

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2008

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

SPC «NEPHRON»

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.SMIRNOV

Vice Editors

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri, A.L.Ariev, R.V.Babakhanyan, V.A.Dobronravov,
V.L.Emanuel, V.M.Ermolenko, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin,
A.V.Nabokov, A.Sh.Rumyantsev, N.D.Savenkova,
E.M.Shilov, A.N.Shishkin, A.M.Shutov, N.N.Smirnova,
O.D.Yagmourov, Ya.F.Zverev

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), A.I.Gozhenko (Odessa, Ukraine), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), E.E.Zvartau (St.Petersburg, Russia), V.Kliem (Hanover-Muenden, Germany), N.A.Kolesnik (Kiev, Ukraine), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), V.Ya.Plotkin (St.Petersburg, Russia), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), V.N.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), N.A.Yaitsky (St.Petersburg, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 12 • № 1 • 2008

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2008

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НПО «НЕФРОН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есаян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

С.Х.Аль-Шукри, А.Л.Арьев, Р.В.Бабаханян,
В.А.Добронравов, В.М.Ермоленко, Я.Ф.Зверев,
В.В.Леванович, Н.А.Мухин, А.В.Набоков, А.Ш.Румянцев,
Н.Д.Савенкова, Н.Н.Смирнова, Е.М.Шилов, А.Н.Шишкин,
А.М.Шутов, В.Л.Эмануэль, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Ф.Клим (Ганновер-Мюнден, Германия), Н.А.Колесник (Киев, Украина), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»

А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2008

Том 12 • № 1 • 2008

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ

Дорогие коллеги!

Напоминаем вам, что наш журнал выходит 4 раза в год – в конце каждого квартала. Теперь для вас имеется новая возможность оформления подписки на наш журнал.

С 2006 года вы можете пользоваться услугами нашего официального представителя – интернет-магазина Setbook.ru, принимающего заказы на подписку и приобретение отдельных номеров журналов нашего издательства.

Оформить заказ можно прямо на сайте <http://www.setbook.ru>, по электронной почте info@setbook.ru (приобретение отдельных номеров), pelena@setbook.ru (подписка), а также по телефонам в Москве: подписка и приобретение отдельных номеров журналов – (495)160-58-56, (495)160-58-48/47, (495)974-02-09/10.

Различные формы оплаты и удобные способы доставки, в т.ч. для Москвы и Санкт-Петербурга – курьерская доставка и самовывоз.

Как и раньше, вы можете оформить подписку на журнал в почтовых отделениях по каталогам «Роспечати».

Подписные индексы прежние:

- для индивидуальных подписчиков: на полугодие; индекс 45860
- для индивидуальных подписчиков: годовая; индекс 47959
- для организаций: индекс 45861

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 Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства в сфере
массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Свидетельство ПИ № ФС77-21632 от 22.08.2005.
Сдан в набор 30.01.2008. Подписан в печать 22.02.2008.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 8. Тираж 600 экз.

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

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 2008

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

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В., КАЮКОВ И.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А.
Концепция факторов риска в нефрологии: Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КУЧЕР А.Г., ЯКОВЕНКО А.А., ЛАВРИЩЕВА Ю.В., АСАНИНА Ю.Ю.
Особенности недостаточности питания и ее коррекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
Клинические исследования**

ШУТОВ А.М., КУРЗИНА Е.В., СЕРОВ В.А., ИВАШКИНА Т.Н.
Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек

ЖМУРОВ В.А., ФРОЛОВА А.Б., КОВАЛЬЧУК Д.Е., ШВАЙБОВИЧ С.А.
Структурно-функциональные нарушения мембран эритроцитов у больных с терминальной почечной недостаточностью и анемией: влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина

ДУМАН В.Л., ШИЛОВ Е.М., БАТАНИНА Н.Ю., КРОХИНА Н.Б.
Факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом

ШУЦКАЯ Ж.В., БАШНИНА Е.Б., САВЕНКОВА Н.Д.
Распространенность диабетической нефропатии у больных с аллельными вариантами C677T полиморфизма гена МТТФР по результатам 7-летнего катамнеза

