the myocardium of rats receiving definitive diet. **MATERIAL AND METHODS.** An analysis of myocardium contractility of rats drinking water with normal low content of Ca^{++} and Mg^{++} cations was carried out under conditions of isometric and physiological regimens of mechanical loading. **RESULTS.** Under conditions of normal content of calcium (120 mg/l) and magnesium (45 mg/l) in drinking water the rats showed increased contractility of the myocardium followed by delayed relaxation in all end-systolic lengths as compared to the parameters registered in the animals given water with low concentrations of calcium and magnesium (St. Petersburg pipe water). **CONCLUSION.** The myocardium of rats drinking water with normal concentration of calcium and magnesium is characterized by well pronounced Bowditch scale and post-stimulation potentiation unlike the animals given water with low concentration of calcium and magnesium.

Key words: myocardium, contractility, relaxation, calcium and magnesium deficiency, drinking water.

ВВЕДЕНИЕ

В свое время нами была сформулирована гипотеза, объясняющая высокую распространенность артериальной гипертензии в Ленинграде и Северо-Западном регионе Европы, согласно которой выявлены минералозависимые (кальций-магниевый дефицитные) ее формы. Гипотеза основана на сопоставлении распространения гипертензии в Ленинграде и особенностей ионного состава воды в этом регионе. Критическая оценка региональных различий в частоте артериальной гипертензии позволила предположить возможную связь ее с какими-то экологическими факторами, отличающими данный регион от остальных и имеющими отношение к формированию реакций сердечно-сосудистой системы [1].

Оказалось, что показатели общей минерализации и ионного состава воды рек и озер Северо-Запада Европы отличаются от должных в десятки раз [2]. Показатели жесткости воды этого региона крайне низки и составляют 0,8 мг-экв/л вместо 7,0 мг-экв/л. Вопрос о значении Ca^{2+} воды для развития артериальной гипертензии в литературе практически не обсуждается, а физиологические работы по этой проблеме отсутствуют. Кажется целесообразным проведение экспериментальных исследований в этом направлении для исключения одной из возможных причин высокой распространенности артериальной гипертензии в Северо-Западном регионе Европы [1].

Ранее нами было показано, что миокард крыс, получавших питьевую воду с нормальным содер-

жанием кальция и магния, и крыс, содержащихся в условиях дефицита этих ионов в составе воды (невская вода), отличался рядом особенностей действия основного кальцийрегулирующего гормона (паратиреоидного гормона) [3].

В настоящее время очевидно, что ионизированные минералы питьевой воды имеют высокие показатели физиологической адекватности [4], биологической доступности [5,6] и всасывания [7]. Благодаря этому относительно небольшие концентрации вносимых в «мягкую» питьевую воду минеральных веществ могут оказывать выраженный физиологический эффект и в большой степени компенсировать минеральную недостаточность. Была продемонстрирована большая важность кальция и магния питьевой воды для формирования критической массы костного скелета и цитоскелета, для уровня артериального давления и распространенности гипертонической болезни, а также для состояния сократительного миокарда, стромы и клапанных структур сердца. Настоящая работа посвящена исследованию механических свойств и ритмоинotropии миокарда у животных с дефицитом минеральных веществ в водном пуле суточного рациона.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В опытах использовались крысы-самцы линии Вистар в возрасте 24–26 нед. С момента перехода к дефинитивному питанию животные содержались на стандартном пищевом рационе. Воду животные получали *in libitum*: 1-я группа животных содержалась в течение двух месяцев на воде с должной концентрацией в ней двухвалентных катионов Ca и Mg (120.0 и 45.0 мг/л соответственно) ($n=10$); 2-я группа получала воду с низким содержанием Ca и Mg (8.0 и 3.0 мг/л соответственно) – петербургская водопроводная вода ($n=10$).

Эксперименты выполнены на тонких папиллярных мышцах правого желудочка сердца крыс. Под эфирным наркозом производили декапитацию. После быстрого иссечения препараты сердечной мышцы помещали в ванночку с физиологическим раствором следующего состава: NaCl-139,30; KCl-3,50; NaH_2PO_4 -0,58; Na_2HPO_4 -2,11; NaHCO_3 -1,79; глюкоза-8,33; CaCl_2 -2,25; MgSO_4 -0,63 ммоль/л. Буферные компоненты обеспечивали pH – 7.0-7.2. Температура раствора в экспериментах с миокардом теплокровных 28°C. Стимуляцию проводили через широкие платиновые электроды, расположенные вдоль мышцы, сверхпороговыми импульсами (длительность межимпульсного интервала – 3,0 с).

Одним концом мышцу прикрепляли к датчику силы, а другим – к рычагу прецизионного эргометра, с помощью которого осуществляли нагружение.

В режиме с физиологической последовательностью нагрузок одновременно регистрировали изменение длины и силы. В этом режиме мышца вначале сокращалась изометрически до тех пор, пока сила не становилась равной заданному грузу. Затем она укорачивалась под переменной нагрузкой, пропорциональной изменению длины и скорости её изменения (ауксотоническое укорочение). После достижения конечносистолической длины (Лкс) мышца изометрически расслаблялась до уровня предварительной нагрузки, а затем растягивалась по линейному закону. Описание сервосистемы и деталей экспериментов дано ранее [3,8].

При регистрации сокращений в изометрическом режиме в качестве измеряемых параметров служили: максимум силы изометрических сокращений (P_0), характерное время расслабления t_{30} . Последний параметр отражает время расслабления изометрического сокращения до 30% от его максимальной амплитуды.

Для более полной оценки сократимости миокарда, а также его способности к расслаблению использовали описанный выше физиологический режим. В последнем случае в качестве меры механической функции миокарда получали связь конечносистолическая длина (ксл)– конечносистолическая сила ($P_{ксл}$), а также $L_{ксл} - t_{30}$, где t_{30} – характерное время расслабления изолированного миокарда в фазу изометрического расслабления.

В нормальном растворе регистрировали серии сокращений для разных уровней постнагрузки.

При статистической обработке материалов использован метод Вилкасона. Статистические расчеты выполнялись с использованием стандартных пакетов прикладного статистического анализа (STATGRAPHICS V.3.0)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Механическая активность миокарда крыс с нормальным и низким содержанием Ca и Mg в питьевой воде.

Изометрический режим. В экспериментах на папиллярных мышцах крыс, получавших воду с нормальным содержанием Ca и Mg, при постоянной частоте стимуляции (длительность межимпульсного интервала – 3.0с) наблюдалось увеличение максимальной силы сокращения (P_0), регистрируемой в изометрическом режиме в среднем на 45,0% от уровня, регистрируемого у крыс, получавших воду с низким содержанием Ca и Mg (петербургская водопроводная вода). Рост силы изометрического сокращения у крыс 1-й группы сопровождается увеличением характерного времени расслабления t_{30} , т.е. уменьшением относительной

скорости изометрического расслабления на $55,0 \pm 6,5\%$ по сравнению с результатами, регистрируемыми у крыс 2-й группы. При этом не наблюдалось достоверных изменений времени достижения максимума (ВДМ).

Физиологический режим. При проведении сравнительного исследования механической функции препаратов миокарда крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg, и крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, в физиологическом режиме механических нагрузок были получены дополнительные сведения о влиянии диеты на эту функцию. На рис.1 приведены нормированные связи конечносистолическая длина – конечносистолическая сила (Лкс-Ркс) для препаратов миокарда крысы двух исследуемых групп.

При нормировке по оси ординат откладывали значения конечносистолического груза относительно максимальной силы сокращения, развиваемой в изометрическом режиме. Точно так же по оси абсцисс откладывали значение конечносистолической длины по отношению к этой длине в изометрическом режиме. В результате имелась возможность оценить угол наклона связи Лкс-Ркс в указанных координатах. Поскольку тангенс угла наклона нормированной связи Лкс-Ркс отражает сократимость миокарда [9], по изменению этого параметра можно оценить влияние диеты с нормальным содержанием кальция и магния на сократимость миокарда. Так, из рис. 1 видно, что у крыс 1-й группы тангенс угла наклона связи Лкс-Ркс увеличивается на 30% по сравнению с результатами, регистрируемыми у крыс 2-й группы. Полученные результаты свидетельствуют об увеличении сократимости миокарда у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg. При изучении связи конечносистолическая длина – характерное время расслабления t_{30} (Лкс- t_{30}) было показано, что увеличению сократимости миокарда у крыс 1-й группы при всех конечносистолических длинах (Лкс) сопутствует увеличение параметра t_{30} , т.е. уменьшение относительной скорости изометрического расслабления при всех фиксированных длинах (Лкс) (рис. 2).

Таким образом, у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg в питьевой воде, регистрируется увеличение сократимости миокарда, сопровождающееся уменьшением относительной скорости изометрического расслабления, т.е. замедлением релаксации при всех конечносистолических длинах по сравнению с параметрами, регистрируемыми у крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg (петербургская водопроводная вода)

Ритмоинотропные отношения в миокарде

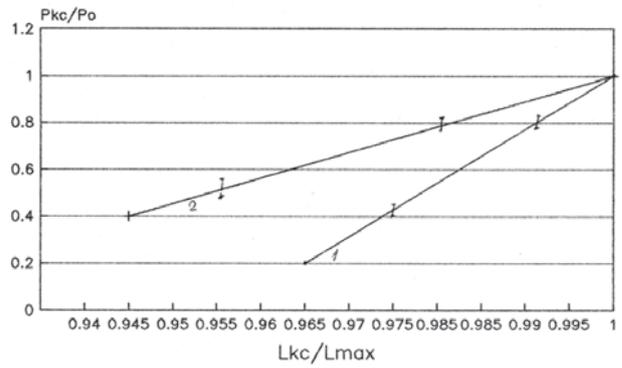


Рис. 1. Связь конечносистолическая длина – конечносистолическая сила (Лкс/Ркс) в миокарде. По оси ординат - конечносистолическая сила в долях от Pmax. По оси абсцисс - конечносистолическая длина в долях от Lmax. 1 – Крысы, получавшие воду с низким содержанием Са и Mg (петербургская водопроводная вода). 2 – Крысы, получавшие воду с нормальным содержанием Са и Mg.

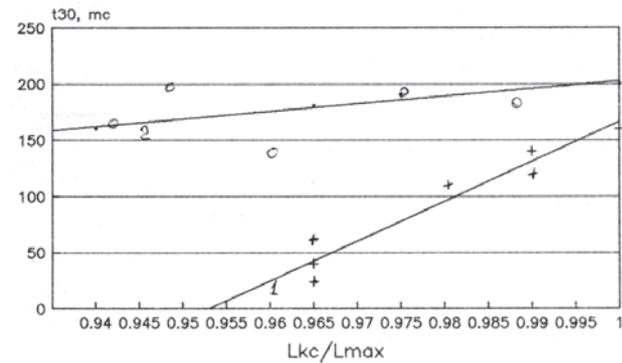


Рис. 2. Связь конечносистолическая длина – характерное время расслабления. По оси ординат - характерное время расслабления t_{30} . По оси абсцисс - конечносистолическая длина в долях от Lmax. 1-2 – как на рис. 1.

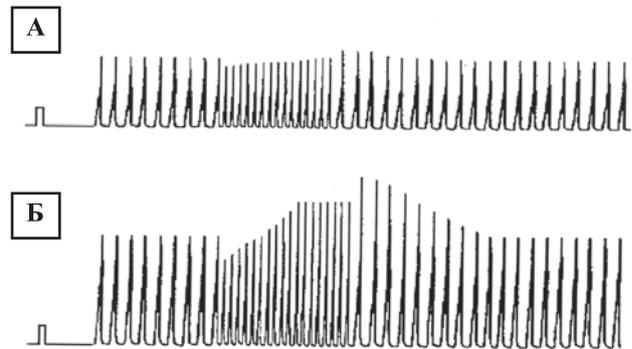


Рис. 3. Переходные процессы при изменении частоты стимуляции. Калибровка - 100 мг.

А – Крысы, получавшие воду с низким содержанием Са и Mg (петербургская водопроводная вода). Б – Крысы, получавшие воду с нормальным содержанием Са и Mg.

крыс, получавших воду с нормальным и с низким содержанием Са и Mg в питьевой воде.

При исследовании **связи частота-сила** поступали следующим образом. Препарат «вработывался» при базовом интервале между стимулами 3 с. 30 мин. После достижения стационарной амплитуды сокращений с базового периода стимуляции переключали стимулятор на новый период стимуляции (1 с) и записывали переходный

процесс сокращений, т.е. динамику величин сокращений до достижения нового стационарного уровня. После установления стационарного уровня сокращений при новом периоде сокращений ступенчато переключали стимулятор на базовый ритм и вновь записывали переходный период. Таким образом, осуществляли следующую программу изменения межимпульсного интервала: 3 с - 1 с - 3 с.

Рис. 3 иллюстрирует изменение силы сокращений препаратов миокарда крыс при переходе от стимуляции с межимпульсным интервалом 3,0 с к стимуляции с межимпульсным интервалом 1,0 с. На рис. 3Б показан переходный процесс, наблюдаемый у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg в питьевой воде. При увеличении частоты стимуляции сила сокращения вначале падает, а затем растет, стационарные сокращения при высокой частоте стимуляции превосходят величину сокращений при базовой частоте на 20-25%. Переходный процесс с хорошо выраженной лестницей Боудича быстрый, его крутизна достаточно большая, требуется всего 8-10 сокращений, чтобы достичь стационарного уровня, не наблюдается рост диастолического напряжения. На рис. 3А представлен переходный процесс, наблюдающийся у крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg. При переходе с базового периода стимуляции на период стимуляции с интервалом 1,0 с выраженность лестницы Боудича незначительна: величина стационарной амплитуды сокращений при высокой частоте стимуляции практически равна ее величине на базовой частоте. Рост диастолического тонуса отсутствует.

При переходе с высокой частоты стимуляции при межимпульсном интервале 1,0 с на базовую частоту, когда интервал равен 3,0 с, у животных 1-й группы наблюдалась выраженная **постстимуляционная потенция** (ПСП). Разность между величиной первого сокращения после перехода с высокой частоты на базовую и стационарной величиной сокращения на базовой частоте составляет 30-40%. У крыс 2-й группы выраженность постстимуляционной потенции значительно меньше – 7-10%.

Таким образом, полученные результаты показывают, что у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg, наблюдается более ярко выраженная лестница Боудича, что свидетельствует о влиянии водного пула минеральных веществ на ритмоинотропные отношения в миокарде. При увеличении частоты стимуляции сила сокращения вначале падает, а затем растет. Постстимуляционная потенция выражена хорошо. У крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, наблюдается сглаженная частотная зависимость силы сокраще-

ний и менее выраженные лестница Боудича и постстимуляционная потенция.

В ряде случаев переходные процессы в миокарде изучаются после предварительной паузы. При этом первое после паузы сокращение в сердцах некоторых животных, в частности крыс, оказывается высокоамплитудным (**потенция покоем**).

По методике, описанной ранее [1], оценивали изменения прироста амплитуды сокращений в лестницах Боудича, получаемых стимуляцией препарата с интервалом между стимулами 3,0 с после трехминутных интервалов покоя. У крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg, после трехминутного периода покоя амплитуда первого сокращения составила $128,0 \pm 7,0\%$. У крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, наблюдается меньший прирост первого после периода покоя сокращения по сравнению с последним – $112,0 \pm 5,5\%$.

Таким образом, у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg, наблюдается более выраженная потенция покоем по сравнению с группой крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg.

Полученные результаты показывают, что ритмоинотропные явления в миокарде (связь частота-сила, ПСП, потенция покоем) более выражены у животных 1-й группы, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg. Снижение (вплоть до подавления) постстимуляционной потенции и потенции покоем, наблюдающиеся у крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, являются показателями очень низкой сократительной активности миокарда животных 2-й группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенность нашей работы заключается в том, что влияние дефинитивного питания животных на механическую функцию миокарда исследовалось не только в изометрическом, но и в физиологическом режиме механических нагрузок, причем оценивали не только процесс сокращения сердечной мышцы, но и процесс расслабления, а также изменения ритмоинотропных отношений в миокарде крыс.

Результаты исследований, приведенные на рис. 1-2, показывают влияние Са- Mg диеты на уровень и кинетику внутриклеточного кальция в кардиомиоцитах крысы. Об этом косвенно свидетельствуют характерные изменения тангенса угла наклона нормированной связи Lкс-Ркс и выраженный положительный инотропный эффект у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg.

Установлено, что между параметрами сокращения и расслабления в определенных ситуациях имеется тесная корреляция [3]. Поскольку у крыс 1-й

группы, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg, имеет место выраженный инотропный эффект, то можно полагать, что по крайней мере частично влияние дефинитивного питания на расслабление опосредуется через изменение силы сокращений. В данном контексте появляется задача выделения чисто расслабляющего (лузитропного) эффекта Са-Mg диеты. Это можно реализовать путем изучения влияния диеты на расслабление в строго контролируемых механических условиях, т.е. при фиксированных значениях длины и нагрузки. Так, для разделения инотропного и лузитропного влияния дефинитивного питания животных использовали режим с физиологической последовательностью нагрузок, который позволил учесть влияние механических переменных. Было показано, что увеличению сократимости миокарда у крыс 1-й группы при всех конечносистолических длинах (Лкс) сопутствует увеличение параметра t_{30} , т.е. замедление релаксации при всех Лкс (см. рис.2) по сравнению с результатами, регистрируемыми у крыс 2-й группы, получавших воду с низким содержанием Са и Mg.

Можно предположить, что содержание животных на питьевой воде с должной концентрацией в ней двухвалентных катионов Ca^{2+} и Mg^{2+} приводит к росту силы сокращения и замедлению релаксации при всех конечносистолических длинах путем фосфорилирования тропонина, увеличения сродства тропонина к кальцию и замедления распада кальций-тропонинных комплексов. Возможно, при получении животными воды с нормальным содержанием Са и Mg происходит мобилизация дополнительного ионизированного кальция из комплекса кальсеквестрин-кальций, находящегося в терминальных цистернах саркоплазматического ретикула. Об этом свидетельствуют и изменения ритмоинотропных отношений у крыс 1-й группы: ритмоинотропные явления (связь частота-сила, ПСП, потенциация покоем) более выражены у животных, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg. У крыс 2-й группы, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, наблюдается снижение (вплоть до подавления) постстимуляционной потенциации и потенциации покоем, что является показателем очень низкой сократительной активности миокарда этих животных.

Учитывая, что ключевую роль в ритмоинотропии миокарда выполняет саркоплазматический ретикулум (СР), можно дать интерпретацию полученных нами данных. Появление «положительной лестницы» у крыс, получавших воду с нормальным содержанием Са и Mg, обусловлено увеличением входа Ca^{+2} по кальциевым каналам и

нагрузением СР. Сглаживание лестницы Боудича у крыс 2-й группы является результатом снижения как кальцийвысвобождающей, так и кальцийпоглощающей функции ретикула при каждом цикле возбуждения. Снижение ПСП и потенциации покоем у крыс, получавших воду с низким содержанием Са и Mg, может быть следствием большой утечки Са из терминальных цистерн СР в интервалах между сокращениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования сократимости миокарда показали, что у крыс питомника Колтуши (Санкт-Петербург), которые находятся в условиях низкой минерализации воды [2], когда показатели жесткости воды региона составляют 0,8 мг-экв/л вместо 7,0 мг-экв/л, двухмесячное получение воды с нормальным получением Са и Mg (120,0 и 45,0 мг-экв/л соответственно) приводит к адаптивным изменениям функции миокарда: росту силы сокращений и замедлению релаксации. Исследования ритмоинотропии миокарда у крыс, получавших в течение 2 месяцев воду с нормальным содержанием Са и Mg, свидетельствует о восстановлении сниженной кальцийпоглощающей и кальцийвысвобождающей функции саркоплазматического ретикула.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чурина СК. Эколого-физиологические аспекты формирования артериальной гипертензии в условиях Ленинграда (факты и гипотезы). *Физиол журн СССР* 1988; 74(11):1615-1621
2. *Международные стандарты питьевой воды*. ВОЗ. Женева. Медицина, М. 1973; 68 с
3. Барабанова ТА, Мархасин ВС, Никитина ЛВ, Чурина СК. Особенности влияния паратиреоидного гормона на механическую активность миокарда крыс при дефиците кальция и магния в питьевой воде. *Физиол журн СССР* 1992; 78(7):71-77
4. PM de la Sierra, Aquilera M et al. Increased activity of Mg^{2+}/Na^{+} exchanger in red blood cells from essential hypertension patients. *Hypertension* 1994; 23(2): 987-991
5. Abdulla M, Beybeani A, Dashti H. Dietary intake and bioavailability of trace elements. *Biol Trace Elem Res* 1989; 21:173
6. Couzy F, Kastenmayer P, Vigo M et al. Ca bioavailability from Ca- and sulfate-rich mineral water, compared with milk in adult women. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(6):1239-1244
7. Quo P, Sun P, Stacewicz-Sapuntzakis M. Bioavailability of calcium from various diet formulations in rats. *FASEB J* 1995; 9,abstr. 3620.
8. Бляхман ФА, Изаков ВЯ, Мих АД. Метод задания физиологического режима в изолированных полосках миокарда (имитация сердечного цикла). *Физиол журн СССР* 1984; 70(11): 1581-1583
9. Изаков ВЯ, Бляхман ФА, Проценко ЮЛ. Сокращение и расслабление миокарда в режиме с физиологической последовательностью нагрузок. *Физиол журн СССР* 1988; 74(2):209-215

Поступила в редакцию 23.06.2003 г.

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, А.Н.Слученко, Е.А.Доломатова, Б.А.Насибуллин, 2003
УДК [618.2:612.460/.463].001.5

*А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, А.Н. Слученко, Е.А. Доломатова,
Б.А. Насибуллин*

СОСТОЯНИЕ ПОЧЕЧНОГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РЕЗЕРВА У БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

*A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov, A.N. Sluchenko, E.A. Dolomatova,
B.A. Nasibullin*

STATE OF RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN WHITE RATS DURING PHYSIOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - изучение состояния почечного функционального резерва у крыс при беременности. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование проведено на белых лабораторных крысах. Обследовано 4 группы животных: 1-я и 2-я группы – небеременные самки с массой тела 215-250 г, 3-я и 4-я группы – беременные крысы (вторая половина беременности, масса плодов 3-5 г) с массой тела 240-270 г. Величину почечного функционального резерва определяли по приросту клиренса креатинина между группой животных в условиях водной нагрузки (исходные значения СКФ) и острой осмотической нагрузки 3% раствором хлорида натрия (стимулированные значения СКФ). Состояние канальцевого отдела нефрона анализировали на основе изучения почечной экскреции кальция, фосфатов, осмотически активных веществ и белка. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что у крыс при физиологическом течении беременности увеличивается величина почечного функционального резерва, что сопровождается ростом экскреции эндогенных нитратов и нитритов. Также при физиологическом течении беременности установлено повышение точности почечной регуляции осмотического гомеостаза. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** 1. Величина почечного функционального резерва у крыс при беременности возрастает. 2. При физиологическом течении беременности у крыс возрастает почечная экскреция неорганических окислов азота. 3. При беременности у крыс повышается точность почечных механизмов регуляции осмотического гомеостаза.

Ключевые слова: крысы, беременность, функциональное состояние почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the state of renal functional reserve in rats during pregnancy. **MATERIAL AND METHODS.** The investigation was performed in 4 groups of white laboratory rats: groups 1 and 2 - non-pregnant rats with body mass 215-250 g, groups 3 and 4 - pregnant rats (second half of pregnancy, mass of the fetuses 3-5 g) with body mass 240-270 g. The value of renal functional reserve was determined by increased creatinine clearance between groups of animals under conditions of water loading (basal CFR values) and acute osmotic loading with 3% solution of sodium chloride (stimulated CFR values). The state of the tubular portion of the nephron was analyzed on the basis of investigating renal excretion of calcium, phosphates, osmotically active substances and protein. **RESULTS.** It was found that in rats with physiological course of pregnancy the value of renal functional reserve was increased which was followed by increased excretion of endogenous nitrates and nitrites. It was also shown that during physiological course of pregnancy the renal regulation of osmotic homeostasis was more exact. **CONCLUSION.** 1. The value of the renal functional reserve in rats increases during pregnancy. 2. Renal excretion of inorganic nitrogen oxides increases in rats during physiological development of pregnancy. 3. Renal mechanisms of regulation of osmotic homeostasis work more exactly in pregnant rats.