ЕСАЯН А.М., КАРАБАЕВА А.Ж., КАЮКОВ И.Г.
Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном

ВОЛКОВ М.М., СМЕРНОВ А.В., ДЕГТЕРЕВА О.А., ШЕВЯКОВА Е.В., ТРОФИМЕНКО И.И., ПАНИНА И.Ю.
Кальциноз клапанного аппарата сердца и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек

Экспериментальные исследования

ТАЛАЛАЕВ С.В., ЛЕПИЛОВ А.В., БУЛГАКОВ В.П., ЗВЕРЕВ Я.Ф., ЛАМПАТОВ В.В., ЛЕЛЬ Н.В., МОТИН Ю.Г.
Обратимость структурных изменений мозгового вещества почки крыс, вызванных субхроническим приемом этиленгликоля

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М., ТАЛАЛАЕВА О.С., ЛАМПАТОВ В.В., ЖАРИКОВ А.Ю., ТАЛАЛАЕВ С.В., БУЛГАКОВА Я.С.
О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза

LEADING ARTICLE

SMIRNOV A.V., KAYUKOV I.G., DOBRONRAVOV V.A.
Conception of risk factors in nephrology: questions of prophylaxis and treatment of chronic kidney disease

REVIEWS AND LECTURES

KUCHER A.G., YAKOVENKO A.A., LAVRISHCHEVA Yu.V., ASANINA Yu.Yu.
Peculiarities of malnutrition and its correction in patients treated by program hemodialysis

**ORIGINAL ARTICLES
Clinical investigations**

SHUTOV A.M., KURZINA E.V., SEROV V.A., IVASHKINA T.N.
Mitral regurgitation in patients with chronic heart failure is associated with a declined functional state of the kidneys

ZHMUROV V.A., FROLOVA A.B., KOVALCHUK D.E., SHVAJBOVICH S.A.
Structural-functional alterations of erythrocyte membranes in patients with the end-stage renal failure and anemia: impact of recombinant human erythropoietin

DUMAN V.L., SHILOV E.M., BATANINA N.Yu., KROKHINA N.B.
Progression factors of chronic glomerulonephritis with isolated urinary syndrome

SHUTSKAYA Zh.V., BASHNINA E.B., SAVENKOVA N.D.
Prevalence of diabetic nephropathy in patients with allele variants of C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene by the results of 7-years catamnesis

ESSAIA N.A.M., KARABAEVA A.Zh., KAYUKOV I.G.
Echocardiography indices in patients with chronic kidney disease and their dynamics under the influence of spironolactone therapy

VOLKOV M.M., SMIRNOV A.V., DEGTEREVA O.A., SHEVYAKOVA E.V., TROFIMENKO I.I., PANINA I.Yu.
Cardiac valvular calcification and state of the myocardium in patients in the predialysis period of chronic kidney disease

Experimental investigations

TALALAEV S.V., LEPILOV A.V., BULGAKOV V.P., ZVEREV Ya.F., LAMPATOV V.V., LEL N.V., MOTIN Yu.G.
Reversibility of structural changes of the rats kidney medulla caused by subchronic intake of ethylene glycol

ZVEREV Ya.F., BRYUKHANOV V.M., TALALAEVA O.S., LAMPATOV V.V., ZHARIKOV A.Yu., TALALAEV S.V., BULGAKOVA Ya.S.
On the role of processes of free radical oxidation in the development of experimental nephrolithiasis