Key words: rats, pregnancy, functional state of kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что беременность сопровождается существенной перестройкой параметров водно-солевого обмена. Увеличение массы тела женщины во время беременности закономерно сопровождается ростом объема внеклеточной жидкости. Показано, что работа почек, одного из главных эфферентных органов регуляции осмотического, ионного, волемиического и кислотно-основного гомеостаза, также претерпевает значительные изменения [1]. Следствием таких событий являются

отчетливые сдвиги концентрационных и физико-химических показателей внеклеточной жидкости организма [2]. Наряду с этим происходит адекватная динамика внутривисцеральных и системных параметров гуморальной регуляции водно-солевого обмена [3,4]. Таким образом, роль почек при физиологическом течении беременности изучена достаточно подробно и важность их в адаптации организма не вызывает сомнений.

Между тем, во многом остается не выясненным, в какой мере при физиологической беремен-

Показатели водно-солевого обмена и деятельности почек беременных и небеременных крыс в условиях водной и осмотической нагрузок ($\bar{X} \pm m$)

Исследуемые показатели	Небеременные крысы		Беременные крысы	
	Водная нагрузка n=12	Осмотическая нагрузка n=13	Водная нагрузка n=12	Осмотическая нагрузка n=12
Диурез, мл/ч	1,7±0,2	1,1±0,3	1,8±0,3	2,1±0,2 - p2<0.01
Клиренс креатинина, мкл/мин	497±18	662±29	422±14 p1<0.05	1011±31 p1<0.05 p2<0.01
Нитраты и нитриты плазмы крови, мкмоль/л	8,9±0,2	7,4±0,1	17,7±0,4 p1<0.05	9,8±0,4 p1<0.01 p2<0.01
Осмоляльность плазмы крови, мосм/кг H ₂ O	298±2	327±1	289±2 p1<0.05	314±3 p1<0.01 p2<0.01
Нитраты и нитриты мочи, мкмоль/л	6,5±0,1	27,3±0,3	26,5±0,2 p1<0.05	41,6±0,7 p1<0.01 p2<0.05
Экскреция нитратов и нитритов на 1 мл КФ, мкм/мл	0,0005±0,0001	0,0008±0,0001	0,0021±0,0001 p1<0.01	0,0017±0,0001 - p2<0.01
Экскреция ОАВ на 1 мл КФ, мосм/мл	0,005	0,019	0,007	0,026
Экскреция фосфатов на 1 мл КФ, мкмоль/мл	0,21±0,02	0,25±0,03	0,38±0,01 p1<0.01	0,43±0,01 - p2<0.01
Экскреция кальция на 1 мл КФ, мкмоль/мл	0,023	0,081	0,050 p1<0.01	0,081 p1<0.01
Экскреция белка на 1 мл КФ, мг/мл	0,0017±0,0001	0,0014±0,0001	0,0016±0,0003	0,0015±0,0001

Примечание. n- количество наблюдений; p1- показатель достоверности отличий в сравнении с водной нагрузкой в группах беременных крыс, p2- показатель достоверности отличий между беременными и небеременными крысами при использовании аналогичных видов нагрузки.

ности реализуется почечный функциональный резерв.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на белых лабораторных крысах. Было обследовано 4 группы животных: 1-я и 2-я группы – небеременные самки с массой тела 215-250г, 3-я и 4-я группы – беременные крысы (вторая половина беременности, масса плодов 3-5 г) с массой тела 240-270г. Крысам 1-й и 3-й группы проводили водную нагрузку в объеме 5% от массы тела. Крысам 2-й и 4-й – осмотическую нагрузку 3% раствором хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. Воду и солевой раствор вводили внутрижелудочно металлическим зондом. После введения жидкости крысы помещались в обменные клетки для сбора мочи. Мочу собирали в течение 2 часов. Из эксперимента животных выводили при помощи декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином, затем центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин. В полученных образцах мочи и плазмы определяли:

1. Белок в моче – на фотометре «КФК-3» (Россия) сульфосалициловым методом.

2. Креатинин плазмы и мочи определяли фотометрически на спектрофотометре «СФ-46» (Россия) по реакции с пикриновой кислотой.

3. Осмоляльность мочи и плазмы определяли криоскопическим методом на осмометре 3D3, Advanced Instruments (США).

4. Концентрацию неорганических фосфатов в моче и плазме крови определяли фотометрическим методом ($\lambda=670$ нм) на спектрофотометре СФ-46 с использованием молибденовокислого аммония. При этом в образцах плазмы крови проводили предварительную депротеинизацию в присутствии 5% раствора трихлоруксусной кислоты.

5. Концентрацию общего кальция плазмы крови и мочи определяли фотометрическим методом ($\lambda=590$ нм) на спектрофотометре СФ-46 в реакции с Арсеназо-III, с использованием стандартных наборов для *in vitro* диагностики производства фирмы Simko ltd. (Украина).

6. Сумму концентраций нитратов и нитритов плазмы крови и мочи определяли фотометрически на спектрофотометре СФ-46 по следующей методике [5]:

- в центрифужную пробирку помещают 0,25 мл 50% раствора сульфата цинка, 0,25 мл 17% раствора феррицианида железа, 1 мл мочи (плазмы, воды – для холостой пробы), добавляют 0,5 мл аммиачно-хлоридного буфера (величина рН 9,6) и 1 мл дистиллированной воды;

- полученную смесь перемешивают и центри-

фигурируют в течение 20 мин при 3000 об/мин;

- отбирают 2,5 мл надосадочной жидкости в колбу, объемом 25 мл, прибавляют 1,25 мл аммиачно-хлоридного буфера, 1,25 мл дистиллированной воды, перемешивают и пропускают через колонку с губчатым кадмием, вначале холостую пробу, затем испытуемые;

- элюат собирают в ту же мерную колбу, добавляют 2 мл 4% раствора реактива Грисса, дополняют до метки объем смеси дистиллированной водой и оставляют на 10 мин;

- измерение против холостой пробы проводят в кювете с длиной оптического хода 10 мм ($\lambda=540$ нм);

- калибровочный график строили по результатам фотометрического анализа растворов нитрата натрия в диапазоне концентраций от 0 до 200 мкмоль/л.

Величины клиренса креатинина и почечной экскреции веществ рассчитывали на 100 г массы тела в соответствии с формулами, предложенными Ю.В.Наточиным.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали, что в ответ на осмотическую нагрузку отмечается повышение клиренса креатинина, как у беременных, так и у небеременных животных (таблица). В то же время в группе беременных крыс прирост показателя клиренса креатинина значительно выше. Важно отметить, что индуцированное осмотической нагрузкой увеличение клиренса креатинина сопровождается повышением почечной экскреции эндогенных нитратов и нитритов (NO_n). Выявленное усиление почечного выделения NO_n более выражено в группе беременных крыс. Причем на фоне увеличения почечной экскреции NO_n уровень данных веществ во внеклеточной жидкости снижается, соответственно на 17% у небеременных и в 1,8 раза у беременных крыс. Также установлено, что при водной нагрузке осмоляльность внеклеточной жидкости при беременности достоверно ниже. Введение 3% раствора хлорида натрия сопровождается отчетливым повышением осмоляльности плазмы крови во 2-й и 4-й группах, однако у беременных крыс данный показатель достоверно ниже. Согласно данным литературы, расчеты экскреции веществ на единицу массы тела и объема клубочкового фильтрата вполне объективно отражают функциональное состояние почечной паренхимы. Результаты наших исследований показывают, что

независимо от вида нагрузки показатели стандартизированной на единицу объема фильтрата экскреции фосфатов, кальция и NO_n достоверно выше при беременности. В то же время величины экскреции белка и осмотически активных веществ при одинаковых видах нагрузки мало отличаются у беременных и небеременных животных.

Таким образом, установлено, что осмотическая нагрузка, по сравнению с водной, приводит к более выраженному повышению параметров клиренса креатинина и почечной экскреции NO_n у беременных крыс в сравнении с небеременными. Также при диурезе, индуцированном водной и осмотической нагрузками, регистрируются более высокие значения экскреции фосфатов и кальция.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование состояния водно-солевого обмена и функции почек при физиологическом и патологическом течении беременности является актуальным направлением современной медицинской науки и практики. Ранее было показано, что становление и развитие патогенетических механизмов преэклампсии тесно связано с нарушением показателей водно-солевого гомеостаза [6] и функции почек [7]. Между тем уже на ранних сроках беременности имеет место существенное увеличение параметров почечной гемодинамики и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [1]. В то же время, по данным литературы, более высокие величины СКФ при беременности наблюдаются при внутривенной инфузии солевого раствора [4]. Таким образом, при беременности имеет место перестройка водно-солевого обмена и деятельности почек, однако физиологические механизмы этого явления изучены недостаточно. Согласно опубликованным данным, методика оценки состояния почечного функционального резерва (ПФР) достаточно точно характеризует степень ренальных дисфункций в клинических исследованиях [8] и в эксперименте [9,10]. Помимо определения величины индуцированного прироста СКФ, данная методика позволяет оценивать и эффективность работы канальцевого отдела нефрона [9]. Оценивая с изложенных позиций полученные результаты можно сделать некоторые заключения.

Мы считаем, что адаптация почки в условиях физиологического течения беременности включает цепь последовательных приспособительных реакций, позволяющих обеспечить повышение эффективности гомеостатических реакций почки. В частности, отмечается повышение величины почечного функционального резерва в группе беременных животных. Кроме того, в условиях острой

осмотической нагрузки величина диуреза и экскреции осмотически активных веществ также возрастает. Совокупность приведенных особенностей, по нашему мнению, отражает адаптивные реакции почки, направленные на повышение точности и мощности регуляции осмотического гомеостаза в организме матери и плода. В данном случае удаление избытка осмотически активных веществ (ОАВ) обеспечивается в основном за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации, а следовательно, и канальцевой загрузки ОАВ на фоне незначительных отличий канальцевой реабсорбции (судя по величине экскреции ОАВ на единицу клубочкового фильтрата). Об эффективности работы осморегулирующей функции почек при беременности можно судить по более низким значениям осмоляльности плазмы у беременных животных, как при водной, так и при солевой нагрузках. Отметим, что полученные результаты не противоречат данным литературы об особенностях состояния осмотического гомеостаза при беременности [11].

В группах беременных крыс, как при водной, так и при осмотической нагрузках, зарегистрированы более значимые величины почечной экскреции нитратов и нитритов. Возможно, базальный уровень продукции эндогенных нитратов и нитритов – важного элемента цикла оксида азота в организме [12] – существенно повышается при беременности. Уместно отметить, что показатель концентрации нитритов и нитратов в плазме крови имеет противоположную динамику, т.е. снижается пропорционально приросту их почечной экскреции. По нашему мнению, такая закономерность свидетельствует о том, что с одной стороны уровень неорганических окислов азота в плазме крови – важный физиологический показатель, значения которого необходимо удерживать в определенных оптимальных пределах. С другой стороны, такие наблюдения позволяют согласиться с выводом о том, что почки выполняют важную роль в поддержании системного уровня этих соединений, в том числе и их продукции [13,14].

Обсуждая состояние канальцевого транспорта, отметим, что на фоне несколько повышенного уровня стандартизированной экскреции NO_x в группах беременных крыс в условиях нагрузочных проб имеет место увеличение показателей экскреции кальция и фосфатов. Вместе с тем экскреция белка на единицу объема фильтрата при беременности достоверно не изменяется. Также не зарегистрировано значимого влияния осмотической нагрузки на данный показатель. Экскреция ОАВ при этом существенно не изменяется у беременных крыс по сравнению с небеременными при

одинаковых видах нагрузок. Сопоставляя приведенные наблюдения можно предположить, что некоторые особенности канальцевой реабсорбции веществ при беременности имеют место. В частности, повышение экскреции фосфатов, реабсорбируемых преимущественно в проксимальном отделе нефрона [15], можно рассматривать, как признак достижения пределов объема их реабсорбции в этом отделе канальца. Мы также не исключаем, что одновременное повышение экскреции кальция и фосфатов у беременных крыс может быть вызвано в том числе и сдвигами показателей кислотно-основного равновесия в сторону более кислых значений. Вероятными причинами которого может быть относительное снижение содержания оснований при 5% водной нагрузке и поступление избыточных количеств ионов хлора – при солевой. Нельзя исключить, что одной из возможных причин модуляции канальцевого транспорта веществ является повышенная продукция и почечная экскреция NO_x . Такое предположение основывается на данных литературы о том, что главным местом реабсорбции нитратов и нитритов является проксимальный отдел нефрона [16]. Действительно, на фоне повышения осмоляльности внеклеточной жидкости под влиянием введения раствора хлорида натрия, вопреки ожидаемому снижению мочеотделения, величина диуреза в группе беременных животных не уменьшается. Вполне возможно, что индуцированное осмотической нагрузкой повышение концентрации нитритов и нитратов в моче оказывает прямое влияние не только на показатели фильтрации, но и на темпы реабсорбции осмотически активных веществ [16,17], а также воды через систему аквапоринов [18] в нефроне.

Способность почек беременных животных к реализации почечного функционального резерва (ПФР) и значительное повышение абсолютных величин ПФР при беременности указывает на то, что адаптационная перестройка почечной деятельности к условиям физиологической беременности реализуется как на сосудисто-клубочковом, так и на канальцевом уровнях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Величина почечного функционального резерва у крыс при беременности возрастает.
2. При физиологическом течении беременности у крыс возрастает почечная экскреция неорганических окислов азота.
3. При беременности у крыс повышается точность почечных механизмов регуляции осмотического гомеостаза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Roberts M, Lindheimer MD, Davison JM. Altered glomerular permselectivity to neutral dextrans and heteroporous membrane modeling in human pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 270(2): F338-F343
2. Fan L, Mukaddam-Daher S, Gutkowska J et al. Enhanced natriuretic response to intrarenal infusion of atrial natriuretic factor during ovine pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 270(5): R1132-R1140
3. Bernard A, Thielemans N, Lauwerys R, van-Lierde M. Selective increase in the urinary excretion of protein 1 (Clara cell protein) and other low molecular weight proteins during normal pregnancy. *Scand J Clin Lab Invest* 1992; 52(8): 871-878
4. Faas MM, Schuiling GA, Klok PA et al. The glomerular filtration rate during pregnancy: saline infusion enhances the glomerular filtration rate in the pregnant rat. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19(2):121-127
5. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клин лаб диагностика* 1994; (6):19-20
6. Дикусаров ВВ, Гоженко АИ. Состояние осморегулирующей функции почек при позднем токсикозе беременных. *Вопр охр материнства и детства*. 1984; (10): 52-56
7. Запорожан ВН, Свирский АА, Гоженко АИ и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у беременных с гестозом. *Медична хімія (Тернополь)* 2001; 3(2): 55-57
8. Sturgiss SN, Wilkinson R, Davison JM. Renal reserve during human pregnancy. *Am J Physiol* 1996; 271(1): F16-F20
9. Гоженко АИ, Карчаускас ВЮ, Долوماتов СИ. Влияние гиперосмотической и водной нагрузок на функциональное состояние почек белых крыс при экспериментальной нефропатии, вызванной хлоридом ртути. *Нефрология* 2002; 6(3):72-74
10. Гоженко АИ, Карчаускас ВЮ, Долوماتов СИ, Долوماتова ЕА, Пыхтев ДМ. Функция почек при кадмиевой нефропатии в условиях водной и солевой нагрузок. *Нефрология* 2002; 6(3):75-78.
11. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб.:1997
12. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицын НС. *Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих*. Наука, М.: 1998
13. Godfrey M, Majid DS. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs. *Am J Physiol* 1998; 275(1): F68-F73
14. Гоженко АИ. Роль оксида азота в молекулярно-клеточных механизмах функции почек. *Укр биохим журнал* 2002; 74(4а): 96
15. Murer H, Hernando N, Forster I, Biber J. Proximal tubular phosphate reabsorption: molecular mechanisms. *Physiol Rev* 2000; 80(4): 1373-1409
16. Zeballos GA, Bernstein RD, Thompson CI, Forfia PR. Pharmacodynamics of plasma nitrate/nitrite as an indication of nitric oxide formation in conscious dogs. *Circulation* 1995; 91(12): 2982-2988
17. Suto T, Losonczy G, Qiu C et al. Acute changes in urinary excretion of nitrite + nitrate do not necessarily predict renal vascular NO production. *Kidney Int* 1995; 48(4): 1272-1277
18. Murase T, Tian Y, Fang XY, Verbalis JG. Synergistic effects of nitric oxide and prostaglandins on renal escape from vasopressin-induced antidiuresis. *Am J Physiol* 2003; 284(2): R354-R362

Поступила в редакцию 23.08.2003 г.

© И.В.Мухин, Г.А.Игнатенко, В.Ю.Николенко, Э.А.Мухина, 2003
УДК [616.12-008.331.1-08.857:546.41]:577.15

Н.З. Ключева, Д.Б. Рыжов

РОЛЬ АНГИОТЕНЗИНА II В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ДЕФИЦИТЕ КАЛЬЦИЯ В ДИЕТЕ

N.Z. Klyueva, D.B. Ryzhov

ROLE OF ANGIOTENSIN II IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION WITH A LACK OF CALCIUM IN DIET

Лаборатория экспериментальной и клинической кардиологии Института физиологии им. акад. И.П.Павлова РАН, Кафедра сердечно-сосудистой хирургии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить роль ангиотензина II в развитии артериальной гипертензии при дефиците кальция в диете. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В опытах на наркотизированных нормотензивных крысах сравнивали влияние синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты ангиотензина II и адреналина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Оказалось, что, потенцируя и пролонгируя прессорные эффекты адреналина, паратиреоидный гипертензивный фактор блокирует прессорные эффекты ангиотензина II. При введении паратиреоидного гипертензивного фактора на фоне действия ангиотензина II наблюдалось парадоксальное снижение артериального давления. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные подтверждают гипотезу о том, ренин-ангиотензин-альдостероновая система в формировании кальций-зависимых форм артериальной гипертензии играет менее существенную роль, чем симпато-адреналовая система.

Ключевые слова: ангиотензин II, паратиреоидный гипертензивный фактор, адреналин, артериальная гипертензия, дефицит кальция.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to estimate the role of the development of arterial hypertension with a lack of calcium in diet. **MATERIAL AND METHODS.** Experiments were performed in narcotized rats in order to compare the influence of a synthetic analogue of parathyroid hypertensive factor on pressor effects of angiotensin II and adrenaline. **RESULTS.** It was found that while potentiating and prolonging pressor effects of adrenaline, the parathyroid hypertensive factor blocks pressor effects of angiotensin II. The introduction of the parathyroid hypertensive factor against the background of effects of angiotensin II results in paradoxically decreased arterial pressure. **CONCLUSION.** The results obtained confirm the hypothesis that renin-angiotensin-aldosterone system plays not less substantial role in the formation of calcium-dependent forms of arterial hypertension than the sympatho-adrenal system.

Key words: angiotensin II, parathyroid hypertensive factor, adrenaline, arterial hypertension, calcium deficit.

ВВЕДЕНИЕ

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет важнейшую роль в регуляции артериального давления и в патогенезе артериальной гипертензии у человека и у некоторых линий экспериментальных животных [1, 2 и др.].

Общеизвестно, что ангиотензин, с одной стороны, является прямым вазоконстриктором, воздействуя на А II рецепторы гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки, а с другой стороны, стимулирует синтез надпочечниками альдостерона. Последний, в свою очередь, снижает экскрецию натрия почками, что ведет к ретенции натрия и воды в организме и, следовательно, увеличению объема циркулирующей плазмы. Эти эффекты ангиотензина являются причиной повышения артериального давления и формирования стойкой артериальной гипертензии [1, 3 и др.].

Известно также, что РААС играет чрезвычай-

но важную роль в патогенезе некоторых форм минералзависимой артериальной гипертензии, в частности, высокоренин-сольчувствительной гипертензии. В последнее время, наряду с хорошо изученными натрийзависимыми формами артериальной гипертензии, интерес исследователей стали привлекать значительно менее изученные кальцийзависимые ее формы [4, 5 и др.].

Так, показано, что при недостаточном поступлении кальция в организм человека или животного в циркуляции последних появляется паратиреоидный гипертензивный фактор, резко отличающийся от всех ранее известных кальцийрегулирующих гормонов и пептидов как по химической структуре, так и по физиологическим свойствам [6, 7].

В настоящее время доказано, что именно этот фактор играет ведущую роль в формировании стойкого повышения артериального давления при кальцийзависимых формах артериальной гипертензии, в частности у спонтанногипертензивных крыс ли-

нии SHR и DOCA- (дезоксикортикостеронацетат) сочувствительных крыс [8, 9].

Несмотря на то, что факт повышенной чувствительности крыс, принадлежащие к этим линиям, к некоторым эндогенным вазопрессорам, особенно к норадреналину и адреналину [10, 11 и др.] хорошо известен, роль ангиотензина II в развитии гипертензии у таких животных остается не изученной.

Одним из способов ответить на этот вопрос могло бы явиться сравнение модифицирующего влияния паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты ангиотензина II и катехоламинов на нормотензивных животных *in vivo*.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В опытах использовались крысы (самцы) линии Wistar-Kyoto массой 250-280 г, которые с момента перехода к дефинитивному питанию (4-6 недель) получали стандартную обогащенную кальцием диету. При измерении систолического артериального давления в хвостовой артерии у бодрствующих животных средняя величина его составляла 123 ± 2.6 мм рт.ст. В острых экспериментах крысам, наркотизированным нембуталом (45 мг/кг внутривенно), вводились катетеры в бедренную артерию и вену. Через катетер в бедренной артерии непрерывно регистрировали артериальное давление. Синтетический аналог паратиреоидного гипертензивного фактора, синтезированный С.В.Куликовым в лаборатории аналитической биохимии Института особо чистых препаратов (Санкт-Петербург), вводили крысам внутривенно болюсно в дозе 40 мкг/кг массы тела в 0.5 мл физиологического раствора.

Чтобы оценить, каким образом этот фактор модифицирует прессорные эффекты ангиотензина II и катехоламинов, на 60-й минуте после его введения животным внутривенно вводили ангиотензин ($n=9$) в дозе 120 нг/кг массы тела или внутривенно адреналин ($n=14$) в дозе 0.8 мг/кг. В контрольных сериях вместо синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора использовали равный объем физиологического раствора, ангиотензин ($n=8$) и адреналин ($n=7$) в тех же дозах и в те же сроки. Статическая обработка результатов исследования проводилась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой серии экспериментов ($n=8$) введение паратиреоидного гипертензивного фактора, предшествующее введению ангиотензина II, вызывало выраженный (свыше 40%) подъем АД, достигав-

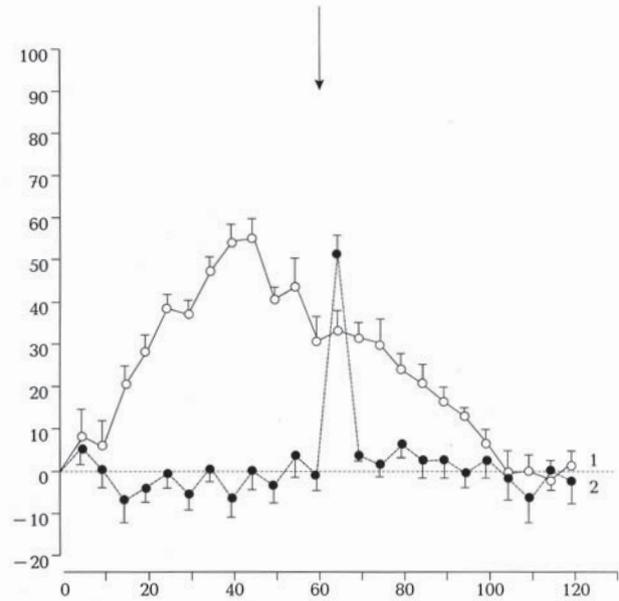


Рис. 1. Изменения среднего артериального давления у наркотизированных крыс при последовательном введении синтетического аналога паратиреоидного фактора и ангиотензина II – кривая 1, и физиологического раствора и ангиотензина II – кривая 2. По оси абсцисс – время после введения синтетического аналога и физиологического раствора в мин., по оси ординат – изменение среднего артериального давления, мм рт.ст. Стрелкой отмечен момент введения ангиотензина II.

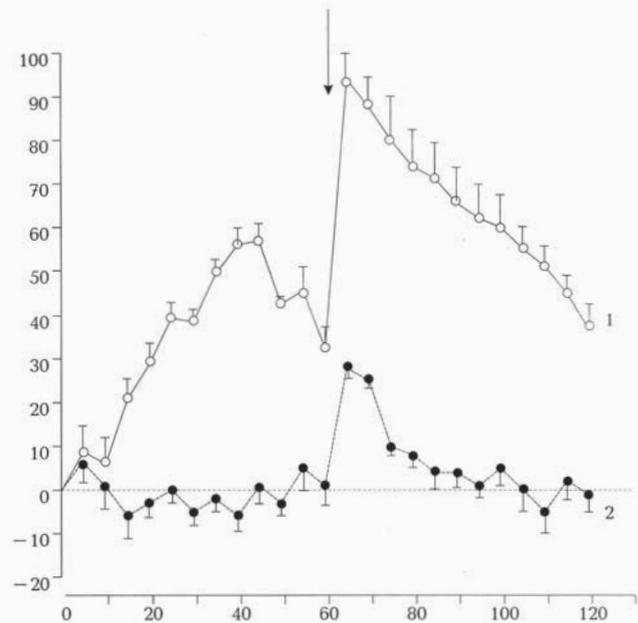


Рис. 2. Изменения среднего артериального давления у наркотизированных крыс при последовательном введении синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора и адреналина – кривая 1- и физиологического раствора и адреналина – кривая 2. Обозначения те же, что и на рис.1. Стрелкой отмечен момент введения адреналина.

ший максимума к 40-й минуте (кривая 1 на рис. 1). В то же время, внутривенное введение ангиотензина II на 60-й минуте эксперимента не вызвало сколько-нибудь заметных изменений АД (кривая 1 на рис. 1). В контрольной серии опытов (в которых вместо паратиреоидного гипертензивного факто-

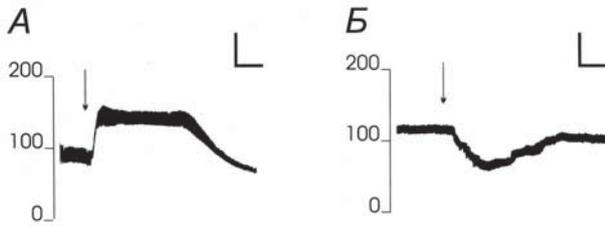


Рис. 3. Динамика артериального давления у наркотизированных крыс при введении им (момент введения обозначен стрелкой) синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора на фоне предшествующего введения адреналина (А) и ангиотензина II (Б). Калибровка АД – 50 мм рт.ст., масштаб времени – 30 с.

ра вводился физиологический раствор) введение ангиотензина II вызывало кратковременный (менее 10 мин), но выраженный подъем АД (до 40%) (кривая 2 на рис. 1).

Во второй серии экспериментов введение синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора вызывало выраженный подъем АД, по амплитудным и временным характеристикам сходный с зарегистрированным в первой серии (кривая 1 на рис. 2). На той же кривой видно, что введение животным на 60-й минуте действия паратиреоидного гипертензивного фактора адреналина, в отличие от ангиотензина, приводило к дополнительному стойкому повышению АД (в среднем на 65%), значительно более выраженному и продолжительному (до 60 минут), чем в тех случаях, когда адреналин вводился после физиологического раствора. В тех же случаях, когда вместо паратиреоидного гипертензивного фактора вводился физиологический раствор, инъекция адреналина вызывала значительно меньший подъем АД – на 20-25%, длительностью 10-15 минут (кривая 2, рис. 2).

Таким образом, из полученных данных следует, что предшествующее введение паратиреоидного гипертензивного фактора, не оказывая заметного влияния на прессорные эффекты ангиотензина, пролонгирует и потенцирует подъем АД, вызванный адреналином.

Реакция на повторное введение паратиреоидного гипертензивного фактора на фоне действия ангиотензина II носила парадоксальный характер. Вместо ожидаемого подъема мы регистрировали кратковременное снижение АД (до 35 %), после которого показатели возвращались к исходным значениям (рис. 3, А).

В то же время повторное введение паратиреоидного гипертензивного фактора после введения адреналина приводило к еще более выраженному (до 250%), но кратковременному (всего лишь 3 – 4 минуты) подъему АД (рис. 3, Б).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженное нами потенцирующее влияние синтетического аналога паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты адреналина вполне ожидаемо. Было обнаружено, что внутривенное введение плазмы крови крыс линии SHR резко усиливает прессорные реакции нормотензивных животных на катехоламины [12]. Кроме того, факт повышенной чувствительности резистивных артерий к катехоламинам у многих линий животных с экспериментальной гипертензией хорошо известен [10, 11 и др.].

Наши данные подтверждают предположение о том, что именно паратиреоидный гипертензивный фактор повышает у животных со спонтанной гипертензией чувствительность рецепторов сосудистой стенки к катехоламинам. В пользу этого свидетельствует и то, что предшествующее введение альфа-адреноблокатора фентоламина полностью предупреждает как подъем АД, вызванный введением паратиреоидного гипертензивного фактора, так и его потенцирующее влияние на прессорные эффекты катехоламинов [13]. Полученные данные позволяют предположить, что прессорные эффекты этого фактора, по крайней мере частично, реализуются через симпатoadреналовую систему.

Исходя из важной роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии, мы предполагали, что аналогичное потенцирующее действие синтетический аналог паратиреоидного гипертензивного фактора будет проявлять и в отношении ангиотензина II. Однако в наших опытах предшествующее введение паратиреоидного гипертензивного фактора полностью блокировало развитие прессорного ответа на введение ангиотензина II. Сходные результаты получили, исследуя взаимодействие плазмы крови спонтанно гипертензивных крыс и аргинин-вазопрессина [12].

Более того, в наших исследованиях при повторном введении этот фактор на фоне действия ангиотензина вызывал кратковременное, но статистически достоверное снижение АД на 25-30% от исходного.

Таким образом, в наших опытах синтетический аналог паратиреоидного гипертензивного фактора не только не потенцировал прессорный эффект ангиотензина II, но полностью его блокировал. Более того, введение этого фактора на фоне действия ангиотензина II вызывало кратковременную гипотензивную реакцию.

Отсутствие потенцирующего влияния паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты ангиотензина частично объясняются дан-

ными, полученными R.Z. Lewanczuk и соавт. и L.M. Resnik и соавт. [14, 15], исследовавшими содержание паратиреоидного гипертензивного фактора в плазме больных с различными формами сольчувствительной гипертензии. Хорошо известно, что по патогенетической роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы артериальная гипертензия делится на 4 основных типа: высокорениновая сольчувствительная, высокорениновая сольрезистентная, низкорениновая сольчувствительная и низкорениновая сольрезистентная [16]. Оказалось, что наиболее высокий уровень паратиреоидного гипертензивного фактора обнаруживался в плазме крови больных именно низкорениновой сольчувствительной артериальной гипертензией, у которых ангиотензин II не играет определяющей роли в формировании стойкого подъема АД.

Кроме того, у DOCA - (дезоксикортикостеронацетат) - сольчувствительных гипертензивных крыс, для которых характерен низкий плазменный уровень ренина, в плазме крови также была обнаружена высокая активность паратиреоидного гипертензивного фактора [9].

В наших исследованиях мы не смогли обнаружить потенцирующего влияния паратиреоидного гипертензивного фактора на прессорные эффекты ангиотензина *in vivo*, что позволяет предположить существование некоторого антагонизма между этими двумя вазопрессорами. В то же время было зарегистрировано значительное усиление прессорных эффектов, вызванных адреналином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наши данные подтверждают гипотезу о том, что в патогенезе кальций-зависимых форм артериальной гипертензии, ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет значительно менее заметную роль, чем симпатoadrenalовая система.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Doyle A, Beam AG ed. *Hypertension and the angiotensin system*. Raven Press, N-Y: 1984; 304
2. Bader M, Peters J, Baltatu O et al. Tissue renin-angiotensin systems: new insights from experimental animal models in hypertension research. *J Med Med* 2001;79(1):76-102
3. van Paassen P, de Zeeuw D, Navis G, de Jong PE. Does the renin-angiotensin system determine the renal and systemic hemodynamic response to sodium in patients with essential hypertension? *Hypertension* 1996; 27(1): 202-208
4. Schleifer R, Gairard A. Blood pressure effects of calcium intake in experimental models of hypertension. *Semin Nephrol* 1995; 15(6): 526-535
5. Hatton DC, McCarron D. Dietary calcium and blood pressure in experimental models of hypertension. *Hypertension* 1994; 23 (3): 513 – 530
6. Lewanczuk RZ, Chen A, Pang PKT. The effect of dietary calcium on blood pressure in spontaneously hypertensive rats may be mediated by a circulating hypertensive factor. *Am J Hypertens* 1990; 30(2): 349-353
7. Рывков ДБ, Ключева НЗ, Чурина СК, Есчанова ГТ. К механизмам развития артериальной гипертензии при дефиците кальция в диете. *Физиол журн Сеченова* 1993;79 (8):104-107
8. Bravo EL, Kageyama Y. Dietary calcium supplementation prevents the development of hypertension in deoxycorticosterone-salt-treated dogs. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 [Suppl 2]: 27-30
9. Lewanczuk RZ, Pang PK. Parathyroid hypertensive factor is present in DOCA-salt but not two-kidney-one clip hypertensive subjects. *J Hypertens* 1991; 4(1):1-4
10. Brodde OE, Mishel MC. Adrenergic receptors and their signal transduction mechanism in hypertension. *J Hypertens* 1992;10 [Suppl 7]:133-145
11. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72 (1): 231- 300
12. Lewanczuk RZ, Pang PKT. In vivo potentiation of vasopressors by spontaneously hypertensive rat plasma: correlation with blood pressure and calcium uptake. *Clin Exp Hyper- theory and practice* 1990; 11(8): 1471-1485
13. Ключева НЗ, Рывков ДБ, Куликов СВ, Чурина СК. Особенности прессорного ответа на адреналин при артериальной гипертензии, вызванной дефицитом эндогенного кальция. *Бюлл эксперим биол мед* 1997; 124(8):148-150
14. Lewanczuk RZ, Benishin CG, Shan J, Pang PKT. Clinical aspects of parathyroid hypertensive factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23 [Suppl.2]: S23-S26
15. Resnick LM, Lewanczuk RZ, Laragh JH, Pang PKT. Parathyroid hypertensive factor-like activity in human essential hypertension: relationship to plasma renin activity and dietary salt sensitivity. *J Hypert* 1993; 11(11):1235-1241
16. Laragh JH. Conceptual diagnostic and therapeutic dimensions of renin-system profiling of hypertensive disorders and of congestive heart failure: four new research frontiers. In Doyle AE, Beam AG ed. *Hypertension and the angiotensin system* 1983; 47-70

Поступила в редакцию 17.08.2003 г.

© Р.Э.Амдий, И.В.Кузьмин, Е.С.Невинович, 2003
УДК 616.62-007.271-07

Р.Э. Амдий, И.В. Кузьмин, Е.С. Невирович

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ УРОДИНАМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ИНФРАВЕЗИКАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ

R.E. Amdy, I.V. Kuzmin, E.S. Nevirovich

ESTIMATION OF RESULTS OF URODYNAMIC INVESTIGATIONS IN DIAGNOSIS OF INFRAVESICAL OBSTRUCTION

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

Ключевые слова: уродинамические исследования, инфравезикальная обструкция, доброкачественная гиперплазия предстательной железы.

Key words: urodynamic investigations, infravesical obstruction, benign hyperplasia of prostate.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск надежных способов диагностики и лечения инфравезикальной обструкции (ИВО) продолжает оставаться весьма актуальной проблемой урологии. Известно, что наиболее частой причиной ИВО у мужчин является доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). Для многих урологов понятия ДГПЖ и ИВО являются синонимами, хотя хорошо известно, что далеко не всегда при ДГП имеется ИВО [1]. Установлено, что только от двух третей до трех четвертей больных с клиническими симптомами ДГП имеют ИВО [2]. Другими причинами появления симптоматики, характерной для ДГПЖ, помимо ИВО, могут быть нарушение сократительной активности детрузора, нестабильность, гиперчувствительность и ряд других дисфункций мочевого пузыря [3, 4].

Общепризнано, что лечение больных с ИВО должно начинаться как можно раньше, еще до возникновения осложнений болезни. В этой связи весьма важным является ранняя диагностика ИВО, как в качестве дифференциального диагноза с дисфункциями мочевого пузыря, так и для определения тактики лечения больных.

Наиболее употребительным и широко распространенным методом, применяемым для диагностики ИВО, является урофлоуметрия. Преимуществами этого исследования являются простота и неинвазивность. Однако отмечено, что при использовании для диагностики ИВО только урофлоуметрии высока частота как ложно-отрицательных результатов (7-25%) [5, 6], так и ложно-положительных (25%) [7]. Показатели урофлоуметрии без одновременного определения давления детрузора не позволяют отли-

чить ИВО от сниженной сократительной активности мочевого пузыря, поэтому ее рекомендуют использовать как скрининг-метод для отбора больных для более расширенных уродинамических исследований, в частности, для исследования «давление-поток» (pressure/flow, P/F) [8]. Последнее является высокоспецифичным тестом, результаты которого объективно отражают функцию нижних мочевых путей как в фазу наполнения мочевого пузыря, так и в фазу опорожнения [9].

Целью настоящего исследования явилось уточнение роли уродинамических исследований в диагностике ИВО у больных ДГПЖ и поиск путей повышения их диагностической ценности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 39 больных с обструктивной и/или ирритативной симптоматикой в возрасте $57,9 \pm 1,8$ лет, обследовавшихся на наличие ИВО в клинике урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. С целью диагностики ИВО всем больным выполняли исследование «давление/поток» (P/F) на уродинамической установке DANTEC «MENUET» (Дания). При выполнении исследования P/F в положении больного стоя мочевой пузырь наполняли стерильной жидкостью со скоростью 50 мл/с через двухходовой трансуретральный катетер, при этом автоматически измерялось давление в мочевом пузыре (Pves), объем введенной в него жидкости (V), давление в брюшной полости (Pabd) через ректальный катетер. Давление детрузора (Pdet) рассчитывалось автоматически как разница давления в мочевом пузы-

ре и давления в брюшной полости ($P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$). В момент максимально возможного для данного больного наполнения мочевого пузыря (достижения максимальной цистометрической емкости, МСС) больному предлагали помочиться. В фазу опорожнения мочевого пузыря помимо P_{ves} , P_{abd} и P_{det} также измерялась скорость тока мочи (Q). Автоматически фиксировались значения Q_{max} и $P_{det}Q_{max}$.

Анализ результатов P/F проводили по методу Абрамса-Гриффитса с использованием ИАГ, рассчитываемому по формуле:

$$\text{ИАГ} = P_{det}Q_{max} - 2 \times Q_{max} \quad (1)$$

Интерпретация результатов проводилась следующим образом: при значении ИАГ больше 40 - наличие обструкции, меньше 15 - ее отсутствие, а при значениях ИАГ в интервале от 15 до 40 (зона неопределенности) результаты P/F становятся объектом дальнейшего анализа. В качестве последнего P.Abrams и D. Griffiths (1979) предлагали рассчитывать «коэффициент наклона» (pQ slope) по формуле:

$$pQ \text{ slope} = (P_{det}Q_{max} - P_{min}) / Q_{max}, \quad (2)$$

где P_{min} - минимальное давление детрузора в фазу опорожнения мочевого пузыря, наблюдаемое обычно в конце мочеиспускания [10]. По мнению авторов, значения pQ slope >2 указывает на наличие ИВО, а если pQ slope <2 - на ее отсутствие.

При анализе результатов P/F учитывали несоответствие по времени на 0,5 с фиксации значения Q и соответствующего ему значения P_{det} , на что ранее обращали внимание и другие исследователи [10,11].

Статистическая обработка проводилась путем последовательного применения вариационного (оценка характера статистического распределения с помощью l-критерия Колмогорова-Смирнова), дисперсионного, нелинейного множественного регрессионного (процедуры последовательного включения и исключения) и кластерного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе исследования был проведен анализ данных P/F с использованием ИАГ. С помощью этого метода из 39 больных мы смогли оценить наличие или отсутствие ИВО у 21 (53,8%) пациента: у 9 (23%) из них выявили ИВО (ИАГ >40), а у 12 (31%) - исключили (ИАГ <15). У 18 (46,2%) больных значения ИАГ оказались в интервале от 15 до 40, что не позволило определенно указать на наличие или отсутствие ИВО. Эти больные были отнесены к группе неопределенности. Процент больных, попавших в группу неопределенности при проведенном нами анализе данных P/F с

помощью ИАГ оказался практически сходным с соответствующим значением, полученным авторами методики [11].

Значительное количество больных, у которых мы не смогли оценить наличие ИВО, свидетельствовало о необходимости анализа связи между двумя параметрами, на основе которых рассчитывается ИАГ - $P_{det}Q_{max}$ и Q_{max} . Совокупность примененных нами статистических методов анализа позволила обнаружить нелинейный характер связи между $P_{det}Q_{max}$ и Q_{max} .

В диапазоне значений Q_{max} , выявленных у наблюдаемых нами больных (от 3,1 до 20,4 мл/с; в среднем $9,3 \pm 0,6$ мл/с; коэффициент вариации 40,4%), имеется значительная вариабельность значений $P_{det}Q_{max}$. Эта зависимость явно нелинейная, в то время как при расчете ИАГ нелинейность не учитывается. Исходя из этого, мы ввели коэффициент K , представляющий собой поправку к ИАГ, возникающую за счет нелинейности. Расчетным путем установлено, что K вычисляется по формуле:

$$K = 58,7 - 0,00554 \times (Q_{max})^3 \quad (3)$$

На втором этапе исследования мы предприняли попытку классифицировать больных по наличию или отсутствию обструкции с помощью предложенной поправки и с учетом нелинейности связи между Q_{max} и $P_{det}Q_{max}$ по формуле:

$$\text{ИАГ}^* = \text{ИАГ} + K, \quad (4)$$

где ИАГ* - скорректированный ИАГ, а K - поправка на нелинейность.

Расчетным путем было установлено, что величина ИАГ* <22 свидетельствует об отсутствии ИВО, а значение ИАГ* >31 указывает на ее наличие. Если значение ИАГ* оказывается в интервале от 22 до 31, то больной должен быть отнесен к группе неопределенности.

Проведя анализ данных P/F с использованием поправки на нелинейность, мы смогли классифицировать 32 (82,0%) больных, из которых у 13 (33%) пациентов была подтверждена ИВО, а у 19 (49%) установлено ее отсутствие. В зоне неопределенности оказалось 7 (18%) больных.

Необходимо отметить, что если при использовании стандартной методики ИАГ зона неопределенности составляла 46,2%, то при использовании поправки на нелинейность она оказалась существенно ниже - 18,0% ($\chi^2=7,12$; $p<0,008$; ТМФ: $p=0,007$).

Практическая значимость учета при анализе данных P/F поправки на нелинейность связи Q_{max} и $P_{det}Q_{max}$ заключается в существенном повышении чувствительности метода за счет уменьшения зоны неопределенности. Из 18 пациентов, отнесенных при анализе с помощью ИАГ к группе

неопределенности, при добавлении поправки на нелинейность K мы смогли классифицировать 11. При этом у 7 из них была зафиксирована ИВО, а у 4 показано ее отсутствие. При ретроспективном анализе историй болезни этих 11 больных, отнесенных к классу имеющих или не имеющих ИВО, мы не выявили расхождений с клиническими данными.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для интерпретации результатов P/F предложено значительное количество методик [9, 11, 12]. Наиболее простой и доступной представляется классификация данных P/F, предложенная П. Абрамсом и Д. Гриффитсом в 1979 году [11] и рекомендованная International Continence Society для широкого применения. В основе метода лежит анализ взаимоотношений максимальной скорости мочеиспускания (Q_{max}) и давления, создаваемого детрузором в момент достижения максимальной скорости мочеиспускания ($P_{det}Q_{max}$). При этом интерпретация результатов P/F проводится как графически, с использованием номограмм Абрамса–Гриффитса (НАГ), так и расчетно, путем вычисления индекса Абрамса–Гриффитса (ИАГ). Результаты такого анализа позволяют дать качественную оценку состояния нижних мочевых путей пациента – указать на наличие или отсутствие ИВО.

Необходимо отметить, что зона неопределенности в номограммах Абрамса–Гриффитса практически полностью накладывается на зону слабой обструкции в номограммах Шефера [9]. По нашим данным, из 11 классифицируемых больных из зоны неопределенности 7, то есть большая часть, были отнесены к имеющим ИВО, что вполне согласуется и с интерпретацией результатов по методу Шефера.

Отмечено, что результаты анализа по методу Абрамса–Гриффитса коррелируют с результатами, полученными другими методами анализа данных P/F, например, с использованием фактора уретральной резистентности, а также клиническими данными, полученными, в частности, у больных до и после простатэктомии или трансуретральной электрорезекции предстательной железы [4, 13, 14, 15]. К.К. Nielsen и соавт. [16] сделали обзор различных методов анализа результатов P/F и обнаружили, что сравнительно простая методика Абрамса–Гриффитса практически не уступает более сложным моделям при качественной оценке наличия ИВО. Однако необходимо отметить, что при анализе по методу Абрамса–Гриффитса наиболее достоверные результаты (например, практически полное совпадение с результатами анализа, основанного на определении фактора уретральной резистентно-

сти) получаются при значении Q_{max} в пределах 8–10 мл/с, в то время как при больших или меньших значениях этого показателя погрешность диагностики ИВО значительно возрастает. В частности, P. F. Rosier и соавт. [17] отметили, что при анализе по методу Абрамса–Гриффитса может проявляться тенденция к гипердиагностике ИВО.

В практической работе необходимо в первую очередь установить наличие или отсутствие ИВО, но определенный интерес может представлять и количественная оценка степени ИВО. Предложенная нами методика вполне отвечает этим задачам и позволяет оценить ИВО как качественно, так и количественно.

Для практической деятельности мы предлагаем следующий алгоритм интерпретации результатов P/F:

1. Оценка $P_{det}Q_{max}$ и Q_{max} , определение ИАГ и в полном соответствии с рекомендациями Абрамса и Гриффитса отнесение больных к имеющим или не имеющим обструкцию (соответственно значение ИАГ больше 40 и меньше 15).