КАРАБАЕВА А.Ж., ПАРАСТАЕВА М.М., БЕРЕСНЕВА О.Н., СМИРНОВ А.В., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г. Влияние спиронолактона на течение экспериментальной хронической почечной недостаточности и гипертрофию миокарда у крыс Wistar	64	KARABAEVA A.Zh., PARASTAEVA M.M., BERESNEVA O.N., SMIRNOV A.V., ESSAIAN A.M., KAYUKOV I.G. The influence of spironolactone on the course of experimental chronic renal failure and myocardium hypertrophy in Wistar rats
БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф., ЛАМПАТОВ В.В., ЖАРИКОВ А.Ю., АЗАРОВА О.В., МОТИН Ю.Г. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза	69	BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F., LAMPATOV V.V., ZHARIKOV A.Yu., AZAROVA O.V., MOTIN Yu.G. Function of the kidneys under conditions of experimental oxalate nephrolithiasis
ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ Актуальные проблемы урологии		JOURNAL IN THE JOURNAL Actual problems of urology
АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ТКАЧУК В.Н., ИВАНОВ-ТЮРИН В.Г. Место эндовидеохирургии в лечении больных уретеролитиазом	75	AL-SHUKRI S.Kh., TKACHUK V.N., IVANOV-TYURIN V.G. Place of endovideosurgery in treatment of ureterolithiasis
БЕКНАЗАРОВ Ж.Б., ТАДЖИБАЕВ А.Т. Новые методы хирургической коррекции при экстрофии мочевого пузыря у детей	79	BEKNAZAROV Zh.B., TADZHIBAEV A.T. New methods of surgical correction in exstrophy of the urinary bladder in children
ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ		PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY
ГРЕНЕ Г.-Й., КИСС Е. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 3: мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, IgA нефропатия, диабетическая нефропатия, амилоидоз, посттрансплантационная нефропатия	84	GRÖNE H.-J., KISS E. Nephrotic syndrome: Histopathological differential diagnostics. Part 3: membranous proliferative glomerulonephritis, IgA nephropathy, diabetic nephropathy, amyloidosis, post-transplant nephropathy
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		HISTORY OF MEDICINE
ПАСКАЛЕВ Д., КИРЧЕВА А., РАДОИНОВА Д., ЛАЗАРОВА М. Рене Лаэннек (1781–1826): изобретатель стетоскопа	98	PASKALEV D., KIRCHEVA A., RADOINOVA D., LAZAROVA M. Rene Laennec (1781–1826): The discoverer of stethoscope
ЮБИЛЕИ		JUBILEE
К юбилею Владимира Яковлевича Плоткина	103	On jubilee of Vladimir Yakovlevich Plotkin
Гоженко Анатолий Иванович (к 60-летию со дня рождения)	104	Gozhenko Anatoly Ivanovich (to his 60th birthday)

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, В.А.Добронравов, 2008
УДК 616.61-036.12-08-084

А.В. Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов

КОНЦЕПЦИЯ ФАКТОРОВ РИСКА В НЕФРОЛОГИИ: ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.V. Smirnov, I.G. Kayukov, V.A. Dobronravov

CONCEPTION OF RISK FACTORS IN NEPHROLOGY: QUESTIONS OF PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, факторы риска, профилактика, лечение.

Key words: chronic kidney disease, risk factors, prophylaxis, treatment.

Долгое время вопросы профилактики в нефрологии рассматривались в рамках борьбы с инфекционными и токсическими агентами, а рекомендации ограничивались соблюдением правил здорового образа жизни. Данная ситуация объяснялась тем, что в нефрологии, в отличие от кардиологии, отсутствовал единый патофизиологический подход на основе общности механизмов при различных нозологических формах заболевания. Не были установлены и стратифицированы факторы риска, а, следовательно, невозможно было разрабатывать конкретные меры профилактики. На современном уровне развития медицины первичная и вторичная профилактика заболеваний должна предусматривать:

- Патофизиологический подход на основе общности механизмов при различных нозологических формах заболевания.
- Выделение факторов риска на основании популяционных и рандомизированных исследований.
- Стратификацию факторов риска возникновения и прогрессирования заболеваний.
- Мероприятия по ликвидации или коррекции факторов риска.

К концу XX века, когда было установлено, что механизмы прогрессирования различных по этиологии и патогенезу нефропатий идентичны, а меры профилактики могут заключаться в замедлении темпов прогрессирования почечной недостаточности [1–11], возник вопрос о создании единой концептуальной модели патофизиологического состояния, которая в равной мере могла бы отражать единые подходы к профилактике при разных нефропатиях.

Так возникло представление о хронической болезни почек, которая включала в себя понятия повреждения почечной паренхимы, степень снижения СКФ и, непосредственно, саму почечную недостаточность [12].

Под ХБП стали понимать «наличие повреждения почек или снижение уровня функции почек в течение трех и более месяцев, независимо от диагноза» [12]. Таким образом, термин ХБП был введен, как наднозологическое понятие, отражающее функциональные резервы органа.