2. Для тех больных, значения ИАГ которых находятся в зоне неопределенности, использование формулы расчета ИАГ* с учетом поправки на нелинейность K (значение ИАГ* больше 31 – наличие обструкции, значение ИАГ* меньше 22 – отсутствие обструкции).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эффективность интерпретации результатов P/F значительно повышается, если учитывать нелинейность связи между Q_{max} и $P_{det}Q_{max}$, что согласуется с данными других авторов [18]. Наличие нелинейной связи сомнений не вызывает, однако для уточнения расчетных величин целесообразно продолжить исследование на более значительном количестве пациентов и сравнить полученные данные с результатами других методов анализа P/F.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Hald T. Urodynamics in benign prostatic hyperplasia: a survey. *Prostate* 1989; 2 [Suppl 1]: 69-77
2. Blaivas JG. Obstructive uropathy in the male. *Urol Clin North Am* 1996; 23(3): 373-384
3. Abrams P. In support of pressure-flow studies for evaluating men with lower urinary tract symptoms. *Urology* 1994; 44: 153
4. Rollemma HJ, Mastrigt RV. Improved indication and follow-up in transurethral resection of the prostate using the computer program CLIM: a prospective study. *J Urol* 1992; 148: 111-116
5. Gerstenberg TC, Andersen JT, Klarskow P et al. High flow infravesical obstruction in men: symptomology, urodynamics and the results of surgery. *J Urol* 1982; 127: 943-945
6. Iversen P, Bruskewitz RC, Jensen KM-E, Madsen PO. Transurethral prostatic resection in the treatment of prostatism

with high urinary flow. *J Urol* 1983;129: 995-997

7. Schafer W, Noppeney R, Rubben H, Lutzeyer W. The value of free flow rate and pressure-flow studies in the routine investigation of BPH patients. *Neurourol Urodyn* 1988; 7: 219-221

8. Chancellor MB, Blaivas JG, Kaplan SA, Axelrod S. Bladder outlet obstruction versus impaired detrusor contractility: Role of uroflow. *J Urol* 1991; 145: 810

9. Schafer W. Basic principles and clinical application of advanced analysis of bladder voiding function. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 553-566

10. Lim CS, Abrams P. The Abrams-Griffiths nomogram. *World J Urol* 1995; 13: 34-39

11. Abrams PH, Griffiths DJ. The assessment of prostatic obstruction from urodynamic measurements and from residual urine. *Br J Urol* 1979; 51: 129-134

12. Mastrigt R, Rollema HJ. Urethral resistance and urinary bladder contractility before and after transurethral resection of the prostata as determined by the computer program CLIM. *Neurourol Urodyn* 1988; 7: 226-228

13. Terio H, Spangberg A, Engberg A, Ask P. Estimation of elastic properties in the urethral flow controlling zone by signal analysis of urodynamic pressure-flow data. *Med Biol Eng Comput* 1989; 27: 314-321

14. Bosch R. Effects on urethral resistance of various treatment modalities for benign prostatic hyperplasia (BPH): a meta-analysis / *4th International Congress of the Dutch Urological Association: Abstracts*. – Maastricht, 1997: 89

15. Jensen KM-E, Jorgensen JB, Mogensen P. Urodynamics in prostatism. II. Prognostic value of pressure-flow study combined with stop-flow test. *Scand J Urol Nephrol* 1988; 144: 72-77

16. Nielsen KK, Nordling J, Hald T. Critical review of the diagnosis of prostatic obstruction. *Neurourol Urodyn* 1994; 13: 201-217

17. Rosier PF, Debruyne F, Rosette JJ. The 'provisional ICS method' for diagnosis of bladder outlet obstruction in comparison with URA and LinPURR / *4th International Congress of the Dutch Urological Association: Abstracts*. – Maastricht, 1997: 108

18. Spangberg A, Terio H, Ask P, Engberg A. Pressure-flow studies preoperatively and postoperatively in patients with benign prostatic hypertrophy: estimation of the urethral pressure-flow relation and urethral elasticity. *Neurourol Urodyn* 1991; 10: 139-167

Поступила в редакцию 14.09.2003 г.

© В.Н.Ткачук, 2003
УДК 616.6:92

В.Н. Ткачук

ИСТОРИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ УРОЛОГИИ (краткий очерк)

V.N. Tkachuk

THE HISTORY OF NATIONAL UROLOGY

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

Ключевые слова: урология, история.

Key words: urology, history.

Урологией называется наука об этиологии, патогенезе, симптоматологии, клиническом течении, диагностике, лечении и профилактике заболеваний мочевых и половых органов у мужчин и мочевых органов у женщин.

Урология – одна из древнейших медицинских специальностей. Некоторые заболевания органов мочеполовой системы были предметом изучения еще в глубокой древности. Первые лечебные приемы и целебные средства для оказания помощи урологическим больным были подсказаны людям самой природой. Свои знания и навыки по оказанию помощи урологическим больным люди передавали из рода в род. Это подтверждается данными, полученными при изучении врачевания в Древней Руси. В тот период была уже известна мочекаменная болезнь. История лечения этого заболевания отражает развитие медицины, так как в различные эпохи господствовали и различные методы лечения этой болезни, что зависело от уровня развития на том этапе медицины и смежных с ней наук. В Древней Руси наиболее распространенным методом лечения камней мочевого пузыря было применение лекарственных веществ растительного происхождения. Было известно и камнесечение, но оно применялось редко [1].

Во второй половине IX века на Руси среди народных лекарей появились «камнесеченцы», которые занимались только распознаванием и хирургическим лечением камней мочевого пузыря, применяя для удаления камня разрез в области промежности. В этот период нашли широкое применение лекарственные средства как растительного, так и животного происхождения для лечения многих урологических болезней (камней мочевого пузыря, острой задержки мочеиспускания, почечной колики, половом бессилии и других), а при задержке мочеиспускания вследствие сужения мо-

чеиспускательного канала применяли оригинальные бужи, которые делали из воска.

В XII веке внучкой Владимира Мономаха Евпраксией (1108-1180) было написано руководство по медицине «Мази», в котором приведены рекомендации по лечению некоторых урологических болезней. Этот труд явился энциклопедией медицинских знаний того времени.

В 1620 г. в России был учрежден Аптекарский приказ, явившийся центральным органом медицинского управления. В 1654 г. при Аптекарском приказе была создана первая русская лекарская школа, ученики которой, наряду с приобретением практических навыков по оказанию медицинской помощи раненым и больным, обучались технике катетеризации мочевого пузыря, кастрации, циркумцизии и даже ампутации полового члена [1].

В XVIII веке врачи были хорошо знакомы не только с мочекаменной болезнью, но и с клиническим течением и лечением таких урологических болезней, как стриктуры уретры, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, циститы, уретриты, заболевания органов мошонки и др. Появились отечественные урологические инструменты, изготавливаемые открытым в 1718 г. по указу Петра I первым в России заводом для производства хирургических инструментов. Реформы Петра I (организация Медицинской канцелярии в 1716 г., открытие Петербургской Академии Наук в 1725 г., открытие первой госпитальной школы в 1707 г. и др.) способствовали прогрессу медицины. Сам Петр I проявлял особый интерес к урологии, так как страдал стриктурой уретры и в последние годы жизни подвергался систематической катетеризации мочевого пузыря [1].

После открытия медицинского факультета Московского университета (1765) лечение мочекаменной болезни и других урологических заболе-

ваний перешло только в руки врачей. Руководители хирургических клиник медицинского факультета Московского Университета Ф.А. Гильдебрандт (1773–1845), А.И. Поль (1794–1864), Ф.И. Иноземцев (1802–1869) и другие уделяли большое внимание лечению урологических заболеваний.

Большую роль в развитии отечественной урологии в первой половине XIX столетия сыграла созданная при Петербургской медико-хирургической академии первая русская хирургическая школа. Основоположник этой школы И.Ф. Буш (1771–1843) и его многочисленные ученики обогатили отечественную урологию многими открытиями и практическими предложениями и тем самым способствовали развитию учения о мочеполовых болезнях. И.Ф. Буш написал первый русский учебник по хирургии (1807), в котором большое внимание уделено урологии [2].

Крупный вклад в развитие урологии внес корифей отечественной анатомии и хирургии Н.И. Пирогов (1810–1881). В своих классических трудах он значительное место уделял урологическим болезням. Многие его нововведения и в настоящее время не потеряли своего значения (анатомио-топографические исследования, разрез для обнажения средней и нижней части мочеточника, описание симптоматики и лечения стриктур уретры, учение о туберкулезе половых органов у мужчин, оказание первой помощи при повреждениях уретры и др.) [3].

В середине XIX века в клинической медицине в России произошли значительные изменения, ускорился процесс дифференциации в медицине, выдвигались и росли новые дисциплины, стала выделяться из хирургии и урология. Видное место в выделении урологии в самостоятельный раздел медицины принадлежит П.П. Заблоцкому-Десятковскому (1814–1882). Он первым в России в Медико-хирургической академии в Петербурге стал отдельно излагать курс урологии, выделив его из хирургии. Многие труды П.П. Заблоцкого-Десятковского по урологии вошли в золотой фонд отечественной медицины. Его основные работы касались заболеваний предстательной железы и органов мошонки. Он первым подробно описал злокачественные опухоли яичка и симптоматику доброкачественной гиперплазии предстательной железы [4].

Первая урологическая клиника в России была открыта в 1866 г. при медицинском факультете Московского университета. Директором клиники был назначен И.П. Матюшенков (1813–1878), ученик Ф.И. Иноземцева. С 1877 г. клиникой руководил Ф.И. Синицын (1835–1907), впервые в мире выдвинувший и обосновавший теорию эндокринного генеза опухолей предстательной железы [1].

Во второй половине XIX века стала развиваться почечная хирургия, пионерами которой в России были А.А. Бобров, Н.В. Склифосовский, Ю.Ф. Косинский, А.А. Кадьян, С.П. Федоров и другие отечественные хирурги и урологи. Первое отечественное руководство по урологии для студентов и врачей «Хирургические болезни мочевых и половых органов» было написано А.Г. Подрезом (1852–1900) и опубликовано в 1887 г.

Развитие урологии в России во второй половине XIX и первой половине XX века было непосредственно связано с двумя крупными открытиями: изобретением цистоскопа и внедрением эндоскопических методов исследования (1877), а также с открытием рентгеновых лучей (1895).

Значение цистоскопии для диагностики и лечения урологических заболеваний огромно. Сконструировал цистоскоп М. Nitze (1848-1906), который в октябре 1877 г. демонстрировал применение своего изобретения на трупе, а через два года на заседании Венского урологического общества публично выполнил цистоскопию на больном. В 1897 г. J.Albarran (1850-1912) сконструировал катетеризационный цистоскоп, который давал возможность осуществить катетеризацию мочеточников. В России впервые в 1882 г. С.П. Федоров, а затем и другие хирурги и урологи начали применять на практике цистоскопию, а несколько позже – и катетеризацию мочеточников.

Большое значение для развития урологии сыграло применение рентгенологического исследования мочевых путей. Уже через год после открытия лучей Рентгена французский уролог F. Guyon в 1896 г. впервые обнаружил с помощью рентгенологического исследования камень почки. В 1906 г. F.Voelcker и A. Lichtenberg предложили и внедрили в практику метод контрастного рентгенологического исследования почек и мочеточников – ретроградную пиелоуретерографию.

Существенный вклад в развитие урологии в первой половине XX века внесла открытая в Петербурге урологическая клиника Института усовершенствования врачей, которую со дня открытия и до 1925 г. возглавлял проф. Н.А. Михайлов (1861–1925).

В 1907 г. в Петербурге было организовано Российское урологическое общество, председателем которого был избран крупнейший хирург-уролог нашей страны С.П. Федоров. Организация Российского урологического общества имела большое значение для дальнейшего развития отечественной урологии [1].

Заслуги С.П. Федорова (1869–1936) перед отечественной урологией огромны. Кроме организации урологического общества и внедрения в

урологию эндоскопических методов исследования, он разработал доступ при операциях на почке, технику субкапсулярной нефрэктомии и пиелолитотомии и многих других оперативных вмешательств, написал многотомное руководство по урологии «Хирургия почек и мочеточников» (1923-1925), впервые в России выполнил надлобковую чреспузырную аденомэктомию, разработал принципы оперативного лечения больных нефротуберкулезом, нефроптозом и других урологических болезней, предложил почечной зажим, носящий его имя, создал большую школу урологов (Н.Ф. Лежнев, В.А. Оппель и многие другие) [5].

Развитие урологии в России в начале и середине XX века было тесно связано с деятельностью урологических школ в Москве, Петербурге, Томске, Екатеринбургe и других городах. В это время значительно увеличилось число урологических колек, а урология стала обязательным предметом преподавания во всех медицинских институтах. Руководителями кафедр и клиник урологии были крупнейшие урологи России. В Москве клиники урологии возглавляли П.Ф. Богданов, Р.М. Фронштейн, И.М. Эпштейн, Н.Ф. Лежнев, А.Б. Топчан, А.П. Фрумкин, П.Д. Соловов, А.Я. Абрамян, А.Я. Пытель и другие, в Петербурге – Б.Н. Хольцов, С.П. Федоров, А.В. Васильев, С.Н. Лисовская, А.М. Гаспарян, М.Н. Жукова, в Томске – В.М. Мыш и т.д.

С 1923 по 1949 г. урологическую клинику Московского университета (ныне – Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова) возглавлял действительный член РАМН проф. Р.М. Фронштейн (1882–1949), создавший крупную школу урологов. В клинике были разработаны многие новые методы диагностики и лечения урологических заболеваний. Р.М. Фронштейн был одним из основателей (1923) и редактором журнала «Урология». Огромную роль в подготовке и воспитании кадров урологов сыграло Московское урологическое общество, которым он руководил в течение 25 лет. В соавторстве с С.П.Федоровым он в 1934 г. издал руководство для врачей «Оперативная урология». Написанный Р.М.Фронштейном учебник по урологии для студентов выдержал три издания. В 1949 г. клинику возглавил его ученик проф. И.М. Эпштейн, который написал новый учебник по урологии для медицинских институтов, выдержавший два издания. С 1969 г. клиникой руководил член-корр. РАМН проф. Ю.А.Пытель. До конца жизни он был председателем Российского общества урологов и главным урологом Минздрава России. В настоящее время клинику возглавляет его ученик член-корр. РАМН проф. Ю.Г. Аляев.

В 1924 г. в Москве была открыта урологичес-

кая клиника при 2-м Московском университете (ныне – Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова) во главе с проф. Н.Ф. Лежневым (1873–1932). С 1932 г. клинику возглавил его ученик – проф. А.Б. Топчан (1900–1959), с 1953 г. – крупнейший отечественный уролог член-корр. РАМН проф. А.Я. Пытель (1902–1982), с 1967 г. – акад. РАМН Н.А. Лопаткин. В настоящее время клиникой руководит член-корр. РАМН Е.Б. Мазо.

Большой вклад в развитие отечественной урологии внес выдающийся уролог нашей страны член-корр. РАМН проф. А.Я. Пытель. Им была создана большая школа отечественных урологов, а написанные многочисленными монографии и руководства по урологии получили всеобщее признание и до сих пор не потеряли своего значения. В течение 23 лет он был главным редактором журнала «Урология и нефрология», был председателем Всесоюзного общества урологов. В клинике урологии под руководством А.Я. Пытеля впервые в России стали применять нефроангиографию, гемодиализ и многие другие современные методы распознавания и лечения урологических болезней.

После ухода на пенсию А.Я. Пытеля кафедру и клинику урологии 2-го Московского медицинского института им. Н.И. Пирогова возглавил его ближайший ученик академик РАМН проф. Н.А. Лопаткин. Он впервые в России применил гемодиализ, выполнил почечную ангиографию, произвел трансплантацию трупной почки. Широко известны работы Н.А. Лопаткина, посвященные ангиографическим методам исследования в урологии, дистанционной литотрипсии при нефролитиазе, эндоскопическим методам диагностики и лечения урологических болезней, органосохраняющим операциям при опухолях почек и т.д. Н.А. Лопаткин является автором 40 монографий, посвященных актуальным вопросам урологии, редактором трехтомного руководства по урологии, руководства для врачей «Оперативная урология», редактором пяти изданий учебника «Урология» для студентов медицинских институтов. За заслуги перед отечественной урологией Н.А. Лопаткин удостоен звания лауреата Государственных премий Советского Союза и России, заслуженного деятеля науки России, является Героем Социалистического Труда. С 1980 г. он был назначен директором Научно-исследовательского института урологии Министерства здравоохранения РФ. В настоящее время этот институт является основным урологическим центром России. В течение последних 25 лет Н.А. Лопаткин является главным редактором журнала «Уроло-

гия». Он был председателем Всесоюзного общества урологов, а в настоящее время возглавляет Российское общество урологов.

В 1931 г. в Москве была открыта урологическая клиника Московского областного научно-исследовательского института. Ее руководители проф. Я.Г. Готлиб, проф. А.Я. Абрамян, академик РАМН проф. М.Ф. Трапезникова и их ученики разрабатывали методы раннего распознавания и лечения опухолей почек, мочекаменной болезни, доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

В Центральном институте усовершенствования врачей в Москве клинику урологии возглавлял проф. П.Д. Соловов, проф. А.П. Фрумкин, проф. В.Д. Рябинский, член-корр. РАМН В.Н. Степанов, а ныне – проф. О.Б. Лоран. Проф. П.Д. Соловов совместно с А.П. Фрумкиным в 1930 г. издали первый в России «Рентгеновский атлас хирургических заболеваний мочеполовой системы». Широко известны работы их учеников по проблемам гериатрической урологии (проф. Л.М. Горилловский) и другим разделам урологии.

В Ленинграде в 1926 г. клинику урологии института усовершенствования врачей возглавил проф. Б.Н. Хольцов (1861–1940), широко известный своими трудами по оперативному лечению доброкачественной гиперплазии предстательной железы. После Б.Н. Хольцова эту клинику возглавляли проф. И.Н. Шапиро, проф. М.Н. Жукова, проф. О.Л. Тиктинский, а ныне – проф. В.П. Александров. В последние годы эта клиника уделяет большое внимание андрологическим проблемам в урологии.

В 1923 г. в Петрограде была основана кафедра и клиника урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова во главе с проф. С.Н. Лисовской (1876–1951). В дальнейшем кафедрой руководили проф. А.М. Гаспарян, проф. В.Н. Ткачук, а ныне – проф. С.Х. Аль-Шукри. Характерными особенностями клиники являлись широкое хирургическое направление в урологии, глубокое изучение патогенеза заболеваний мочевых и половых органов, развитие учения о функциональных связях мочеполовой системы с другими системами организма, постоянные поиски и практическое применение новейших методов исследования и лечения больных.

В Военно-медицинской академии в 1922 г. из госпитальной хирургической клиники профессора С.П. Федорова был выделен самостоятельный курс урологии, который возглавляли проф. А.В. Смирнов и проф. А.И. Васильев, а в 1942 г. была организована кафедра урологии, которую возглав-

ляли проф. А.И. Васильев, проф. Г.С. Гребенщиков, проф. И.П. Шевцов, а ныне – проф. С.Б. Петров. В клинике успешно разрабатывались особенности лечебной тактики в военной урологии, патогенез и лечение нефролитиаза, рака предстательной железы и многих других болезней.

Наряду с этими урологическими школами развивались урологические клиники во многих других регионах нашей страны (Саратов, Казань, Екатеринбург, Курск, Челябинск, Барнаул, Пермь и многие другие), что способствовало созданию единой системы урологической службы. Большое значение для развития урологии в России в научном и практическом отношении имели научные общества урологов. Первое урологическое общество в России было создано в 1907 г. в Петербурге, второе – в 1923 г. в Москве. В настоящее время урологические общества созданы во всех крупных городах нашей страны. Все урологические общества объединены во Всероссийское научное общество урологов. Постановлением Правительства в 1923 г. был создан журнал «Урология», который выходит и по настоящее время. Журнал сыграл большую роль в развитии урологии.

История развития отечественной урологии свидетельствует о том, что эта специальность является одной из самых древних в медицине. Изучение истории урологии дает представление о возникновении и развитии практических навыков по распознаванию, лечению и предупреждению урологических заболеваний, об изменении в связи с развитием медицины в целом представлений о сущности многих заболеваний мочеполовой системы и их лечении.

Более ста лет прошло с тех пор, как в России была открыта первая урологическая клиника (1866). За последнее столетие отечественная урология окончательно сформировалась в самостоятельную дисциплину. В урологическую практику внедрены многие новые методы диагностики и лечения урологических болезней.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гаспарян АМ, Гаспарян СА, Ткачук ВН. *Очерки по истории отечественной урологии*. Медицина, Л.; 1971
2. Ткачук ВН. Значение первой русской хирургической школы в развитии урологии. *Урология и нефрология* 1965; 2: 53-57
3. Пиневиц МВ. Н.И. Пирогов – великий русский хирург. *Урология* 1960; 6: 3-5
4. Ткачук ВН. П.П. Заблоцкий-Десятовский – один из основоположников отечественной урологии. *Урология* 1958; 4: 3-6
5. Гаспарян АМ, Ткачук ВН. Роль С.П. Федорова в развитии отечественной урологии. *Урология* 1956; 3:3-7

Поступила в редакцию 06.09.2003 г.

© Н.А.Овсянникова, А.Л.Арьев, Н.М.Жулев, 2003
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.83

Н.А. Овсянникова, А.Л. Арьев, Н.М. Жулев

ДИАЛИЗНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ

N.A. Ovsyannikova, A.L. Ariev, N.M. Zhulev

DIALYSIS ENCEPHALOPATHY

Кафедра геронтологии и гериатрии, кафедра невропатологии им. С.Н. Давиденкова Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

Ключевые слова: гемодиализ, энцефалопатия, диализная деменция, неврологические осложнения, диагностика.
Key words: hemodialysis, encephalopathy, dialysis dementia, neurological complications, diagnostic methods.

ВВЕДЕНИЕ

Диализная энцефалопатия – тяжелое прогрессирующее заболевание головного мозга, возникающее у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих лечение методами заместительной терапии, в частности, хроническим гемодиализом [1]. Она имеет симптоматику, сходную с другими токсическими и метаболическими энцефалопатиями [2].

Диализная энцефалопатия проявляется следующими симптомами: нарушение речи, дизартрия, диспраксия, мутизм, нарушение памяти, миоклонус и фокальные судороги [3]. Выраженность симптомов может быть различной, причем их проявления могут изменяться в течение нескольких часов или дней [2]. Самым ранним признаком развития диализной энцефалопатии является нарушение способности концентрировать внимание. По мере прогрессирования заболевания присоединяются новые симптомы, такие как нарушение памяти, особенно кратковременной, трудности подбора необходимых слов при общении, нарушение восприятия окружающих предметов и людей, у некоторых возможно развитие зрительных галлюцинаций [2]. У 87% больных выявляются нарушения в коммуникативной сфере, у 66% – в познавательной сфере и у 93% – нарушения двигательных функций [4]. Первые симптомы появляются через некоторое время от начала диализной терапии, в среднем 37 месяцев [2].

Некоторые авторы выделяют различные формы поражения головного мозга у больных на диализной терапии: диализную деменцию вследствие хронической интоксикации алюминием, сосудистую энцефалопатию как осложнение прогрессирующего атеросклероза мозговых сосудов и злокачественной артериальной гипертонии, церебральную

атрофию и метаболические энцефалопатии, развивающиеся при синдроме недодиализа, диализной кахексии, авитаминозе [5].

Также выделяют особую форму неврологических осложнений, обозначенную как синдром дисбаланса при диализе, или дисэквilibриум синдром. Он возникает в конце сеанса диализа или через 8-24 часа после процедуры гемодиализа [2]. Патогенетическое значение придается внутречерепной гипертензии, а также повышению артериального давления. Большую роль в возникновении дисэквilibриум синдрома играют спазмы сосудов головного мозга, обусловленные уремической интоксикацией [2]. Имеет значение также резкий перепад осмолярности между кровью и ликвором и развивающийся в результате этого отек головного мозга [6].

Этиология

Причины развития диализной энцефалопатии окончательно не установлены [3]. Одной из причин диализной энцефалопатии является накопление алюминия в сером веществе головного мозга [7, 3]. Также артериальная гипертензия, поражая сосуды головного мозга, способствует развитию энцефалопатии. По другим данным, ранний и тяжелый атеросклероз и связанная с ним гипоперфузия рассматриваются как ведущая причина поражения паренхимы мозга [8].

Нарастание симптомов диализной энцефалопатии происходит при неадекватном режиме ГД (ПАПД) – недодиализе. Проявляется это снижением памяти, внимания и способности к простым арифметическим действиям, нарушением ритма сна и бодрствования. Изменяется поведение: появляются обидчивость, раздражительность, замкнутость. При дальнейшем прогрессировании присоединяются резкая слабость, тремор рук, де-

ориентация в месте и времени, иногда психоз. На заключительной стадии развивается кома. Диализная энцефалопатия, как правило, сочетается с периферической полинейропатией, перикардитом, другими проявлениями синдрома недодиализа [5].

Морфология

Морфологические исследования головного мозга у больных с диализной энцефалопатией выявляют сглаженность борозд больших полушарий, уплощение извилин. Граница между серым и белым веществом нечеткая [9]. При гистологическом исследовании обнаруживаются хроническая неспецифическая дегенерация и выраженная кальцификация головного мозга [10]. Также выявляются лакунарные инфаркты, глиоз и отек мозга [4]. Степень отека головного мозга может быть различной и достигать уровня, при котором происходит вклинение стволовых отделов мозга в большое затылочное отверстие. Генез отека головного мозга связан с уремической интоксикацией и высоким артериальным давлением [9].

Диализная деменция

Прогрессирование диализной энцефалопатии приводит к развитию диализной деменции. Она обусловлена нейротоксическим действием алюминия, накапливающегося в мозговой ткани [4]. Аккумуляция алюминия в организме вызвана некачественной очисткой воды для ГД. Поэтому данная патология встречается на программном ГД чаще, чем на хроническом перитонеальном диализе [5]. Другие авторы основной причиной развития алюминиевой интоксикации считают употребление лекарственных препаратов с высоким содержанием алюминия (фосфорсвязывающие гели, антациды, препараты для парентерального питания) [11]. E.Reusche, P.Gerke, S.Kruger, J.Rohwer, B.Lindner описывают больную, длительное время получавшую антацидные препараты (общее число составило около 8 кг чистого алюминия). Постепенно у больной развилась амнестическая афазия, экстрапирамидные симптомы, приступы судорог и падений. При ЭЭГ регистрировалась диффузная медленноволновая активность. При МРТ выявлялась атрофия коры головного мозга и диффузные изменения в подкорковых структурах. После вскрытия обнаружены лизосомы с включением алюминия в эпителий сплетений, корковую глию и нейроны. Таким образом, авторы рассматривают алюминиевую интоксикацию как одну из возможных причин развития диализной энцефалопатии у больных на гемодиализе.

Диализная деменция начинается с речевых расстройств: речь становится тихой, невнятной с повторением одних и тех же слов; при попытке

заговорить бывают спазмы мышц лица и гортани. Нередко наблюдается «хлопающий» тремор рук. В последующем присоединяются приступы гиперкинезов с распространением судорог на мышцы лица, шеи и верхних конечностей с шумным аритмичным дыханием, прикусыванием языка, повышением АД, выраженными вегетативными реакциями. Одновременно быстро прогрессируют психические нарушения: снижается интеллект, появляется анорексия, пассивность и полное безразличие с исходом в глубокую деменцию [2]. На поздней стадии болезни бывает полная обездвиженность при отсутствии парезов [5].

Лечение диализной деменции, включающее интенсивный ГД и десфераль, как правило, малоэффективно [5].

Смерть наступает от инфекционных осложнений и кахексии. Продолжительность жизни после появления первых клинических признаков деменции обычно не превышает 4-6 недель [5]. По другим данным, смерть от диализной деменции наступает в срок от нескольких недель до нескольких месяцев от момента начала развития симптомов, в среднем через 6,3 месяца [4].

Методы диагностики:

ЭЭГ-картина

Для объективизации диализной энцефалопатии и для оценки динамики процесса на фоне проведения заместительной терапии наиболее часто используется ЭЭГ.

Диагноз диализной энцефалопатии является достоверным, если у больного обнаруживаются билатеральные комплексы спайк-волна, они выявляются у 77% больных [12]. По данным других авторов, билатеральные комплексы спайк-волна регистрируются у 14% больных на хроническом гемодиализе, при этом никто из них не имеет судорожных приступов [2]. Комплексы спайк-волна асимметричные, с частотой 2-3 в секунду, нерегулярные, максимально во фронтальной области, иногда частота 4-6 в секунду. У некоторых больных спайк-компонент выражен недостаточно явно. У больных с нормальной ЭЭГ, депривация сна или фотостимуляция могут провоцировать выявление билатеральных комплексов спайк-волна [12].

У части больных обнаружены фокальные медленные волны и спайки в правой затылочной области. Также выявляются диффузные дельта-волны. Пароксизмальная активность выявляется у 81% больных на диализной терапии. Медленно-волновая активность – у 96% больных с диализной энцефалопатией, причем диффузные медленные волны регистрируются с максимумом в лобных долях. При отсутствии диагноза диализной энце-

фалопатии у больных выявляются фокальные медленные волны (со статистической достоверностью). У незначительного числа больных регистрируются фронтальные тета-волны [12]. По мере прогрессирования диализной энцефалопатии на ЭЭГ отмечается замедление альфа-ритма с переходом на медленные тета- и дельта-волны. Позднее развиваются пароксизмы генерализованной медленноволновой активности [13]. Регистрация ЭЭГ до проведения процедуры гемодиализа выявляет тета-ритм, а после окончания процедуры – дельта-ритм (асимметрично, с преобладанием в лобных отведениях). У некоторых больных регистрируется нормальная ЭЭГ [12]. Дезорганизация биопотенциалов мозга отражает страдание стволовых структур, в частности ретикулярной формации. Более выраженные изменения ЭЭГ отмечены в задних отведениях, по сравнению с лобными. При развитии синдрома нарушенного равновесия регистрируются типичные генерализованные и десинхронные нарушения, состоящие из спонтанных или усиливающихся при световой стимуляции всплесков, комплексов спайк-волна [14].

При помощи ЭЭГ возможно предсказать развитие диализной энцефалопатии. У 67% больных билатеральные комплексы спайк-волны были зарегистрированы до появления клинических симптомов диализной энцефалопатии. Время до развития первых клинических симптомов и установления диагноза составляет у разных больных от 1 до 9 месяцев после регистрации типичных изменений на ЭЭГ [12].

Восстановление нормального ритма наблюдается только после успешной трансплантации. Прогрессирование энцефалопатии является одним из проявлений синдрома недодиализа [13].

Изменения, выявляемые на ЭЭГ, могут быть маркерами церебральной атрофии [15].

Данные компьютерной томографии

При проведении компьютерной томографии у больных выявляется церебральная атрофия. У 65,7% больных выявляется атрофия коры, у 7,7% – подкорковая атрофия. Степень атрофии составляет 0,872 у больных, получающих консервативную терапию, и 1,765 у больных на диализе. Причем степень атрофии зависит от уровня артериального давления. Чем выше АД и чем дольше существует артериальная гипертензия, тем больше степень атрофии головного мозга [16]. Не было выявлено зависимости степени атрофии мозга от уровня креатинина, альбумина, холестерина, триглицеридов, кальция и фосфатов. Длительность заболевания до начала заместительной терапии и длительность диализной терапии также не оказывают влияния

на степень церебральной атрофии [8]. Кроме атрофии, при КТ головного мозга у 7,8% больных выявляются ишемические поражения, у 9,6% – внутричерепные кальцификаты, у 5,4% – перивентрикулярное свечение [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диализная энцефалопатия является одним из осложнений, которое значительно ухудшает качество и продолжительность жизни больных на заместительной терапии. Своевременная диагностика данной патологии и ее ранняя коррекция являются важной составляющей и приоритетным направлением в комплексном лечении нефрологических больных, находящихся на заместительной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Alfrey AC, Mishell JM, Burks J et al. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1972; 18: 257-261
2. Raskin Neil H. Neurological aspects of renal failure. Aminoff MJ, ed. *Neurology and general medicine - 3rd ed.*, 2001; 231-246
3. Sideman S, Manor D. The dialysis dementia syndrome and aluminum intoxication. *Nephron* 1982; 31: 1-10
4. Chui HC, Damasio AR. Progressive dialysis encephalopathy. *Neurology* 1980; 222: 45-57
5. Николаев АЮ, Милованов ЮС. *Лечение почечной недостаточности*. ООО «Медицинское информационное агентство» М.; 1999.
6. Стецок ЕА. *Современный гемодиализ*. МИА, М.: 1998
7. Ермоленко ВМ. Хроническая почечная недостаточность. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология*. Медицина, М.: 1995
8. Savazzi GM, Cusmano F, Vinci S, Allegri L. Progression of cerebral atrophy in patients on regular hemodialysis treatment long-term follow-up with cerebral computed tomography. *Nephron* 1995; 69: 29-33
9. Розенталь РЛ, Ильинский ИМ. *Органная патология при лечении программным гемодиализом*. Рига: 1981
10. Nathan E, Penersen SE. Dialysis encephalopathy. *Acta paediat scand* 1980; 69: 793-796
11. Авцын АП, Жаворонков АА, Риш МА, Строчкова Л С. *Микроэлементы человека: этиология, классификация, органопатология*. Медицина, М.:1991
12. Hughes JR, Schreeder MT. EEG in dialysis encephalopathy. *Neurology* 1980; 30: 1148-1154
13. Виноградова ЛЮ, Александров МВ. Динамическое наблюдение за состоянием неврологических функций в комплексной оценке адекватности диализной терапии. *Нефрология и диализ* 2001; 3(2): 172-173
14. Скоромец АА, Бондаренко ББ. Неврологические осложнения хронической почечной недостаточности. В: Рябов СИ, ред. *Хроническая почечная недостаточность*. Медицина, Л.:1976
15. Wing AG, Brunner CP, Brynger H et al. Dialysis dementia in Europe. *Lancet* 1980; 190-192
16. Savazzi GM, Cusmano F, Musini S. Cerebral imaging changes in patients with chronic renal failure treated conservatively or in hemodialysis. *Nephron* 2001; 89: 31-36
17. Savazzi GM, Cusmano F, Bergamaschi E et al. Hypertension as an etiopathological factor in the development of cerebral atrophy in hemodialyzed patients. *Nephron* 1999; 81: 17-24

© А.Л.Арьев, Л.М.Селезнева, Р.К.Кантемирова, М.Е.Разумовская, 2003
УДК 616.61-008.64-036.92-079.4+616-006.38.03-079.4

А.Л. Арьев, Л.М. Селезнева, Р.К. Кантемирова, М.Е. Разумовская

НЕФРОУРОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ С ИСХОДОМ В ХРОНИЧЕСКУЮ ПОЧЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, АССОЦИИРОВАННАЯ С БОЛЕЗНЬЮ РЕКЛИНГХАУЗЕНА

A.L. Ariev, L.M. Selezneva, R.K. Kantemirova, M.E. Razumovskaya

NEPHRO-UROLOGICAL PATHOLOGY WITH OUTCOME TO CHRONIC RENAL FAILURE ASSOCIATED WITH RECKLINGHOUSEN DISEASE

Кафедра геронтологии и гериатрии медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия, лаборатория медико-социальной экспертизы при внутренних болезнях Научного центра экспертизы, протезирования, реабилитации, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: болезнь Реклингхаузена, хроническая почечная недостаточность, нефролитиаз, дизэмбриогенез, почечная микродисплазия.

Keywords: Von Recklinghausen neurofibromatosis, chronic renal failure, nephrolithiasis, dysembryogenesis, renal microdyplasia.

Болезнь Реклингхаузена – нейрофиброматоз (НФ) – наследственное системное заболевание недифференцированной нервной ткани, из группы факоматозов, в основе которого лежит появление распространенных, множественных опухолевидных образований (нейрофибромы, невриномы) кожи и нервной системы; для данной патологии характерны общие органные дегенеративные изменения, множественные стигмы дизэмбриогенеза (особенно костей).

Нередко ассоциированная патология, в первую очередь костей, а также внутренних органов проявляется еще до развернутой клиники НФ, являясь лишь одной из стигм дизэмбриогенеза, определяющей клинический и медико-социальный прогноз болезни [1-8]. Приводим наше наблюдение.

Больной С. 37 лет, инвалид III гр. Жалобы на:

- боли в поясничном отделе позвоночника, мышц ног, слабость в руках; быстрая утомляемость;

- боли в животе, «по ходу кишечника», неустойчивый стул – 3 раза в день, кашицеобразный, зловонный, обильный, плохо смывается;

- головные боли, иногда

сопровождающиеся кратковременной потерей сознания; одышка при подъеме на 4-й этаж (или после 10 минут ходьбы);

- полидипсия – выпивает до 2 – 2,5 л жидкости в день, никтурия начиная с 1975 года

История заболевания:

Считает себя больным с 1984 г. (с 23 лет), когда развился болевой приступ в животе, прооперирован по поводу кишечной непроходимости. Обращено внимание на наличие кожных высыпаний. При ретроспективном анализе медицинской документации: с 1975 г. снижение концентрационной способности почек (гипостенурия) и транзиторный мочевого синдром (следовая протеинурия,



Рис. 1. Удаленный конкремент правой почки 3,0 x 1,5 см, сформировавшийся в течение 5 лет (1985 – 1989 гг.).



Рис. 2. Единичные нейрофибромы на лице (19 лет).

Характеристики	Правая	Левая
Расположение стоя	Опущена	Обычное
Паренхима	Истончена	Однородная
Соотношение экоструктуры	1:2	1:2
Размеры	13,5 x 6,2	12,5 x 6,0
Контур	Четкие, ровные	Четкие, ровные
Чашечки	Расширены 1,0 см	Расширены 0,9 см
Лоханка	Расширена >3,5 см	Расширена 2,8 см
Конкременты	Определяются 1,5 см	Определяются 1,1 см

микрогематурия). Неоднократно регистрировались незначительно пониженные цифры фосфора и кальция плазмы. Рентгенологически диагностировался остеопороз костной ткани, так при проведении ортопантомограммы выявлен остеопороз нижней челюсти, не связанный с патологией зубочелюстной области.

В 1985 г. – повторная операция по поводу кишечной непроходимости. С этого времени диагностирована мочекаменная болезнь – камни в обеих почках. В 1989 и 1990 г. – повторные оперативные вмешательства по поводу двустороннего нефролитиаза: 1989 г. – удален камень правой почки – 3,0 x 1,5 см (рис. 1), в 1990 г. пиелолитотомия слева.

С 1990 г. в анализах мочи постоянно определяется

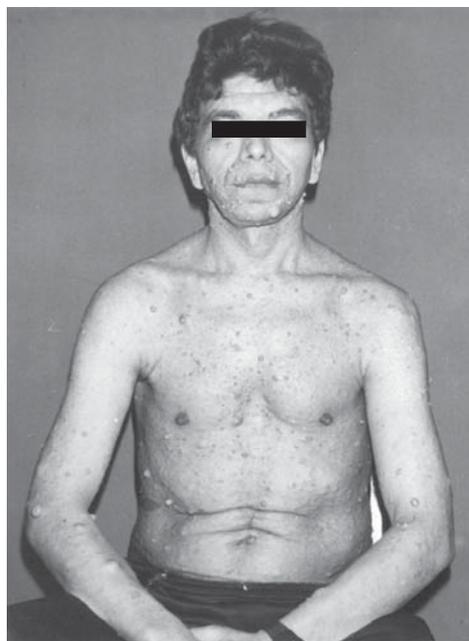


Рис. 3, 4. Множественные нейрофибромы на лице, груди, животе и верхних конечностях в возрасте 37 лет.

мочевой синдром – протеинурия, максимальное значение до 0,99 г/л – 1,2 г/л, микрогематурия при низком удельном весе (1,006 – 1,007), впервые зарегистрированы колебания АД от 160/100 до 200/100 мм рт. ст.

В декабре 1998 г. очередная урологическая операция – удален гигантский камень нижней трети правого мочеточника.

С детства отмечает появление вначале мелких единичных образований на коже, которые постепенно увеличивались в размере. Прогрессивный рост подобных образований на коже по всему телу отмечает после службы в армии с 18 – 19-летнего возраста (рис. 2).

Больной наблюдается в городском медико-генетическом центре. *Заключение* (1998 г.): Нейрофиброматоз Реклингхаузена, прогрессирующее течение, центральная форма, семейный случай (в связи с появлением кожных высыпаний у детей пациента, они также состоят на учете).

История жизни: Родился в Ленинграде. Рос и развивался нормально. Образование среднее. Профессия – повар. Работал 4 года в профессии, затем – механик по обслуживанию швейных машин. С 1998 г. – инвалид III группы. Живет один, с женой в разводе. Имеет двоих детей: 11 и 12 лет. Не курит, алкоголь употребляет редко в небольших количествах (до 100 мл).

Аллергологический анамнез спокойный. В анамнезе частые простудные заболевания.

Объективно:

Рост 185 см, вес 86 кг, индекс массы тела – 25.

Состояние удовлетворительное. Кожные покровы смуглые. На всей поверхности тела множество шаровидных опухолей размером от просяного зерна до горошины и крупной вишни цвета «кофе с молоком», мягкие, тестоватые. Большие по размеру опухоли плотноватые на ощупь. Они имеют широкое основание и полушаровидную форму, выступают над поверхностью кожи, некоторые из них свисают на тонких ножках (рис. 3, 4, 5).

Пульс 72 удара в минуту. АД 150/90 мм.рт.ст. Границы сердца расширены влево. I тон на верхушке ослаблен, II

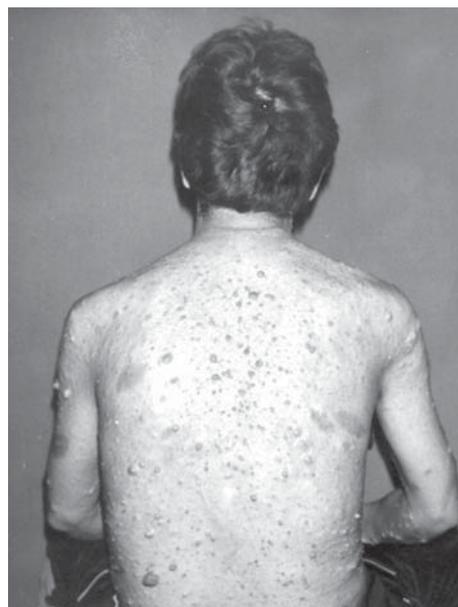


Рис. 5. Множественные нейрофибромы, локализирующиеся на спине (37 лет).

тон на аорте усилен. На аорте выслушивается систолический шум. Над легкими жесткое дыхание – хрипы не выслушиваются. Язык влажный, чистый. По передней поверхности живота послеоперационный рубец. При пальпации болезненность в области проекции правой опущенной почки. Определяется пастозность голеней.

Данные лабораторного и инструментального обследования:

Анализ крови клинический: гемоглобин-114 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,6 \times 10^9$ /л, цветной показатель – 0,92, формула не изменена, СОЭ – 4 мм/час. *Биохимический анализ крови:* сахар – 4,9 ммоль/л, общий белок – 84 г/л, альбумины – 49%, глобулины: альфа1 – 4%, альфа2 – 10%, гамма – 23%, тимоловая проба – 2,1 ед., СРБ – 0, мочевиная кислота – 4,8 мг/дл, холестерин – 3,6 ммоль/л, фосфатаза – 2,4 (норма до 2,3), билирубин общий – 14,4 мкмоль/л, кальций – 2,50 ммоль/л, фосфор – 0,92 ммоль/л, протромбин – 102%, мочевиная – 6,1 ммоль/л, креатинин – 0,129 ммоль/л.

Скорость клубочковой фильтрации (проба Реберга) – 78 мл/мин.

Анализ мочи: светло-желтая, прозрачная, 1006, кислая, белок – 0,045 г/л, сахара – нет, эпителий плоский – единичный в поле зрения, эритроциты 1 – 2 – 5 в поле зрения, лейкоциты – до 10 – 12 в поле зрения.

Суточная потеря белка – 0,98 г.

Проба Зимницкого: суточный диурез – 990,0, относительная плотность – 1004 – 1007. Дневной диурез – 450,0 мл, ночной диурез – 540,0 мл.

Данные инструментальных методов исследования:

ЭКГ: ЧСС – 86 уд./мин. Нагрузка на левое предсердие. Признаки гипертрофии левого желудочка с нарушением процесса реполяризации в области задней стенки.

Изотопная ренография: нарушение секреторно-эвакуаторной функции почек средней степени в левой почке, пограничная между средней и тяжелой степенью в правой почке.

Внутривенная урография: гидронефротическая трансформация III степени справа и I степени слева. Признаки остеопороза тел позвонков поясничного отдела позвоночника.

Ультразвуковое исследование: тени конкрементов в желчном пузыре, желчных ходах и протоках поджелудочной железы.

Ультразвуковое исследование почек (таблица).

Заключение: Мочекаменная болезнь. Конкременты обеих почек. Деформация чашечек обеих почек. Явление гидронефроза обеих почек.

Консультация невропатолога: Сосудистая энцефалопатия II стадии в вертебробазиллярном бассейне в виде органической микросимптоматики, легкой мозжечковой симптоматики.

Предшествующее проведенное полное клинико-функциональное и генетическое обследование позволило диагностировать: Факоматоз – Болезнь Реклингхаузена, множественные нейрофибромы с преимущественным поражением периферических нервов. Мочекаменная болезнь. Оперативные вмешательства по поводу нефролитиаза (1989, 1990) и уролитиаза (1998) – удаление гигантского камня (3 x 4 см) нижней трети правого мочеточника, гидронефротическая трансформация III ст. справа, I ст. слева. Хронический пиелонефрит, непрерывно рецидивирующее течение. Вторичная артериальная

гипертензия. ХПН I-II ст. Миокардиодистрофия. СН-I функциональный класс.

Диагноз – болезнь Реклингхаузена – нейрофиброматоз, поставленный выше, казалось бы, сомнений не вызывает. Однако данный случай представляет интерес в связи с мультиорганным и мультисистемным поражением на фоне основного заболевания, а клинический и медико-социальный прогноз в настоящее время определяется преимущественно сочетанной патологией почек с исходом в ХПН.

Насколько полно диагностирована патология почек в данном случае? Нам представляется, что данное заболевание следует, в первую очередь, рассматривать как системный дизэмбриогенез, проявлением которого являются и факоматоз, и другие системные нарушения эмбриогенеза. Ретроспективный анализ истории болезни дает полное основание предполагать, что патология почек не только идет в параллель с основной патологией, но и опережает ее. В 1975 г. на основании записей в амбулаторной карте больного зафиксировано наличие гипостенурии, никтурии, наличия транзиторного мочевого синдрома, представленного следовой протеинурией и микрогематурией. Лишь в 1984 г. обращено внимание на наличие кожных образований на теле. Характер мочевого синдрома за прошедшие 27 лет практически не изменился. Как можно расценить данные проявления? С большой степенью уверенности можно предположить наличие у больного врожденной микродисплазии почечной ткани. Последняя в первую очередь касается интерстициальной ткани и канальцевого аппарата. Гломерулярная патология возможна, но является вторичной, не доминирующей в общем патологическом процессе и не определяет прогноз заболевания.

Наличие дизэлектrolитемии у больного также не вызывает сомнения. Неоднократно упоминающиеся в анамнезе данные о гипофосфатемии, гипокальциемии, остеопорозе, распространенном камнеобразовании (почки, поджелудочная железа, печень) не могут быть игнорированы при выставлении клинического диагноза и лишней раз подтверждают интерстициальную патологию. Бесспорную лепту в прогрессирование почечной патологии внесли вторичный рецидивирующий пиелонефрит и мочекаменная болезнь с исходом в гидронефротическую трансформацию.

Генез артериальной гипертензии также можно расценивать как сочетанный, однако преобладание ренальной роли сомнений не вызывает.

Исходом, определяющим на сегодня клинический и медико-социальный прогноз, является вхождение больного в азотемическую стадию хронической почечной недостаточности.

Однако, нельзя утверждать, что наше представление о больном является абсолютно бесспорным. Тем не менее, все вышеизложенное позволяет думать о мультиморбидном характере патологии и следующей формулировке диагноза:

- Системный дизэмбриогенез: факоматоз, синдром Реклингхаузена, быстро прогрессирующее течение с вторичным поражением центральной и периферической нервной системы, множественные нейрофибромы с преимущественным поражением периферических нервов. Сосудистая энцефалопатия II стадии в вертебробазилярном бассейне в виде органической микросимптоматики, легкой мозжечковой симптоматики.

- Вторичная дизэлектролитемия: гипофосфатемия, гипокальциемия, остеопороз, распространенное камнеобразование (почки, поджелудочная железа, печень).

- Сочетанная гломерулонефропатия:

- вторичный сочетанный интерстициальный нефрит: врожденная микродисплазия почечной ткани;

- хронический пиелонефрит с непрерывно рецидивирующим течением;

- мочекаменная болезнь, оперативное вмешательство по поводу нефролитиаза (1989, 1990 гг.) и уролитиаза (1998 г.) – удаление гигантского камня

нижней трети правого мочеточника;

- гидронефротическая трансформация III ст. справа, I ст. слева.

- вторичная артериальная гипертензия.