В зависимости от градаций уровня СКФ было выделено пять стадий ХБП, при этом только последнюю, при которой СКФ составляет менее 15 мл/мин, а больному требуется ЗПТ, стали именовать почечной недостаточностью [12].

С введением понятия «хронической болезни почек» и разработкой ее единой концептуальной модели, нефрологи обрели инструмент, с помощью которого они теперь могли осуществлять единый патофизиологический подход к разным нозологическим формам нефропатий на основе общности механизмов их прогрессирования. Второй, необходимой задачей превентивного направления в нефрологии, явилось выделение и стратификация факторов риска (ФР). Напомним, что под факторами риска понимают ряд факторов внешней и внутренней среды, которые:

- Ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным одномоментных популяционных исследований.
- Увеличивают риск развития заболевания, по данным проспективных популяционных исследований.

Таблица 1

Классификация и характеристика факторов риска ХБП [14]

Типы	Определение	Описание
Факторы, повышающие восприимчивость	Увеличение восприимчивости почечной паренхимы к повреждению	Пожилый возраст, семейный анамнез по ХБП, I массы почечной паренхимы; низкий вес при рождении; расовые и этнические отличия; низкий уровень исходного образования
Факторы инициации	Вызывают непосредственное повреждение почечной паренхимы	Диабет; высокое АД; аутоиммунные болезни; системные инфекции; инфекции мочевого тракта; мочевиновые камни; обструкция нижних МВП; лекарственная токсичность; наследственные болезни
Факторы прогрессирования	Способствуют дальнейшему повреждению почечной паренхимы, после его возникновения ускоряют снижение почечной функции	Высокий уровень протеинурии; высокое АД; плохой контроль уровня гликемии при СД; возможно дислипидемия, курение
Факторы терминальной почечной недостаточности	Увеличение сопутствующей заболеваемости смертности при почечной недостаточности	Низкая доза диализа (Kt/V); временный сосудистый доступ; низкий уровень альбумина; высокий уровень фосфора; позднее обращение

• Их устранение или коррекция способствуют снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений [13].

В концептуальной модели «хронической болезни почек» выделяют следующие группы ФР. Во-первых, ФР, повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам. Во-вто-

рых, ФР инициации, повреждения почечной ткани. Затем, ФР прогрессирования почечного повреждения и, наконец, ФР ТПН, которые имеют значение для профилактики сердечно-сосудистых и других осложнений у больных, получающих ЗПТ [14] (табл. 1).

Однако столь подробное деление представляется спорным. Например, принадлежность к афри-

канской расе, безусловно, будет фактором повышения восприимчивости почечной паренхимы к повреждению, но и прогрессировать у таких пациентов ХБП тоже будет быстрее. Еще труднее провести грань между факторами инициации и прогрессирования ХБП (артериальная гипертензия, диабет – см. табл. 1). По нашему мнению, в рассматриваемой классификации не акцентировано такое важное свойство факторов риска, как их модифицируемость или немодифицируемость. Наконец, учтены далеко не все известные на сегодняшний день факторы риска.

С практической точки зрения нам представляется более рациональным говорить о ФР развития и прогрессирования ХБП, подразделяя их на немодифицируемые и потенциально модифицируемые (табл. 2, 3), хотя дифференцировать многие факторы развития от факторов прогрессирования невозможно.

Таблица 2

Факторы развития ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилый возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности Наследственные факторы (в том числе семейный анамнез по ХБП)	Диабет Артериальная гипертензия Аутоиммунные болезни Системные инфекции Инфекции и конкременты мочевых путей Обструкция нижних мочевых путей Лекарственная токсичность Высокое потребление белка Дислипидемия Табакокурение Ожирение/метаболический синдром Гипергомоцистеинемия Беременность

Таблица 3

Факторы прогрессирования ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилый возраст Мужской пол Исходно низкое число нефронов (низкая масса тела при рождении) Расовые и этнические особенности	Персистирующая активность основного патологического процесса Высокие уровни -системного АД -протеинурии Плохой метаболический контроль СД Ожирение/метаболический синдром Дислипидемия Табакокурение Анемия Метаболический ацидоз Беременность Нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз)

Большинство из традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний одновременно являются и факторами риска ХБП

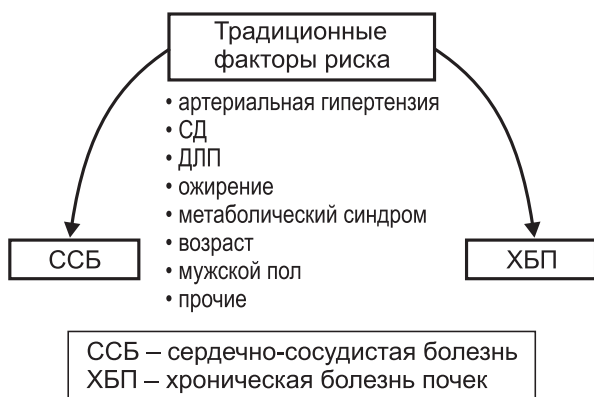


Рис. 1. Традиционные факторы риска ССБ и ХБП.

Более того, в настоящее время можно считать доказанным, что большинство из традиционных ФР сердечно-сосудистых заболеваний одновременно являются и ФР ХБП. К ним относятся: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислиппротеидемия, анемия, метаболический синдром, возраст, мужской пол и др. (рис. 1).

С другой стороны, в ходе эволюции ХБП и снижения СКФ, в организме больного формируется целый ряд биохимических сдвигов, которые практически полностью совпадают с так называемыми, неклассическими или нетрадиционными ФР сердечно-сосудистых заболеваний (рис. 2).

Единство патофизиологических взаимоотношений почечной и сердечно-сосудистой патологий, выстраивающихся по закону *circulus vitiosus*, позволило нам в 2005 году создать новую патогенетическую концепцию, названную нами кардио-ренальный континуум [15] (рис. 3). Данная концепция не только расширяет и углубляет понятие ХБП, но и обращает внимание врачей на тот факт, что почка не просто «орган-мишень» при сердечно-сосудистой патологии, как это было принято считать ранее (концепция сердечно-сосудистого континуума), а орган, активно включающийся в цепь патогенетических событий (атерогенез, ремоделирова-

Биохимические сдвиги в организме, ассоциирующиеся со снижением СКФ	Нетрадиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
• Микроальбуминурия • Хронический воспалительный стресс • Хронический окислительный стресс • Мелкие ЛНП ЛП(а) • Гипергомоцистеинемия • Гиперурикемия	• Микроальбуминурия • ↑ СРБ • о-ЛНП • Мелкие ЛНП ЛП(а) • Гипергомоцистеинемия • Гиперурикемия?

Рис. 2. Некоторые «нетрадиционные» факторы риска ССБ и ХБП.

ние и др.). Такое включение происходит за счет биохимических сдвигов в организме, обусловленных нарушением неэскреторных функций почек, которые ассоциируются с нетрадиционными факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии (см. рис. 2). Важно подчеркнуть, что, рассматривая кардио-ренальный континуум, речь следует вести не об изменениях сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной почечной недостаточностью (кардио-ренальный синдром) или об особенностях течения и прогнозе кардиоваскулярных болезней у пациентов с «умеренной» или «начальной» степенью снижения функции почек. При градации СКФ от 90 до 45 мл/мин выделительная функция почек может сохраниться достаточной, а уровни азотистых метаболитов (креатинин, мочевина) в плазме крови остаются практически нормальными. Однако в таких ситуациях уже наблюдается нарастание частоты сердечно-сосудистых осложнений, общей и кардиоваскулярной смертности. Например, в общей популяции населения в возрасте 45–74 лет снижение СКФ ниже 60 мл/мин выступало в качестве независимого фактора риска острого инфаркта миокарда (ОИМ), общей и сердечно-сосудистой летальности [16]. По данным другого анализа, включавшего около 500000 человек, нижний порог снижения СКФ, при котором отмечался рост относительного риска сердечно-сосудистой смертности равнялся 75 мл/мин/1,73 м² [17]. Кроме того, у людей старше 55 лет с исходным уровнем СКФ менее 60 мл/мин риск развития ИБС и ее осложнений, в том числе фатальных, превышал риск формирования ТПН [18]. При этом люди с расчетной СКФ (рСКФ) ≤ 53 мл/мин имели риск появления ИБС на 32% выше, чем индивидуумы с рСКФ ≥ 103 мл/мин/1,73 м². Иначе говоря, пожилые люди со сниженной СКФ скорее погибнут от сердечно-сосудистых осложнений, чем доживут до начала ЗПТ.