- ХПН – I-II ст.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Мордовцев ВН, Мордовцева ВВ, Мордовцева ВВ. Ранняя диагностика фиброматоза как основа профилактики системных осложнений. *Русский мед. журнал* 1997; 11:684-692

2. Мордовцев ВН, Мордовцева ВВ. О клиническом полиморфизме нейрофиброматоза. *Вестн дерматол* 1997; 5: 40-42

3. Паренькова ТГ, Филиппова МГ, Мордовцева ВВ. Причины варьирующей экспрессивности гена нейрофиброматоза тип 1 и клинический полиморфизм заболевания. *Генетика* 1994; 30:166-167

4. Gutmann D H, Aylsworth A, Carey JC et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997; 278: 51-57

5. Huson SM, Harper PS, Compston DAS. Von Recklinghausen neurofibromatosis: a clinical and population study in South East Wales. *Brain* 1988; 111:1355-1381

6. Huson SM, Hughes RAC. The Neurofibromatoses: a pathogenetic and clinical overview. Chapman & Hall, London, United Kingdom: 1994

7. Riccardi VM, Eichner JE. Neurofibromatosis: phenotype, natural history and pathogenesis. 2nd ed. Johns Hopkins University Press, Baltimore: 1992

8. Riccardi VM. Neurofibromatosis: past, present, and future. *N Engl J Med* 1991; 324:1283-1285

Поступила в редакцию 21.04.2003 г.

© А.Ш.Румянцев, 2003
УДК 616.61-008.64-036.11-08.357

А.Ш. Румянцев

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОПАМИНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

A.Sh. Rumyantsev

ADMINISTRATION OF DOPHAMIN IN TREATMENT OF ACUTE RENAL FAILURE

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

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, допамин.
Key words: acute renal failure, dophamin.

Вопрос

Спрашивает врач отделения гемодиализа центральной районной больницы г. Надыма Ямало-Ненецкого автономного округа **Р.Я.Зубова:**

Каковы особенности использования допамина при острой почечной недостаточности?

Ответ

Отвечает доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П.Павлова **А.Ш.Румянцев:**

Острой почечной недостаточностью (ОПН) принято называть клинико-биохимический синдром, характеризующийся быстрым снижением преимущественно экскреторной функции почек. По причине возникновения ОПН обычно подразделяют на преренальную, ренальную и постренальную формы. Практическому врачу чаще всего приходится сталкиваться с первыми двумя.

Обычно о нарушении функции почек начинают думать при снижении суточного диуреза. Однако, поскольку его регулярное измерение принято далеко не во всех медицинских учреждениях, то настоящие опасения возникают лишь при развитии истинной олигурии с диурезом менее 500 мл/сут. Подобная ситуация всегда сопровождается азотемией с повышением концентрации креатинина крови более 0,3 ммоль/л.

Одним из лекарственных препаратов, используемых при ОПН, является допамин. Допамин – это известная аминокислота тирозин, но с дополнительной гидроксильной группой –ОН. В организме синтез всех аминокислот, из которых состоят

белки, начинается с аминирования (аминирование представляет собой замену одного из атомов водорода в метильной группе –СН₃ кислоты на аминогруппу –NH₂ при взаимодействии кислоты с аммиаком NH₃) уксусной кислоты СH₃СООH. Так получается аминокислота H₂NCH₂СООH, названная за свой сладкий вкус глицином (от греч. «гликос» – сладкий). Если один из водородов группы –СН₂– в глицине заменить на метил–СН₃, то получится метилглицин, известный как аминокислота аланин. Замена одного из водородов метильной группы в аланине на бензол в виде фенильного остатка –С₆H₅ дает фенилаланин с весьма инертной боковой цепью. Для повышения его активности ферменты клеток добавляют к фенилу гидроксильную группу –ОН. Так образуется аминокислота, которую в больших количествах обнаружили в сыре. По-гречески сыр – «тирос», поэтому аминокислоту назвали тирозином. При добавлении к нему еще одной гидроксильной группы –ОН получается диоксифенилаланин (отсюда наша аббревиатура – допамин; в англоязычной литературе слово «фенил» пишут как «*phenyl*», поэтому при сокращении получается «*dopamin*»).

Допамин оказывает дозозависимое действие на допаминовые и адренорецепторы. Стимуляция D₁-рецепторов (специфические допаминовые рецепторы) в гладкой мускулатуре сосудов вызывает вазодилатацию, преимущественно почечных, мезентериальных, коронарных и церебральных сосудов. Стимуляция D₁-рецепторов в проксимальных почечных канальцах (расположены на люминальной и базолатеральной мембранах) подавляет реабсорбцию натрия и следовательно повышает диурез. К этим широко известным эффектам можно добавить

и повышение экскреции фосфатов, а также антагонизм по отношению к вазопрессину (вероятно опосредуется через D₂-рецепторы), а также возможное взаимодействие с эффектами других гормональных систем – например, простагландиновой и предсердным натриуретическим фактором.

В норме допамин в небольшом количестве обнаруживается в моче. Эпителий канальцев вырабатывает L-допа, которая в проксимальных канальцах декарбоксилируется до допамина, оказывающего местный регулирующий (паракринный) эффект. Активность его продукции определяется количеством принятого с пищей натрия, белка и нарушается при патологии почек. Нарушение синтеза эндогенного допамина (чаще всего врожденное) может быть одним из факторов развития эссенциальной гипертензии.

Стимуляция D₂-рецепторов на пресинаптической мембране симпатических нервных окончаний блокирует высвобождение норадреналина. D₂-рецепторы обнаружены также в интима и адвентиции почечных артериол, однако их роль неясна.

Допамин при внутривенном введении начинает действовать в течение 5 минут. Период полусуществования в плазме составляет около 2 минут, средняя продолжительность действия 10 минут, однако при применении ингибиторов MAO он может увеличиваться до 1 часа. Разрушается допамин в почках, печени и плазме ферментами моноаминоксидазой и катехол-о-метилтрансферазой.

В дозе 1-3 мкг/кг/мин допамин у большинства пациентов вызывает стимуляцию допаминовых рецепторов, вызывая у здоровых добровольцев увеличение спланхического кровотока (в том числе и в почках) и диуреза.

При повышении дозы до 4-5 мкг/кг/мин допамин начинает проявлять b₁-адреностимулирующий эффект, увеличивая сократительную функцию миокарда и сердечный выброс (в том числе за счет венотонического эффекта). При этом также возрастает потребление кислорода миокардом. С увеличением дозы до 10 мкг/кг/мин и более инотропный эффект нарастает, однако начинает проявляться и альфа-адреномиметический эффект. Последний обнаруживается начиная с дозы 5 мкг/кг/мин, но становится клинически значимым при скорости введения 10 и более мкг/кг/мин.

Таблица 1

Скорость введения раствора допамина для пациентов с массой тела 40–70 кг, мл/час или капли/мин

Доза допамина, мкг/кг/мин	МАССА ТЕЛА, КГ						
	40	45	50	55	60	65	70
1	6	6	7	8	9	10	11
2	12	14	15	17	18	20	21
3	18	20	23	25	27	29	32
4	24	27	30	33	36	39	42
5	30	34	38	41	45	49	53

Таблица 2

Скорость введения раствора допамина для пациентов с массой тела 75–100 кг, мл/час или капли/мин

Мкг/кг/мин	75	80	85	90	95	100
1	5	6	6	7	7	8
2	11	12	13	13	14	15
3	17	18	19	20	21	23
4	22	24	25	27	28	30
5	28	30	32	34	35	38

К известным побочным эффектам допамина относят следующие:

ЦНС: волнение, нервозность, тремор, головная боль.

ССС: экстрасистолии, тахикардия, ангинозная боль и гипертензия, реже уширение комплекса QRS, нарушение проводимости.

ЖКТ: тошнота и рвота.

Дыхательная система: диспноэ.

Кожа: пилоэрекция, некроз при попадании раствора в подкожно-жировую клетчатку (поэтому препарат вводится только в центральные венозные канюли. При экстравазации необходимо инфльтрировать ткань изотоническим солевым раствором с 5-10 мг фентоламина в объеме 10-15 мл).

Противопоказаниями к применению препарата являются:

- Феохромоцитома.
- Некорригированная гиповолемия.
- Гиперчувствительность.

До 1998 года исследований эффективности применения допамина при острой почечной недостаточности практически не было. В последнее время мнение о его способности оказывать профилактическое «нефропротективное» действие (защищать почку от ишемических и токсических влияний) сильно пошатнулось, однако лечебное действие он оказывает [1–4]. Учитывая особенности воздействия различных доз препарата, необходимо строго соблюдать следующие условия.

При приготовлении раствора допамина нужно ориентироваться на массу тела больного. Так, для пациентов от 40 до 60 кг удобнее использовать раствор допамина из расчета 200 мг на 500 мл физиологического раствора. В 1 мл такого раствора содержится 400 мкг допамина. Дозирование зависит от того, имеется ли у вас дозаторное устройство. Если есть, то вы можете регулировать скорость введения препарата в мл/час (см. табл. 1). А если учесть, что в 1 мл раствора 60 капель [5], то величина «мл/час» точно соответствует величине «капли/мин».

Для пациентов от 75 кг и больше удобнее пользоваться раствором допамина с концентрацией действующего вещества 800 мкг/мл. Для этого 200 мг допамина нужно растворить в 250 мл физиологического раствора.

Расчет скорости инфузии в мл/час или капли/мин приведен в табл. 2.

Применять допамин следует только при комплексном лечении преренальной и ренальной ОПН

и только при отсутствии гиповолемии. Длительность введения допамина обычно составляет 24–48 часов. Отсутствие эффекта в виде увеличения диуреза и снижения концентрации в крови азотистых показателей делает дальнейшее его использование нецелесообразным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tang ATM, El-Gamel A, Keevil B et al. The effect of «renal-dose» dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinol binding protein (RBP). *Eur J Cardiothor Surg* 1999; 15: 717-722
2. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 97-104
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655
4. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000; 356: 2112-2113
5. Мартынов АИ, ред. *Интенсивная терапия*: Пер. с англ. ГЭОТАР М.: Медицина; 1999

Поступила в редакцию 17.09.2003 г.

КНИГИ ПО НЕФРОЛОГИИ ЗА 2002-2003 гг.

1. Болезни почек: Нетрадиционные методы лечения / [Составитель А. В. Маркова]. - СПб.: Сова; М.: ЭКСМО, 2002. - (Будьте здоровы!).
2. *Ватазин А.В. и соавт.* Комплексное лечение хирургических заболеваний у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности - М.: Моники: Рос. писатель, 2002. -
3. *Возианов А.Ф. и соавт.* Основы нефрологии детского возраста. - Киев: Книга плюс, 2002.
4. *Дергачев А.И.* Ультразвуковая диагностика заболеваний почек и надпочечников: Атлас. М.: Триада-Х, 2003.
5. *Добронравов А.В.* Популярная нефрология. Болезни почек и мочевыводящих путей. СПб.: Диля, 2003.
6. *Ильин А.П.* Актуальные синдромы, отягощающие течение хронической почечной недостаточности у больных, находящихся на лечении программным гемодиализом: диагностика, лечение, профилактика, прогноз/ Под ред. проф. В.Ф. Богоявленского. - Ульяновск: Корпорация технологий продвижения, 2002.
7. *Маковецкая Г.А. и соавт.* Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и их применение в детской нефрологической практике. Самара, Перспектива, 2002.
8. *Мухин Н. А. и соавт.* Диагностика и лечение болезней почек, 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.
9. *Нестеров С.Л. и соавт.* Современные методы диагностики патологии почек у новорожденных: Метод. пособие. Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. акад., 2002.
10. Нефрология, ред. М.С. Игнатова. Т.36 2003.
11. *Николаев С.М. и соавт.* Экспериментальная фитотерапия повреждений почек. Улан-Удэ, 2003.
12. *Папаян А. В., Стяжжина, И.С.* Неонатальная нефрология: Руководство. СПб. и др, Питер, 2002.
13. Пиелонефрит у беременных, рожениц и родильниц: [Сост. Евдокимова Е. П. и др.]. Ростов н/Д: Молот, 2002.
14. *Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мумладзе Э.Б., Гаврюшова Л.П.* Протокол диагностики и лечения пиелонефрита у детей. Пособие для врачей, 3-е изд., испр. и доп. М.: Медпрактика, М, 2002.
15. *Румянцев А. Ш.* Хронический пиелонефрит. СПб.: СпецЛит, 2002. (Медицинская консультация на дому).
16. *Смолянский Б.Л., Лифляндский В.Г.* Заболевания почек - выбор диеты. - М. Нева, ОЛМА-пресс, 2003.
17. *Петрова Н.Н., Васильева И. А.* Современные подходы к психологической реабилитации больных с хронической почечной недостаточностью. Пособие для врачей. СПб. Изд-во СПбГМУ, 2003.
18. *Соколинская В.А.* Очищение почек. СПб.: Сова; ЭКСМО, 2002
19. *Соловьянова Е.Н., Филина Л.В., Боровков Н.Н.* Хронический гломерулонефрит. Учеб. пособие для студентов мед. вузов. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003.
20. *Толстых А.* Диетическое питание при заболеваниях почек. СПб, Питер, Питер принт, 2003.
21. *Ульянова Ю.С.* Почки: Очищение и оздоровление. СПб: Весь, 2002 (Качественные книги о здоровье).
22. *Шулутко Б.И.* Нефрология 2002. Современное состояние проблемы. СПб.: Ренкор, 2002.

СПИСОК ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ ПО НЕФРОЛОГИИ И СМЕЖНЫМ СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ ЗА 2002-2003 гг.

1. *Банкетов Я.В.* Клинические аспекты применения перитонеального диализа у детей с острой почечной недостаточностью после коррекции врожденных пороков сердца. М., 2002 (канд.).
2. *Бирюкова Л.С.* Острая почечная недостаточность в гематологической клинике. М., 2002 (докт.).
3. *Васильева Д.А.* Функциональное состояние почек у больных артериальной гипертонией, его прогностическое значение и возможности. Курск, 2002 (канд.).
4. *Гасилина Е.С.* Пиелонефрит у детей: клинико-патогенетические варианты, особенности их диагностики и лечения. Оренбург, 2003 (докт.).
5. *Гордеев А.В.* Патология почек у больных сахарным диабетом 2 типа пожилого возраста. М., 2002 (докт.).
6. *Джарадат Тауфик Хусейн Тауфик.* Оценка воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения на основных возбудителей и эффективности комбинированной терапии острого пиелонефрита. М., 2002 (канд.).
7. *Дорофеев А.Л.* Прогнозирование хронического пиелонефрита в общей врачебной практике. Владивосток, 2002 (канд.).
8. *Журавлев Д. М.* Плазмаферез и криоаферез в комплексной терапии больных хроническим гломерулонефритом. Ижевск, 2002 (канд.).
9. *Зибницкая Л.И.* Функционально-морфологическая характеристика хронического гломерулонефрита на фоне хронического описторхоза Томск, 2002 (канд.).
10. *Зробок О.И.* Эффективность профилактики HBV-инфекции у детей с первичным хроническим гломерулонефритом. М., 2003 (канд.).
11. *Калачик О.В.* Оптимизация иммунодепрессивного лечения пациентов после аллотрансплантации почки. Минск, 2002 (канд.).
12. *Клочкова У. Н.* Изменения показателей гормонов гипофиза, щитовидной железы и надпочечников у детей с хроническим гломерулонефритом. М., 2003 (канд.).
13. *Коростелева Е.А.* Состояние почечного кровотока при вегетативной дистонии у детей. М, 2002 (канд.).

14. *Космачев С.Н.* Управление состоянием пациентов с хронической почечной недостаточностью на основе методов параллельной обработки данных и индивидуального прогнозирования. Воронеж, 2003 (канд.).

15. *Куклин Е.Ю.* Энтеросорбция хитозаном при острой почечной недостаточности. Красноярск, 2002 (канд.).

16. *Курзанцева О. М.* Уточненная лучевая диагностика кистовидных образований почек. М., 2002 (канд.).

17. *Куценко Н.В.* Сравнительная оценка показателей системной гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении хроническим гемодиализом и хроническим перитонеальным диализом. СПб., 2002 (канд.).

18. *Лобашевская Е.С.* Характеристика антителообразования и особенности выявления антител к HLA антигенам у сенсibilизированных реципиентов почки. СПб., 2001 (канд.).

19. *Майорова О.Н.* Состояние сердечно-сосудистой системы при вторичном сморщивании почки у детей. СПб., 2002 (канд.).

20. *Новикова Е. В.* Применение интерференционных токов в комплексной терапии хронического пиелонефрита у детей. М., 2002. (канд.).

21. *Орлова Г.М.* Хроническая почечная недостаточность в Прибайкалье: распространенность, клиничко-эпидемиологическая характеристика, факторы риска ускоренного прогрессирования. Иркутск, 2002 (докт.).

22. *Первунина Т. М.* Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у детей с пороками почек и мочевыводящих путей. СПб., 2002 (канд.).

23. *Перепелкина Н.Ю.* Пути совершенствования детской нефрологической службы. М., 2003 (докт.).

24. *Светлова З.В.* Особенности функции почек при муковисцидозе у детей. СПб., 2002 (канд.).

25. *Федорова Н.В.* Клиничко-иммунологические аспекты применения спленопрепаратов в комбинированной терапии больных хроническим пиелонефритом. Ижевск, 2002 (канд.).

26. *Щербак А.В.* Фибринолитическая активность мочи при поражении почек, ассоциированном с нарушением обмена мочевой кислоты. М., 2002 (канд.).

ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ ИМ. С.П.БОТКИНА

Заседание от 29 ноября 2002 г.

Председатель: профессор А.В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

А.Н. Шишкин, Е.Н. Бирюкова, И.Г. Иванов, С.О. Мазуренко, Д.Е. Янченко. **Особенности ранней диагностики поражений почек при вторичных нефропатиях.**

Вторичные поражения почек, встречающиеся при самых разнообразных заболеваниях внутренних органов, не всегда своевременно диагностируются, хотя появление почечного синдрома нередко предопределяет упорное лечение и серьезный прогноз. Особенно сложной бывает диагностика при асимптоматическом течении нефропатий.

Нами было проведено исследование 162 пациентов, находившихся в терапевтических и специализированных стационарах с различными основными заболеваниями (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца с наличием различных степеней хронической сердечной недостаточности, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, подагра, хронические обструктивные заболевания легких, сахарный диабет, хронические гепатиты) и имевших почечную патологию. Всем больным проводилось адекватное клиническое обследование, включающее исследование функций почек, микроальбуминурии, у части пациентов – изучение гормонального статуса, определение β_2 -микроглобулина в крови и моче, суточное мониторирование АД, эхокардиография, нефро- и гепатобиопсии.

Проведенное исследование показало, что в ранней диагностике почечных поражений наиболее информативными являются исследования микроальбуминемии, изучение уровня β_2 -микроглобулина в моче и в необходимых случаях применение нефробиопсии. Спектр выявляемых нефропатий был разнообразен: от гломерулита и «сосудистой почки» до развития быстро прогрессирующего нефрита с эпителиальными полулуниями и амилоидоза. При разных подлежащих заболеваниях даже однотипные почечные изменения имели свои особенности, которые чаще были связаны с диффузностью распространения процесса. Корреляционный анализ клинических и морфологических данных выявил положительную взаимосвязь между уровнем креатинина сыворотки крови, скоростью клубочковой фильтрации, выраженностью пролиферации мезангиальных клеток, величиной фибропластических изменений и тубуло-интерстициального компонента. Сосудистые изменения положительно коррелировали с уровнем артериальной гипертензии, возрастом, величиной протеинурии и гликемии. У больных сердечной недостаточностью ранние признаки поражения почек были связаны с тубуло-интерстициальными поражениями, что подтверждалось исследованиями β_2 -микроглобулина в крови и моче.

Субклиническая протеинурия не оказывала значительного влияния на клинический прогноз основного заболевания, но при наличии экстраренальных проявлений

прогноз значительно ухудшался и определялся преимущественно функциональным состоянием почек. Использование ингибиторов АПФ (эналаприла, лизиноприла) у пациентов с артериальной гипертензией, вторичным гломерулонефритом, диабетической нефропатией уменьшало микроальбуминурию и протеинурию, ликвидировало или смягчало гипертензию, улучшало функциональные показатели почек.

Своевременная диагностика почечных повреждений, их верификация позволяют не только вносить коррективы в лечение основного заболевания, но и проводить в ряде случаев целенаправленную терапию нефропатий (глюкокортикостероиды, ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, ангиопротекторы и антиагреганты, α_2 -интерферон и т.д.).

Прения

Проф. Б.И. Шулутоко: Авторы затронули одну из сложнейших проблем современной нефрологии – проблему вторичных нефропатий. Наиболее сложным является вопрос о понятии вторичной нефропатии. К сожалению, провести четкую грань между первичной и вторичной патологией почек удается далеко не всегда. На мой взгляд, не смогли в полной мере сделать это и авторы настоящего сообщения, что сказалось на интерпретации результатов их собственных наблюдений. Представляется, что при дефиниции диагноза повреждений почек в основном необходимо ориентироваться на рубрики международной классификации болезней десятого пересмотра. Последнее позволит избежать ряда ошибок, связанных с разным пониманием различными нефрологами практически одних и тех же понятий.

Заключительное слово председателя

Подводя итоги данного заседания, хотелось бы обратить внимание на то, что, к сожалению, повреждения почек, первичные или вторичные, диагностируются плохо. Практические врачи разных специальностей зачастую не придают должного значения даже явным изменениям в обычном анализе мочи. Заслугой авторов, безусловно, является то, что они вновь заострили внимание на этой проблеме. Нельзя не согласиться и с тем, что граница между первичными и вторичными нефропатиями весьма размыта и постоянно смещается в ту или другую сторону по мере накопления новых знаний. Однозначно ее вряд ли удастся решить в рамках не только одного, но и многих исследований. Безусловно, формулировка диагноза по мере возможности должна соответствовать МКБ-10. Тем не менее заслуживает внимания и подход, предложенный Национальным Почечным Фондом США, который предложил понятие «хроническая болезнь почек», внедрение которого может снять ряд разночтений в трактовке диагноза повреждений почек и выборе адекватных подходов к лечению таких больных.

Заседание от 28 февраля 2003 г.

Председатель: профессор А.В. Смирнов
Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

В.Б. Чупрасов. Адекватность гемодиализа: прошлое, настоящее, будущее... (Сообщение I).

До настоящего времени в литературе нет единого мнения о клинических показателях адекватности диализа. Единственный общепринятый критерий качества гемодиализа – выживаемость больных – является ретроспективным и, по понятным причинам, не годится для использоваться в повседневной работе.

Еще в 1984 году была предложена методика вычисления соматических индексов с определением скорости прогрессирования симптомов уремии и возможностью прогнозирования сроков лечения больных с ХПН гемодиализом. Методика имеет в своей основе экспертную оценку данных истории болезни диализного больного по 26 основным синдромам и симптомам ХПН и наиболее часто встречающимся сопутствующим заболеваниям. В методику включена также и степень реабилитации, которой удается достичь у пациентов. Скорость прогрессирования симптомов ХПН вычисляется с помощью составления уравнения линейной регрессии, и этот показатель позволяет составлять индивидуальный прогноз пребывания пациента на лечении гемодиализом.

В ходе нашего исследования была обследована группа из 200 больных с ХПН, получавших лечение гемодиализом в различных отделениях гемодиализа в течение последних 20 лет. Из них хроническим гломерулонефритом страдало 155 человек, хронический пиелонефрит выявлен у 14 больных, поликистоз почек – у 26 пациентов. ХПН IIБ ст. в момент начала заместительной терапии зарегистрирована у 36 человек, ХПН IIIА ст. – у 152 больных, ХПН IIIБ ст. – у 12 пациентов. Соматические индексы при начале заместительной терапии не различались в зависимости от основного заболевания, однако зависели от тяжести ХПН. Скорость же прогрессирования симптомов ХПН в ходе лечения гемодиализом зависела только от показателей адекватности, составляя $1,6 \pm 0,3$ балла/мес при адекватном лечении и $5,0 \pm 1,3$ при неадекватном ($p < 0,01$). Прогноз сроков пребывания на диализе был определен у 63 умерших больных, причем у 11 пациентов он был определен прижизненно. Достоверность определения прогноза сроков лечения гемодиализом выявлялась в течение первых $11,5 \pm 4,0$ месяцев лечения.

Нами также была обследована группа из 30 больных с ХПН, получавших лечение в отделении гемодиализа СПбГМА им. Мечникова. Средний срок пребывания на диализе к моменту обследования составил $47,1 \pm 22,8$ от 17 до 118 месяцев. Прогноз сроков лечения в этой группе больных составил $92,8 \pm 41,0$ мес. от момента начала гемодиализа, что составляет около восьми лет. Прогноз сроков пребывания на гемодиализе, исходя из скорости прогрессирования симптомов уремии в течение последнего года, составил $66,0 \pm 39,2$ мес, что, с учетом уже прошедшего срока лечения, не отличается от предыдущего показателя.