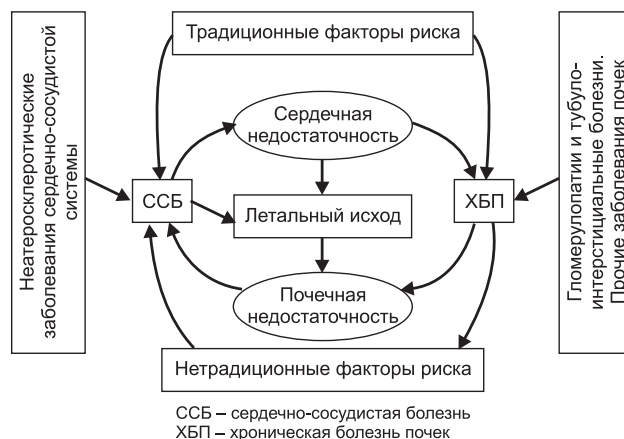


Рис. 3. Кардио-ренальный континуум.

Основные цели, составляющие стратегию превентивной нефрологии, могут быть сформулированы следующим образом. Во-первых, это скрининг ФР и самой ХБП. Во-вторых, это мероприятия по кардио- и ренопротекции. И, наконец, в-третьих, это ранняя коррекция метаболических нарушений почечной недостаточности у пациентов, получающих ЗПТ с целью снижения кардиолетальности и повышение качества жизни.

Американская Ассоциация Сердца и Почек и Совет по Сердечно-Сосудистым Заболеваниям США недавно опубликовали следующие рекомендации по скринингу ХБП у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или при наличии их факторов риска [19].

Класс I

1. Для оценки СКФ у взрослых пациентов с сердечно-сосудистой патологией должны использоваться уравнения MDRD. $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ следует считать ненормальной (уровень доказательности В).

Класс II

1. С целью обнаружения повреждения почек следует использовать соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи. Патологическим следует считать отношение $> 30 \text{ мг/г}$ (уровень доказательности В).

2. Все взрослые пациенты с сердечно-сосудистой патологией должны подвергаться скринингу ХБП с определением pСКФ и отношения альбумин/креатинин (уровень доказательности С).

Приведенные выше рекомендации, на наш взгляд, нуждаются в определенных комментариях. Как мы уже отмечали ранее [20], в последнее время получено немало доказательств того, что уровень экскреции альбумина с мочой ниже общепринятых критериев МАУ («lowgrade МА») также ассоциируется с нарастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности даже у практически здоровых людей [21–24]. В связи с чем, по-видимому, целесообразно считать нижним порогом МАУ 15 мг/сут ($15 \text{ мг альбумина/г креатинина}$), а не 30 мг/сут (30 мг/г), как предлагалось ранее [20].

В любом случае следует помнить о тех категориях людей, которые должны подвергаться скринингу на микроальбуминурию:

- Диабет
- Гипертензия
- Семейный анамнез ХБП
- Сердечно-сосудистая патология
- Семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии

- Ожирение
- Метаболический синдром

То, что уровень $\text{pСКФ} < 60 \text{ мл/мин/1,73м}^2$ следует считать ненормальным, в настоящее время сомнений не вызывает. Однако стоит напомнить о результатах работ, которые мы цитировали выше, и которые свидетельствуют о том что меньшие степени снижения СКФ, например, менее $74\text{--}75 \text{ мл/мин/1,73м}^2$, также ассоциируются с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [17].