Таким образом, исходные соматические индексы не зависят от основного заболевания, послужившего при-

чиной ХПН, а только от стадии последней при начале активной терапии. На скорость прогрессирования симптомов уремии оказывает влияние только качество гемодиализа, иначе говоря – величина диализных индексов. В обследованной группе больных скорость прогрессирования симптомов ХПН соответствовала показателям, характерным для адекватного диализа, и прогноз пребывания на лечении составил около восьми лет.

Прения

Проф. А.Н. Шишкин: Тема сообщения чрезвычайно актуальна для современной нефрологии. Однако вопрос об оценке адекватности гемодиализа до настоящего времени нельзя считать решенным. На наш взгляд, все это в полной мере относится и к диализным индексам.

Проф. А.М. Есян: Должен согласиться с предыдущим выступающим и подчеркнуть необходимость дальнейшего поиска приемлемых критериев адекватности диализа.

Заключительное слово председателя

Тема сообщения, безусловно, интересна и важна. Надо подчеркнуть, что индекс kt/v , который повсеместно используется для оценки адекватности диализа, едва ли имеет право на жизнь. Во многом адекватность диализа зависит от длительности сеанса, а также ряда технических условий проведения процедуры. Однако нельзя не согласиться с автором доклада в том, что состояние пациентов (вне зависимости от диагноза первичной патологии почек) перед началом терапии гемодиализом имеет важнейшее значение в успехе данного варианта почечной заместительной терапии (ЗПТ). Все это подчеркивает необходимость своевременного начала ЗПТ. Необходимо подчеркнуть, что сейчас национальным почечным фондом США разработаны достаточно простые критерии, указывающие на необходимость начала ЗПТ.

Заседание от 26 марта 2003 г.

Председатель: профессор А.В. Смирнов
Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, Р.В. Голубев. Гипергомоцистеинемия и сосудистые поражения у больных на хроническом гемодиализе.

О связи гипергомоцистеинемии и ускоренного развития атеросклероза стало известно еще в 60-е годы XX века. У детей с врожденными дефектами ферментов, отвечающих за метаболизм гомоцистеина (цистатионин-бета-синтетаза, метионинсинтетаза, метилентетрагидрофолатредуктаза), наблюдались крайне быстрое прогрессирование атеросклероза, частые тромбозы артерий и вен, выраженные сосудистые дисфункции. Атерогенное действие гомоцистеина (Hcy) было показано и в экспериментах с парентеральной или алиментарной нагрузкой гомоцистеином лабораторных животных. При изучении вопроса выявлены следующие возможные механизмы атерогенного действия Hcy: прямое повреждение клеток эндотелия; повышение содержания продуктов ПОЛ; повышение тромбоксан-зависимой агрегации тромбоцитов; ингибирование экспрессии тромбомоду-

лина и активации С-протеина; повышение связывания липопротеинов с фибрином: ускорение пролиферации гладкомышечных клеток; нарушение структуры протеогликанов.

Многочисленные клинические и популяционные исследования показали, что гипергомоцистеинемия является мощным независимым фактором риска развития атеросклероза, сравнимым с гиперхолестеринемией, курением и артериальной гипертензией. Концентрация Нсу в плазме здорового человека обычно не превышает 10 мкмоль/л. Увеличение содержания Нсу сыворотки на каждые 5 мкмоль/л свыше этого уровня приводит к возрастанию риска коронарной патологии на 60% у мужчин и на 80% у женщин, а также к возрастанию риска цереброваскулярной патологии на 50% у мужчин и женщин.

Хорошо известно, что заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний резко возрастает у больных, получающих диализное лечение. Риск смерти от ИБС для диализных больных примерно в 20 раз выше, чем в общей популяции. Этот факт не может быть объяснен с позиции только традиционных факторов риска. При этом 75-85% (а по некоторым данным до 100%) диализных больных имеют повышенный уровень Нсу. Развитие гипергомоцистеинемии при ХПН может быть связано со снижением почечного клиренса и метаболизма Нсу, а также с нарушением общего метаболизма Нсу в организме в целом.

Важной определяющей уровня Нсу является С677Т мутация гена, кодирующего образование фермента метилентетрагидрофолатредуктаза (МТГФР). У гомозигот наблюдается снижение активности данного фермента до 30%, а у гетерозигот до 65% от обычного уровня. Наличие ТТ-генотипа ведет к закономерному повышению уровня Нсу примерно в 2 раза по сравнению с СС-субъектами. Известен еще ряд мутаций генов, влияющих на метаболизм Нсу. Сочетание нескольких вариантов изменений генов, участвующих в метаболизме Нсу и липопротеинов может существенно усилить гипергомоцистеинемия и дислипидотеинемия.

В терапии гипергомоцистеинемии центральное место занимает фолиевая кислота и ее производные. Необходимым компонентом терапии являются также витамины В₆ и В₁₂. Хотя содержание Нсу в крови после сеанса стандартного гемодиализа несколько снижается, тем не менее неэффективность диализного лечения гипергомоцистеинемии является общепризнанной. Таким образом, гипергомоцистеинемия является важным фактором развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у диализных больных. Выраженность гипергомоцистеинемии и атеросклеротических поражений в значительной мере зависят от генотипа МТГФР, поэтому определение уровня Нсу и генотипа МТГФР имеет важное прогностическое значение.

Вопросы

Проф. И.Г. Каюков: Поскольку почки играют важную роль в процессе метаболизма Нсу, то нет ли данных относительно прямого повреждающего действия Нсу на почечные каналцы?

Ответ. Вопрос представляется вполне логичным,

однако в доступной нам литературе подобных сведений не обнаружено.

К.м.н. А.И. Куликова: Какая фракция Нсу определялась у диализных больных в ваших собственных исследованиях?

Ответ. Нами измерялся общий Нсу.

Заключительное слово председателя

Поскольку я являюсь одним из соавторов данного доклада, мне не очень удобно подводить итоги этого заседания. Тем не менее позволю высказать мнение, что тема сегодняшнего сообщения представляется интересной и важной. Определение генотипа МТГФР и мониторинг уровня Нсу должно войти в клиническую практику. На очереди стоит вопрос об отработке наиболее эффективных способов борьбы с гипергомоцистеинемией.

Заседание от 29 апреля 2003 г.

Председатель: профессор А.В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

М.С. Команденко. Отчет нефрологической службы за 2002 г. и перспективы развития.

В настоящее время на учете в нефрологическом диспансере состоит 40 561 больной с хроническими заболеваниями почек, из них 2024 человека нуждаются в постоянном диспансерном наблюдении. Вновь выявлено за год 3904 чел. (797 чел/млн. населения). Наблюдается с ХЗП II – 1029 человек (210 чел/млн.), из них с терминальной стадией – 385 больных (78,6 чел/млн.).

Всего нефрологических коек для стационарного лечения и обследования больных с хроническими заболеваниями почек – 286, из них в СПбГМУ – 130 коек, в СПбГМА – 30 коек, в ГУС-26 – 60 коек, в дорожной больнице – 30 коек и в СПбНИИ скорой помощи – 30 коек. Процент профильных больных составляет 84,7; 85,8; 53,1; 37,7; 7,3 соответственно. Проведено всего 76 нефробиопсий, из них экстракапиллярный с полулуниями – 6, МзПГН – 26, МбПГН – 15, МБГН – 1, МИ – 7, ФСГН – 2, прочие – 10.

Для улучшения работы нефрологической службы необходимо увеличить процент профильных больных, находящихся на лечении в специализированных нефрологических отделениях; увеличить стоимость пребывания пациента на специализированной нефрологической койке; ввести дифференцированную оплату услуг для больных, получающих специализированную нефрологическую помощь.

В настоящее время в СПб функционирует 8 отделений диализа (в т.ч. 1 для детей), всего 100 диализных мест. Вновь принято на диализ в 2002 году – 117 чел. (23,8 чел/млн.), т.е. 30,4% от числа наблюдаемых в нефродиспансере. Всего пролечено на диализе: 763 человека (ГД – 83%, ПД – 17%). Проведена трансплантация 20 пациентам. Таким образом, обеспеченность больных заместительной терапией составляет 1142,6 чел/млн. населения. Летальность больных на диализе составляет 7,6%. Отмечается запоздалое начало заместительной терапии ХПН у 47,5% больных (КФ < 5 мл/мин).

Необходимо создание новых центров диализа; составить и утвердить план переоснащения отделений диализа современным оборудованием; наладить централизованную закупку дорогостоящих медикаментов, которые необходимы для лечения больных, входящих в регистр.

При выявлении ХЗП участковым или семейным врачом необходима консультация нефролога, обследование и лечение пациента в специализированном отделении, при $Cr > 0,18$ ммоль/л - диспансеризация и постоянное наблюдение у нефролога, при $Cr > 0,4$ ммоль/л - обследование и включение через отборочную комиссию в регистр ХПН.

С целью своевременного начала диализа больному целесообразно продолжать консервативную терапию под наблюдением нефролога отделения диализа по месту жительства.

Вопросы

К.м.н. В.Г. Шумилкин: Каковы перспективы развития перитонеального диализа?

Ответ. Перитонеальный диализ, безусловно, будет развиваться. Планируется увеличение диализных мест в действующих отделениях и, возможно, открытие новых центров, но конкретные сроки этого и объем расширения данного вида помощи пока назвать трудно.

Прения

Проф. Г.Д. Шостка: Вне всякого сомнения нефрологической службой города достигнуты определенные успехи, несмотря на хроническую нехватку средств. В настоящее время следует уделять больше внимания вопросам медико-социальной экспертизы и реабилитации нефрологических больных.

Проф. К.Я. Гуревич: Согласен с тем, что определенные достижения у нефрологов города есть. Тем не менее остается нерешенным один из основных вопросов – вопрос о стоимости сеанса заместительной почечной терапии и не найден эффективный механизм распределения средств, выделяемых на эти виды медицинской помощи из различных источников финансирования.

Заключительное слово председателя

Нельзя не согласиться с тем, что ряд достижений у нефрологической службы есть. Тем не менее полностью поддерживаю проф. К.Я. Гуревича в том, что эффективного механизма оплаты услуг по проведению заместительной почечной терапии пока нет. Представляется, что проработке этого вопроса на уровне администрации города, а возможно и Законодательного собрания, главному нефрологу нужно прилагать максимум усилий.

Заседание от 27 мая 2003 г.

Председатель: профессор А.В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

В.Б. Чупрасов. Адекватность гемодиализа: прошлое, настоящее, будущее... (Сообщение II).

До настоящего времени проблема дозирования диализной процедуры не потеряла своей актуальности.

Ещё в 1975 году В. Scribner ввел термин адекватности диализа в диализную практику, предложив вычисление диализного индекса и, соответственно, индивидуальное определение минимального времени процедуры гемодиализа, с учетом клиренса диализатора по среднемoleкулярным веществам, маркером которых стал витамин B_{12} . Клиническим критерием адекватности была выбрана степень выраженности полинейропатии. В последующем были предложены диализный индекс по креатинину [1984] и КТ/У [F.A. Gotch, 1989]. Последний получил наиболее широкое распространение и имеет большое число вариантов расчета с использованием показателей мочевины, определяемых до и после диализа.

Клиническая оценка адекватности гемодиализа в настоящее время основывается на анализе выживаемости больных. Нами предложена методика клинической оценки адекватности гемодиализа, основанная на вычислении соматических индексов и позволяющая прогнозировать скорость прогрессирования почечной недостаточности у конкретного больного.

В докладе проводится комплексный анализ всех имеющихся диализных индексов и сопоставление полученных расчетных результатов с фактическим количеством потенциальных уремических токсинов, удаленных в ходе диализа, получаемым с использованием прибора, позволяющего определять концентрацию мочевины и креатинина в диализирующем растворе и сумму их выведения в режиме реального времени. Данные, полученные в результате прямого измерения количества выведенного креатинина и мочевины, достоверно не различались только с расчетным количеством выведения данных веществ, определяемых при заборе крови в точке rebound. При помощи математического моделирования проведена оценка реальных клиренсов диализаторов – по мочевины и креатинину – и степень снижения их в ходе диализа.

Для теоретического обоснования полученных результатов нами была разработана модель распределения и выведения потенциальных уремических токсинов, учитывающая все водные сектора организма и позволяющая теоретически рассчитать клиренсы маркеров уремии на клеточной мембране и минимально допустимое время гемодиализа.

Данные результаты не противоречат предлагаемой в последнее время методике оценки адекватности гемодиализа путем расчета диализного произведения.

В комплексе с суммарными клиническими критериями адекватности гемодиализа, трехполовая модель распределения и выведения потенциальных уремических токсинов позволяет при помощи любого диализного индекса грамотно составить диализное расписание и своевременно его корректировать, учитывая реальную скорость прогрессирования почечной недостаточности у конкретного больного.

Прения

Проф. И.Г. Каюков: Подход автора к проблеме оценки адекватности сеанса диализа очень интересен. По сути, он базируется на одном из вариантов так называемых многопространственных моделей клиренса, которые достаточно широко используются в клинической физиоло-

гии почек. Тем не менее ряд математических допущений, принятых автором, представляются слишком произвольными. В любом случае решение о соответствии модели поставленным задачам может быть вынесено в ходе дальнейших исследований.

Д.м.н. А.Ш. Румянцев. Следует поддержать стремление автора к поиску патофизиологически наиболее обоснованных приемов оценки адекватности диализа. Однако нельзя не согласиться с тем, что предлагаемая автором методика требует тщательной проверки на практике.

Заключительное слово председателя

Нельзя не согласиться с тем, что наиболее интересным в данном сообщении было изложение принципов математической модели, параметры которой, по мнению автора, позволяют оценивать адекватность диализа. Целесообразность ее использования в клинической практике, однако, нуждается в дальнейшей проверке. В то же время нельзя забывать о международно признанных способах оценки адекватности диализа.

Заседание от 25 октября 2003 г.

Председатель: профессор А.В. Смирнов

Секретарь: к.м.н. И.Ю. Панина

Доклад

Е.М. Костерева. Клинические и эпидемиологические аспекты вирусных гепатитов В и С у больных с ХПН, получающих лечение методом хронического гемодиализа.

Вирусные гепатиты (ВГ) с гемоконтактным механизмом инфицирования являются важной проблемой центров хронического гемодиализа. Склонность к вирусному инфицированию у больных с терминальной ХПН (т-ХПН), связана с существенными изменениями иммунологического статуса. От 10 до 44 % больных отделений гемодиализа страдают вирусными гепатитами.

Знания о природе ВГ постоянно расширяются. Среди известных ВГ наибольшую опасность хронизации с исходом в цирроз и гепатокарциному связывают с инфицированием HBV- и HCV-инфекциями. Частота выявления маркеров ВГВ и ВГС в диализной популяции превышает общую, и колеблется в больших пределах. HBsAg выявляется у диализных пациентов в 0,4 – 30%, HCV-инфекция – от 15 до 70%.

Пациенты отделений гемодиализа представляют собой замкнутые, медленно обновляющиеся в зависимости от уровня летальности больных в отделении, группы. Течение ВГ в таких группах имеет свои особенности:

1. Преимущественное инфицирование пациентов в течение первого года лечения, что имеет существенное эпидемиологическое значение. Этот факт демонстрирует необходимость вакцинации больных ХПН на додиализном этапе.
2. Рост инфицированности вирусами гепатитов по мере увеличения сроков гемодиализа.
3. Рост частоты выявления mixed-инфекций с увеличением сроков лечения гемодиализом.
4. Частая хронизация инфекций.
5. Уменьшение частоты манифестных форм обострений ВГ с увеличением продолжительности лечения ге-

модиализом. Этот факт также имеет эпидемиологическое значение, так как затрудняет своевременное распознавание обострений гепатита.

Особенности клинических проявлений ВГ связаны с выраженным иммунодефицитом при т-ХПН, а также с влиянием метода лечения, приводящим к уменьшению в ходе гемодиализа вирусной нагрузки.

Клинические проявления ВГВ и ВГС признаются стертыми и малосимптомными. Одним из основных диагностических критериев при ВГ является наличие желтухи. При ВГВ в общей популяции желтуха регистрируется у 34-94 %, при ВГС – у 25% больных. Для популяции диализных больных характерна низкая частота желтушных форм гепатитов (ВГВ-6%, ВГС - единичные случаи желтухи). Важнейшим лабораторным диагностическим тестом для гепатита служит повышение уровня активности аминотрансфераз, так как свидетельствует о наличии цитолиза. В общей популяции гиперферментемия той или иной степени выявляется во всех случаях острого инфицирования, тогда как в диализной популяции повышение уровня аминотрансфераз регистрируется лишь в 15-45% случаев. Кроме того, доказано снижение значений активности аминотрансфераз для диализной популяции в сравнении с общей. Показатели АлАТ и АсАТ редко превышают уровень, равный 2–8 нормальным значениям. Как причина этого явления рассматривается возможность дефицита пиридоксина у больных, а также влияние уремических токсинов. Для больных с ХПН предложены адаптированные нормы ферментемии: АлАТ – 16 IU/l, АсАТ – 18 IU/l. Результаты собственных 2-летних наблюдений за течением ВГ у диализных больных свидетельствуют о том, что диагностическая ценность показателей цитолиза возрастает при учете их колебаний у каждого больного относительно индивидуальной нормы показателя. В группе гемодиализных больных ранняя клиническая диагностика ВГС, так же, как в общей популяции, затруднена. Ввиду малосимптомности течения основное внимание уделяется серологической диагностике, как наиболее информативной. Однако наличие иммунодефицита при ХПН и снижение в ходе диализа вирусной нагрузки обосновывает непостоянное выявление антител к HCV, а также существование небольшой (1-15%), но очень опасной в эпидемиологическом плане группы больных с полным отсутствием определяемых антительных маркеров. Для диагностики ВГС в отделениях гемодиализа рекомендуют использовать тест-системы последних поколений и определять РНК вируса в крови всех пациентов, независимо от наличия антительных маркеров. Полимеразная цепная реакция (ПЦР), с помощью которой определяют присутствие РНК и ДНК вирусов гепатита в различных субстратах, является золотым стандартом вирусологической диагностики. Тем не менее, наиболее информативным исследованием для оценки активности патологического процесса, для оценки эффективности этиотропного лечения и определения перспектив трансплантации почки остается биопсия печени.

На основании динамики клинико-биохимических показателей гемодиализа и расчетного коэффициента эффективности Kt|V мы показали влияние вирусной ин-

фекции на эффективность гемодиализов. Установлено снижение эффективности гемодиализа при ОВГ и в период обострения ХВГ. Степень изменения показателя соответствовала тяжести ВГ. Уменьшение уровня Kt/V обосновывает необходимость интенсификации режима ГД при ОВГ или обострении ХВГ, и в то же время может являться поводом для более тщательного вирусологического обследования с целью первичного выявления или диагностики обострения вирусной инфекции.

Гемодиализные центры Западной Европы и Америки более 20 лет используют в своей работе рекомендации СДС (центра по контролю заболеваемости и предотвращению инфекций), направленные на снижение заболеваемости ВГВ. Основными положениями являются раздельное лечение больных с HBsAg (+) и HBsAg (-), обследование на маркеры HBV всех пациентов и медицинских работников, тщательное выполнение санитарно-гигиенических мероприятий по дезинфекции и стерилизации медицинского оборудования, защита персонала. Внедрение этих положений в практику позволило существенно снизить заболеваемость ВГВ еще до начала массовой вакцинации. Однако продолжается дискуссия о роли диализной аппаратуры в распространении ВГ. Теоретически полный вирион любого гепатотропного вируса не может пройти через поры диализных мембран из-за преобладания размеров вируса над размерами пор мембраны, однако на практике существует возможность повреждения мембраны диализатора в ходе диализа (до 1% за диализ). При увеличении количества диализов и кратности диализных смен, возможность инфицирования больных в ходе гемодиализа увеличивается. В связи с этим мнения по поводу объема санитарно-противоэпидемических мероприятий в отделениях хронического гемодиализа разделились. Если в отношении ВГВ накоплен многолетний положительный опыт работы по программе CDC, предусматривающий полную изоляцию больных HBV (создание специальных отделений или диализных залов для больных с HBV-инфекцией), индивидуализацию лечения, однократность использования диализаторов, то в отношении ВГС нет единой тактической точки зрения. В настоящее время СДС не рекомендует изолировать больных с ВГС, а также признает допустимым использование для них программы отмывания диализаторов, при тщательном соблюдении универсальных санитарно-гигиенических мероприятий. Оптимальным представляется режим стерилизации аппаратов «искусственная почка» после лечения каждого пациента и допустимость режима повторного использования диализаторов у больных, инфицированных HCV.

Важное место в системе мер защиты от ВГ имеет специфическая профилактика. Вакцинация против ВГС пока невозможна, хотя работы по созданию вакцины продолжаются. В последние годы продемонстрирована эффективность и безопасность рекомбинантных вакцин против ВГВ. При стандартной схеме введения, эффективность вакцинации в общей популяции достигает 90-95%. У больных с т-ХПН нарушена способность к антителообразованию, поэтому схемы, принятые для общей популяции, неэффективны. Основные принципы модификации таких схем включают увеличение кратности

введения и дозы вакцины, что позволяет добиться успеха в 60-80%. Эффективность вакцинации оценивают по уровню титра поствакцинальных антител. Протективный титр для здоровых людей равен 10 мМЕ/мл, а для диализных больных - 100 мМЕ/мл. В настоящее время для вакцинации диализных пациентов рекомендуют схему вакцинации 0-1-2-6, двойные дозы вакцины в/м. Основные проблемы вакцинации в этой популяции связаны с трудностями в достижении протективного титра антиHBs после вакцинации и недостаточной длительностью его существования. Попытки оптимизации результатов вакцинации в мире привели к созданию новых схем вакцинации, новых типов вакцин, применению иммуномодуляторов в схемах вакцинации. Вакцинация, проводимая в ходе лечения гемодиализом, не исключает возможности заражения пациентов ВГВ, так как схема длится 6 месяцев. Проведение вакцинации целесообразно на додиализном этапе.

Эффективное сочетание неспецифических профилактических мероприятий и вакцинопрофилактики больных с ХПН в отделении гемодиализа СПбГМУ позволило снизить инфицированность вирусными гепатитами В и С в течение 10 лет на 17,5%.

Таким образом, профилактика вирусных гепатитов в отделениях гемодиализа должна включать раннюю диагностику ВГ и сочетание неспецифических мер профилактики в соответствии с рекомендациями СДС, дополненными дезинфекцией диализной аппаратуры после каждой процедуры, с вакцинопрофилактикой ВГВ. Качество диагностического процесса позволяет улучшить применение адаптированных норм показателей цитолиза у больных с ХПН, оценку их индивидуальной нормы, использование тест-систем последних поколений для определения антительных маркеров ВГС и ежегодное определение РНК ВГС у всех пациентов.

Прения

Проф. А.Л. Арьев: Автором поднята важнейшая проблема инфицированности больных вирусным гепатитом у пациентов на гемодиализе. Очень существенным представляется тезис о необходимости ранней диагностики и профилактики вирусных гепатитов у таких больных.

К.м.н. А.Н. Васильев: Проблема заболеваемости гепатитами в диализной популяции стоит чрезвычайно остро. Очень важно, что докладчик вновь привлек внимание к этому вопросу. Необходимо подчеркнуть, что в диагностике вирусных гепатитов у пациентов на гемодиализе имеются существенные особенности.

К.м.н. В.Н. Спиридонов: Автором лично проведена огромная работа по выявлению и разработке мер профилактики вирусного гепатита у больных на хроническом гемодиализе. Результаты данной работы необходимо широко внедрять в практику работы отделений гемодиализа.

Заключительное слово председателя

Должен присоединиться к высокой оценке доклада, данной предыдущими участниками прений. Хочу обратить особое внимание на необходимость ранней профилактики вирусного гепатита у больных с хронической почечной недостаточностью.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т.7 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2003 г.

I. ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

1. Каюков И.Г., Лукичев Б.Г., Котовой Ю.О. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона: проблемы диагностики и терапии. №2, с. 7.
2. Паскалев Д.Н. Инфекции мочевыводящих путей в пожилом возрасте: некоторые медицинские аспекты. №4, с. 7.
3. Смирнов А.В., Рыков В.Г., Суглобова Е.Д., Васильев А.Н. Артериальная гипертензия как фактор риска повышенной летальности у больных, получающих лечение методом хронического гемодиализа, и подходы к ее коррекции. №3, с. 7.
4. Ягмуров О.Д. Гистогематический барьер нефрона как биологическая система при патологии почек. №1, с. 7.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. Васильева И.А. Качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью. №1, с. 26.
6. Васильева И.А., Михеева Ю.С. Проблема несоблюдения лечебного режима больными, находящимися на лечении хроническим гемодиализом. №4, с. 14.
7. Добронравов В.А., Жлоба А.А., Голубев Р.В. Гипергомоцистеинемия и сердечно-сосудистые заболевания у больных на хроническом диализе. №1, с. 13.
8. Кузьмин О.Б., Пугачева М.О. Дисфункция почки при хронической сердечной недостаточности: теоретические и клинические аспекты. №2, с. 31.
9. Михеева Ю.С., Румянцев А.Ш., Есаян А.М. Нарушения в системе гемостаза и проблема тромбозов на хроническом гемодиализе. №2, с. 21.
10. Мухин И.В., Николенко В.Ю., Игнатенко Г.А. Роль оксида азота в патогенезе хронического гломерулонефрита (обзор литературы). №1, с. 41.
11. Стецюк Е.А., Калашиников С.В., Третьяков Б.В. Кинетика фосфата у гемодиализных больных. №3, с. 14.
12. Стецюк Е.А., Третьяков Б.В., Калашиников С.В., Петров С.Н. Прощание с классическим гемодиализом и гемодиализ XXI века. №2, с. 26.
13. Фетисова Н.В., Лукичев Б.Г. Фуросемид при хронической почечной недостаточности. №1, с. 20.
14. Шулуток Б.И. Нефропатии как сосудистая патология. №4, с. 21.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

15. Абрамова Т.В., Рыбакина Е.Г., Каюков И.Г., Трофименко И.И. Количество катионных белков нейтрофилов и экспрессия на их мембране эритроцитарных, комплементарных и Fc γ -рецепторов при мембранозно-пролиферативном гломерулонефрите. №4, с. 51.
16. Бабарыкина Е.В., Васильева И.А., Смирнова Л.М., Добронравов В.А. Качество жизни и выживаемость боль-

ных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. №2, с. 41.

17. Ванчакова Н.П., Рыбакова К.В., Смирнов А.В., Шестакова Н.Н. Особенности применения антидепрессантов различных химических групп у больных с хронической почечной недостаточностью и синдромами зуда и боли, находящихся на гемодиализе. №4, с. 62.

18. Возианов А.Ф., Гоженко А.И., Федорук А.С. Период вторичной олигурии в течении острой почечной недостаточности. №3, с. 29.

19. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Пилипенко В.В., Субботина Е.А., Кошелева Е.Н. Суточная вариабельность артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом. №2, с. 50.

20. Игнашов А.М., Семенов Д.В., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Протасов А.А., Азовцев Р.А., Кисина А.А., Шабунин М.А., Поспелов Д.А. Непосредственные результаты хирургического лечения хронической ишемии почки. №3, с. 35.

21. Кабанова Н.В. Изменение показателей гомеостаза у беременных с артериальной гипертензией под влиянием метода энтеросорбции. №1, с. 80.

22. Королев В.А., Глушкова О.В., Гордеева Г.И. Гликированный гемоглобин у больных с диабетической нефропатией. №1, с. 76.

23. Кривохижина Л.В., Солодовникова О.А., Потанина Н.Н. Динамика активности церулоплазмينا и концентрации меди в плазме под влиянием гемодиализной терапии у больных с хронической почечной недостаточностью. №2, с. 72.

24. Куликова А.И., Зубина И.М., Тугушева Ф.А. Гетерогенность альбумина и ее связь с протеинурией. №4, с. 40.

25. Маковецкая Г.А., Гаселина Е.С., Борисова О.В. Функциональный портрет почки при тубуло-интерстициальных поражениях у детей. №2, с. 55.

26. Мельник Г.В., Жукова Л.И. К механизму поражения почек при лептоспирозе. №3, с. 24.

27. Михеева Ю.С., Румянцев А.Ш., Есаян А.М. Изменения гемостаза при хронической почечной недостаточности на стадии программного гемодиализа. №1, с. 72.

28. Михеева Ю.С., Румянцев А.Ш., Есаян А.М., Балашов А.Т. Факторы риска развития остеопении и остеопороза у больных на хроническом гемодиализе. №4, с. 34.

29. Мосина Н.В., Есаян А.М., Румянцев А.Ш. Суточные ритмы артериального давления и ремоделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью. №4, с. 29.

30. Мухин И.В. Гиполипидемический эффект ловастатина при подагрическом гломерулонефрите. №4, с. 57.

31. Мухин И.В. Дисфункция миокарда левого желудочка у больных хроническим гломерулонефритом и основные подходы к ее коррекции. №3, с. 19.

32. Мухин И.В., Игнатенко Г.А., Николенко В.Ю. Изменение почечного функционального резерва под влия-

нием системной энзимотерапии у больных хроническим гломерунефритом. №2, с. 38.

33. *Перевезенцева Ю.Б., Смирнова Н.Н., Румянцева И.В., Беляев А.П.* Особенности ренальной гемодинамики в условиях функциональной нагрузки. №1, с. 51.

34. *Ребров Б.А., Плоткин В.Я., Смирнов В.Н., Волошинович А.Р.* Изменения уровней интерлейкинов 6 и 10 и водно-солевого гомеостаза при развитии посленагрузочной протеинурии. №4, с. 46.

35. *Светлова З.В., Смирнова Н.Н.* Свободнорадикальное окисление липидов и белков у детей с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии с сохранной функцией почек. №3, с. 44.

36. *Сергеева К.М., Захарьева Н.Н.* Новые методические подходы к оценке течения и прогноза гломерулонефрита у детей школьного возраста. №3, с. 48.

37. *Сняченко О.В., Аникеева Т.В., Игнатенко Г.А., Мильнер И.А., Ермолаева М.В., Такташов Г.С.* Гломерулонефрит как фактор, определяющий тяжесть течения инфекционного эндокардита. №1, с. 46.

38. *Сычева Ю.А., Кирсанов А.И.* Нарушение функции почек и их коррекция периндоприлом у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью. №2, с. 62.

39. *Третьяков Б.В., Кольченко О.Л., Торишина И.Г.* Антиаритмические эффекты профилирования концентрации калия в диализате. №1, с. 67.

40. *Турсунбаев А.К., Султанов Ж.А.* Состояние почечного кровотока при гломерулонефрите у детей. №1, с. 58.

41. *Шишкин А.Н., Крохалева Л.Л., Фадинова Ж.В., Потепун Т.Б., Азанчевская С.В.* Особенности течения амилоидоза у больных туберкулезом легких. №2, с. 46.

42. *Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Мухорин В.П., Ивашкина Т.Н.* Скорость оседания эритроцитов и артериальная податливость у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. №1, с. 62.

43. *Шутов А.М., Мاستыков В.Э., Едигарова О.М., Полетаев И.В., Казанков Ю.Н.* Влияние сеанса гемодиализа на трансмитральный кровоток. №2, с. 67.

Экспериментальные исследования

44. *Абрамова Т.В., Рыбакина Е.Г., Каюков И.Г.* Количество катионных белков нейтрофилов и экспрессии комплементарных и Fcγ-рецепторов на их мембране при IgA-нефропатии. №3, с. 67.

45. *Барабанова Т.А., Петрищев Н.Н., Смирнов А.В.* Влияние излучения He-Ne лазера на механическую активность миокарда крыс с экспериментальной почечной недостаточностью. № 1, с. 91.

46. *Барабанова Т.А., Чурина С.К.* Механическая активность, ритмоинотропные отношения в миокарде крыс и дефицит минеральных веществ в питьевой воде. №4, с. 71.

47. *Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г., Иванова Г.Т., Каюков И.Г., Митрофанова О.В.* Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности. №4, с. 66.

48. *Бонитенко Е.Ю., Бабаханян Р.В., Есяян А.М.* Влияние ингибиторов алкогольдегидрогеназы на биохимичес-

кие и гистологические изменения при экспериментальных отравлениях этиленгликолем и его эфирами. №3, с. 60.

49. *Гоженко А.И., Доломатов С.И., Романов Л.В., Доломатова Е.А.* Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс. №2, с. 82.

50. *Гоженко А.И., Доломатов С.И., Слученко А.Н., Доломатова Е.А., Насибуллин Б.А.* Состояние почечного функционального резерва у белых крыс при физиологическом течении беременности. №4, с. 76.

51. *Гоженко А.И., Федорук А.С., Доломатов С.И., Погорелая И.В.* Влияние аргинина, предуктала и сорбилакта на функцию почек крыс при сулемовой нефропатии. №1, с. 98.

52. *Калинина Е.Ю., Бабаханян Р.В., Ягмуров О.Д.* Функциональная морфология проксимальных и дистальных канальцев почек при моделировании острого смертельного отравления бытовым газом. №3, с. 72.

53. *Клюева Н.З., Рыжов Д.Б.* Роль ангиотензина II в развитии артериальной гипертензии при дефиците кальция в диете. №4, с. 81.

54. *Козлов В.А., Глазырина О.С., Толмачева А.Ю.* Водная депривация влияет на экстранейрональный медиаторный пул почек белых крыс и почечную популяцию тучных клеток. №2, с. 76.

55. *Лампатов В.В., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф.* Влияние индуктора микросомальных ферментов смешанного типа на секрецию омпипака в почках крыс. №1, с. 88.

IV. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

56. *Амдий Р.Э., Кузьмин И.В., Невирович Е.С.* Оценка результатов уродинамических исследований при диагностике инфравезикальной обструкции. №4, с. 85.

57. *Ткачук В.Н.* История отечественной урологии: краткий очерк. №4, с. 89.

V. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

58. *Ванчакова Н.П.* Опыт балинтовских групп в практике лечения больных с хронической почечной недостаточностью и хроническим гемодиализом. №1, с. 120.

59. *Добронравов В.А.* Современные подходы к диагностике и лечению диабетической нефропатии. №2, с. 93.

60. *Латин С.В., Готоян А.А.* Иммунологическая диагностика поражений почек при васкулитах. №1, с. 109.

61. *Мухин И.В., Игнатенко Г.А., Николенко В.Ю., Мухина Э.А.* Нефроптоз в терапевтической практике (лекция). №3, с. 78.

62. *Овсянникова Н.А., Арьев А.Л., Жулев Н.М.* Диализная энцефалопатия. №4, с. 93.

VI. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

63. *Зимин И.В., Смирнов А.В., Аль-Шукри С.Х., Лукичев Б.Г.* Последняя болезнь и смерть Петра Великого. №2, с. 88.

64. *Смирнов А.В., Рыжков С.В., Румянцев А.Ш.* Основные этапы развития гемодиализной службы в Северо-Западном регионе Российской Федерации. №3, с. 82.

VII. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

65. *Гавриленков П.В., Каюков И.Г.* Оправдано ли применение кальций-D₃ Никомед для коррекции нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности? №2, с. 101.

66. *Добронравов В.А.* Влияет ли уровень потребления белка больными с сахарным диабетом (СД) на течение диабетической нефропатии. №3, с. 94.

67. *Есаян А.М.* Ренальная дисфункция у пациентов с хронической почечной недостаточностью при назначении ингибиторов ангиотензин I-конвертирующего фермента. №1, с. 126.

68. *Румянцев А.Ш.* Использование допамина при лечении острой почечной недостаточности. №4, с. 100.

VIII. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

69. *Шулутко Б.И.* Размышления клинициста о сущности болезни и ее составляющих: проблема вторичных нефропатий. №1, с. 129.

70. Всероссийская научно-практическая конференция «Нефрология и диализ». №3, с. 88.

71. Книжки по нефрологии за 2002-2003 гг. №4, с. 103

72. Список диссертационных работ по нефрологии и смежным специальностям. №4, с. 103.

IX. ПРОТОКОЛЫ ЗАСЕДАНИЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ СЕКЦИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ОБЩЕСТВА ТЕРАПЕВТОВ им. С.П.БОТКИНА

73. Заседание от 29 ноября 2002 г. №4, с. 105.

74. Заседание от 28 февраля 2003 г. №4, с. 106.

75. Заседание от 26 марта 2003 г. №4, с. 106.

76. Заседание от 29 апреля 2003 г. №4, с. 107.

77. Заседание от 27 мая 2003 г. №4, с. 108.

78. Заседание от 25 октября 2003 г. №4, с. 109.

Систематизированный порядковый указатель докладов на нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П.Боткина

79. *Шишкин А.Н., Бирюкова Е.Н., Иванов И.Г., Мазуренко С.О., Янченко Д.Е.* Особенности ранней диагностики поражений почек при вторичных нефропатиях (заседание от 29 ноября 2002 г.). №4, с. 105.

80. *Чупрасов В.Б.* Адекватность гемодиализа: прошлое, настоящее, будущее... (Сообщение I) (заседание от 28 февраля 2003 г.). №4, с. 106.

81. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В.* Гипергомоцистеинемия и сосудистые поражения у больных на хроническом гемодиализе (заседание от 26 марта 2003 г.). №4, с. 106.

82. *Команденко М.С.* Отчет нефрологической служ-

бы за 2002 г. и перспективы развития (заседание от 29 апреля 2003 г.). №4, с. 107.

83. *Чупрасов В.Б.* Адекватность гемодиализа: прошлое, настоящее, будущее... (Сообщение II) (заседание от 27 мая 2003 г.). №4, с. 108.

84. *Костерева Е.М.* Клинические и эпидемиологические аспекты вирусных гепатитов В и С у больных с ХПН, получающих лечение методом хронического гемодиализа (заседание от 25 октября 2003 г.). №4, с. 109.

X. ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

85. *Стецюк Е.А.* Натрий в диализате - к вопросу о мониторинге состава диализирующих растворов: однозначного соответствия электропроводности и концентрации ионов натрия не существует! №3, с. 91.

86. *Суглобова Е.Д.* Комментарий. №3, с. 92.

XI. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

87. *Арьев А.Л., Селезнева Л.М., Кантемирова Р.К., Разумовская М.Е.* Нефроурологическая патология с исходом в хроническую почечную недостаточность, ассоциированная с болезнью Реклингхаузена. №4, с. 96.

88. *Брегель Л.В., Кондратьева Т.Г., Субботин В.М., Голубев С.С.* Случай интерстициального нефрита у ребенка в отдаленной стадии болезни Кавасаки. №1, с. 106.

89. *Савенкова Н.Д., Левиашвили Ж.Г., Папаян К.А., Семёнова О.А., Куликова С.Ю., Карпова Т.В., Батракова И.В.* Врожденный нефрогенный несахарный диабет, витилиго, нейросенсорная тугоухость у матери и сына: вариант Vogt-Koyanagi-Harada или новый синдром? №3, с. 75.

XII. КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

90. *Костерева Е.М., Васильев А.Н., Михайлов А.А., Антонова Т.В.* Проблемы вакцинации больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. №1, с. 102.

XIII. МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБЩЕНИЯ

91. *Спирidonов В.Н., Никогосян Ю.А.* Оценка функционального состояния почек с помощью показателя Kt/V. №2, с. 86.

XIV. НЕКРОЛОГ

92. Памяти Белдинга Скрибнера. №3, с. 97.

XV. УКАЗАТЕЛИ

93. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 7 журнала «Нефрология» в 2003 г. №4, с. 111.

94. Систематизированный порядковый указатель докладов нефрологической секции Санкт-Петербургского общества терапевтов им. С.П. Боткина в 2003 г. №4, с. 113.

95. Именной указатель. №4, с. 114.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- А**
 Абрамова Т.В. 15, 44
 Амдий Р.Э. 56
 Азанчевская С.В. 41
 Азовцев Р.А. 20
 Аль-Шукри С.Х. 63
 Аникеева Т.В. 37
 Антонова Т.В. 90
 Арьев А.Л. 62, 87
- Б**
 Бабарыкина Е.В. 16
 Бабаханян Р.В. 48, 52
 Балашов А.Т. 28
 Барабанова Т.А. 45, 46
 Батракова И.В. 89
 Беляев А.П. 33
 Береснева О.Н. 47
 Бирюкова Е.Н. 79
 Бонитенко Е.Ю. 48
 Борисова О.В. 25
 Брегель Л.В. 88
 Брюханов В.М. 55
- В**
 Ванчакова Н.П. 17, 58
 Васильев А.Н. 3, 90
 Васильева И.А. 5, 6, 16
 Возианов А.Ф. 18
 Волошинович А.Р. 34
- Г**
 Гавриленков П.В. 65
 Гаселина Е.С. 25
 Глазырина О.С. 54
 Глушкова О.В. 22
 Гоженко А.И. 18, 49, 50, 51
 Голубев Р.В. 7, 81
 Голубев С.С. 88
 Гордеева Г.И. 22
- Д**
 Добронравов В.А. 7, 16, 20, 59, 66, 81
 Долوماتов С.И. 49, 50, 51
 Долوماتова Е.А. 49, 50
- Е**
 Едигарова О.М. 43
 Ермолаева М.В. 37
 Есяян А.М. 9, 27, 28, 29, 48, 67
- Ж**
 Жлоба А.А. 7
 Жукова Л.И. 26
 Жулев Н.М. 62
- З**
 Захарьева Н.Н. 36
 Зверев Я.Ф. 55
 Зимин И.В. 63
 Зубина И.М. 24
- И**
 Иванов И.Г. 79
 Иванова Г.Т. 47
 Ивашкина Т.Н. 42
 Игнатенко Г.А. 10, 19, 32, 37, 61
 Игнашов А.М. 20
- К**
 Кабанова Н.В. 21
- Казанков Ю.Н. 43
 Калашников С.В. 11, 12
 Калинина Е.Ю. 52
 Кантемирова Р.К. 87
 Карпова Т.В. 89
 Каюков И.Г. 1, 15, 44, 47, 65
 Кирсанов А.И. 38
 Кисина А.А. 20
 Ключева Н.З. 53
 Козлов В.А. 54
 Кольченко О.Л. 39
 Команденко М.С. 82
 Кондратьева Н.И. 42
 Кондратьева Т.Г. 88
 Королев В.А. 22
 Костерева Е.М. 84, 90
 Котовой Ю.О. 1
 Кошелева Е.Н. 19
 Кривохижина Л.В. 23
 Крохалева Л.Л. 41
 Кузьмин И.В. 56
 Кузьмин О.Б. 8
 Куликова А.И. 24
 Куликова С.Ю. 89
 Кучер А.Г. 47
- Л**
 Лампатов В.В. 55
 Лапин С.В. 60
 Левиашвили Ж.Г. 89
 Лукичев Б.Г. 1, 13, 63
- М**
 Мазуренко С.О. 79
 Маковецкая Г.А. 25
 Мاستыков В.Э. 43
 Мельник Г.В. 26
 Мильнер И.А. 37
 Митрофанова О.В. 47
 Михайлов А.А. 90
 Михеева Ю.С. 6, 9, 27, 28
 Мосина Н.В. 29
 Мухин И.В. 10, 19, 30, 31, 32, 61
 Мухина Э.А. 61
 Мухорин В.П. 42
- Н**
 Насибуллин Б.А. 50
 Невинович Е.С. 56
 Никогосян Ю.А. 91
 Николенин В.Ю. 10, 32, 61
 Овсянникова Н.А. 62
- П**
 Папаян К.А. 89
 Парастаева М.М. 47
 Паскалев Д.Н. 2
 Перевезенцева Ю.Б. 33
 Петрищев Н.Н. 45
 Петров С.Н. 12
 Пилипенко В.В. 19
 Плоткин В.Я. 34
 Погорелая И.В. 51
 Полетаев И.В. 43
 Поспелов Д.А. 20
 Потапкина Н.Н. 23
 Потепун Т.Б. 41
- Протасов А.А. 20
 Пугачева М.О. 8
- Р**
 Разумовская М.Е. 87
 Ребров Б.А. 34
 Романов Л.В. 49
 Румянцев А.Ш. 9, 27, 28, 29, 64, 68
 Румянцева И.В. 33
 Рыбакина Е.Г. 15, 44
 Рыбакова К.В. 17
 Рыжков С.В. 64
 Рыжов Д.Б. 53
 Рыков В.Г. 3
- С**
 Савенкова Н.Д. 89
 Светлова З.В. 35
 Селезнева Л.М. 87
 Семенов Д.В. 20
 Семёнова О.А. 89
 Сергеева К.М. 36
 Синяченко О.В. 37
 Скрибнер Б. (о нем) 92
 Слученко А.Н. 50
 Смирнов А.В. 3, 17, 20, 45, 63, 64, 81
 Смирнов В.Н. 34
 Смирнова Л.М. 16
 Смирнова Н.Н. 33, 35
 Солодовникова О.А. 23
 Спиридонов В.Н. 91
 Стецюк Е.А. 11, 12, 85
 Субботин В.М. 88
 Субботина Е.А. 19
 Суглобова Е.Д. 3, 86
 Султанов Ж.А. 40
 Сычева Ю.А. 38
- Т**
 Такташов Г.С. 37
 Ткачук В.Н. 57
 Толмачева А.Ю. 54
 Торшина И.Г. 39
 Тотолян А.А. 60
 Третьяков Б.В. 11, 12, 39
 Трофименко И.И. 15
 Тугушева Ф.А. 24
 Турсунбаев А.К. 40
- Ф**
 Фадинова Ж.В. 41
 Федорук А.С. 18, 51
 Фетисова Н.В. 13
- Ч**
 Чупрасов В.Б. 80, 83
 Чурина С.К. 46
- Ш**
 Шабунин М.А. 20
 Шестакова Н.Н. 17
 Шишкин А.Н. 41, 79
 Шулуток Б.И. 14, 69
 Шутков А.М. 42, 43
- Я**
 Ягмуров О.Д. 4, 52
 Янченко Д.Е. 79

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 журнал газета		45861 индекс издания	
наименование издания		количество комплектов:	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс		адрес	
Кому		фамилия, инициалы	

Доставочная карточка на журнал газета		45861 индекс издания	
наименование издания		количество комплектов	
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов	
на 200_ год по месяцам			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс		адрес	
Кому		фамилия, инициалы	
		Телефон:	

Абонемент на журнал газета		45860 индекс издания	
наименование издания		количество комплектов:	
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс		адрес	
Кому		фамилия, инициалы	

Доставочная карточка на журнал газета		45860 индекс издания	
наименование издания		количество комплектов	
Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов	
на 200_ год по месяцам			
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12			
Куда почтовый индекс		адрес	
Кому		фамилия, инициалы	
		Телефон:	

<p style="text-align: center;">Абонемент на газету журнал</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center; float: right;"> 47959 <small>индекс издания</small> </div> <p style="text-align: center;"> ■■■■■■■■■■ <small>наименование издания</small> </p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td> <td style="width: 5%;">2</td> <td style="width: 5%;">3</td> <td style="width: 5%;">4</td> <td style="width: 5%;">5</td> <td style="width: 5%;">6</td> <td style="width: 5%;">7</td> <td style="width: 5%;">8</td> <td style="width: 5%;">9</td> <td style="width: 5%;">10</td> <td style="width: 5%;">11</td> <td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> </tr> </table> <p> <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small> _____ Кому _____ <small>фамилия, инициалы</small> </p>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														<p style="text-align: center;">Доставочная карточка на газету журнал</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; text-align: center; float: right;"> 47959 <small>индекс издания</small> </div> <p style="text-align: center;"> ■■■■■■■■■■ <small>наименование издания</small> </p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 15%;"></td> </tr> <tr> <td style="text-align: left;">Стоимость подписки</td> <td style="text-align: center;"><small>руб.</small></td> <td style="text-align: center;"><small>коп.</small></td> <td colspan="10" style="text-align: right;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="13" style="text-align: center;">на 200__ год по месяцам</td> </tr> <tr> <td></td> <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> </tr> </table> <p> <small>почтовый индекс</small> _____ <small>адрес</small> _____ Кому _____ <small>фамилия, инициалы</small> </p> <p style="text-align: right;">Телефон: _____</p>														Стоимость подписки	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	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	<small>руб.</small>	<small>коп.</small>	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 и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т.д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на 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*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. *Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности*. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