Как уже отмечалось выше, для целей профилактики очень важно разделить все ФР ХБП на две группы: немодифицируемые и потенциально модифицируемые. В практической работе, не имея возможности повлиять каким-нибудь образом на немодифицируемые факторы, тем не менее, необходимо их учитывать в неразрывной связи с потенциально-модифицируемыми ФР. Например, пожилой мужчина с указаниями в анамнезе на низкий вес при рождении ($< 2,5 \text{ кг}$, что может косвенно свидетельствовать об исходно низком числе нефронов) с дислипотеидемией IIб и ИБС поступает в кардиохирургическое отделение для проведения операции аорто-коронарного шунтирования (АКШ). Такой пациент в обязательном порядке должен быть обследован на МАУ, у него должна быть определена pСКФ , а не только уровень креатинина сыворотки, больному необходимо, скорректировать уровень АД. После этого следует оценить уровень риска, так как пациенту, возможно, предстоят рентгено-контрастные исследования и тяжелая операция в условиях искусственного кровообращения, предполагающие серьезные гемодинамические нагрузки на почки с вероятным риском развития острой почечной недостаточности (ОПН).

Во всяком случае, как свидетельствуют наши данные, у больных с ИБС, но без явных признаков

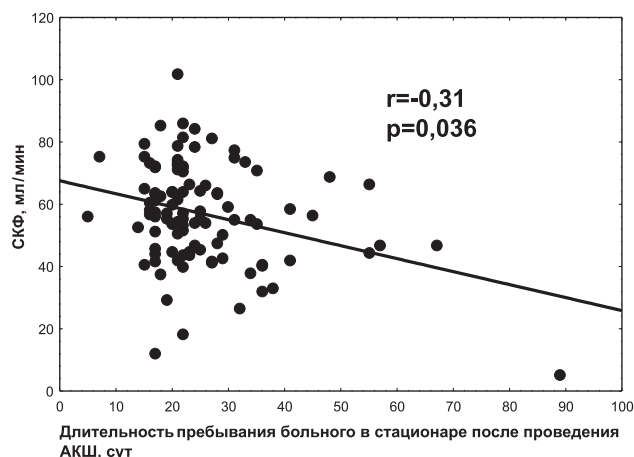


Рис. 4. Взаимосвязь между изначальной скоростью клубочковой фильтрации и длительностью пребывания больного в стационаре после оперативного вмешательства у пациентов с операциями АКШ (собственные данные).

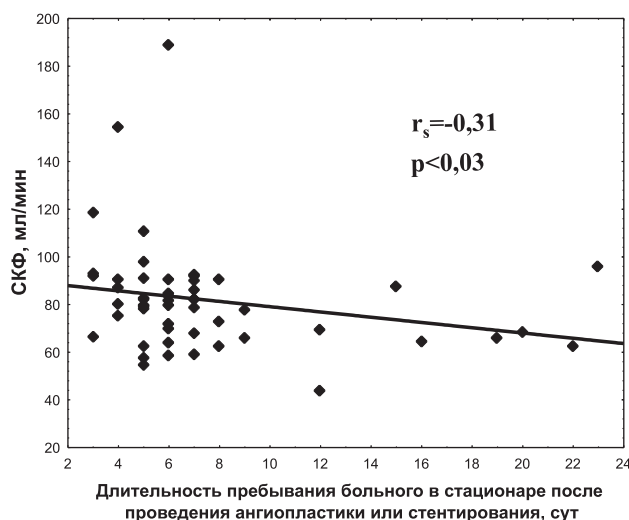


Рис. 5. Взаимосвязь между скоростью клубочковой фильтрации и длительностью послеоперационного периода у пациентов с ишемической болезнью сердца подвергшихся баллонной ангиопластике или стентированию (собственные данные).

«первичной» почечной патологии (протеинурия, гематурия) длительность пребывания больного в стационаре, как после операции АКШ (рис. 4), так и баллонной коронароангиопластики (рис. 5) достоверно обратно связана с исходным уровнем рСКФ.

Кроме того, вероятность нарастания концентрации сывороточного креатинина на 25% или более от начального уровня, что соответствует развитию неолугоурической ОПН в послеоперационном периоде, также зависела от исходного уровня рСКФ (рис. 6).

Кратко остановимся на трех важных потенциально-модифицируемых факторах риска: протеинурии, системной артериальной гипертензии и дислипотеидеми.

В настоящее время твердо установлено, что МАУ или протеинурия являются ФР прогрессирования ХБП. Протеинурия прямо вызывает повреждение эпителия и мезангия клубочков, способствует развитию гломерулосклероза, а реабсорбция белка в эпителии проксимальных канальцев инициирует процесс эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации. Суть последнего процесса заключается в том, что эпителиальные клетки проксимальных канальцев, после реабсорбции белка начи-

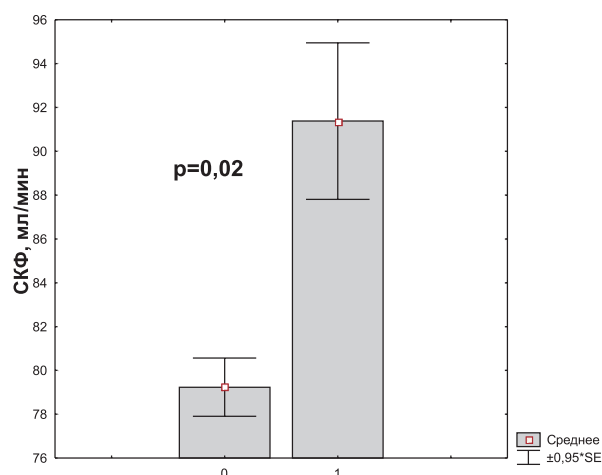


Рис. 6. Исходный уровень СКФ у больных с ИБС, перенесших (0) и не перенесших (1) неолугоурическую ОПН в раннем послеоперационном после АКШ (собственные данные).

нают менять свой фенотип, превращаясь в гладкомышечные фибробласты. Последнее ведет к накоплению матрикса интерстиция и, в конечном итоге, к формированию тубулоинтерстициального склероза (рис. 7). В хорошо известном, крупном, многоуровневом, международном исследовании MDRD и ряде других было установлено, что между уровнем АД, величиной протеинурии существует синергизм в действии в отношении скорости прогрессирования ХБП. Чем выше уровень АД и величина суточной протеинурии, тем больше скорость прогрессирования ХБП [25–30].

Именно благодаря этим данным были установ-



Рис. 7. Протеинурия как фактор прогрессирования хронической болезни почек.

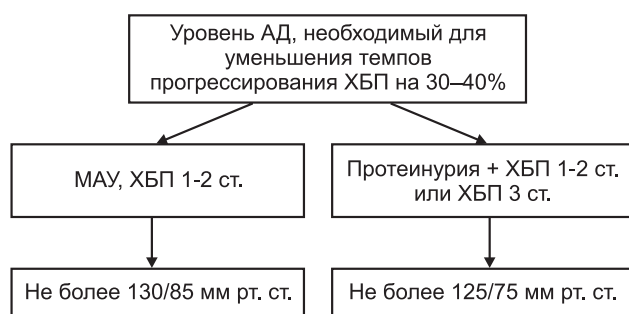


Рис. 8. Целевые уровни АД.

лены рекомендации по достижению целевых значений уровня АД при лечении (рис. 8).

Исходя из представленных данных, следует ожидать, что уменьшение протеинурии должно ассоциироваться с замедлением прогрессирования ХБП. Данный тезис нашел полное подтверждение в целом ряде очень серьезных исследований (EUCLID, REIN, MICROHOPE AIPRI, RENAAL, IDNT, IRMA-2, NIDDM и др.) [1]. При этом основными препаратами, обладающими антипротеинурическим (и, одновременно, антигипертензивным действием) являются:

- Ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (и-АПФ).
- Антагонисты рецепторов первого типа к ангиотензину II (а-АТ₁).
- Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нд-БКК).

Использование и-АПФ и/или а-АТ₁ с ренопротективной целью имеет некоторые отличия от рекомендаций имеющих в современной кардиологии.

- и-АПФ и (или) а-АТ₁ следует назначать всем больным на ранних стадиях развития ХБП при наличии МАУ или протеинурии вне зависимости от уровня АД.

- Клиническим предиктором эффективности ренопротективного действия препаратов является частичная (<2,5 г/сут) или полная (<0,5 г/сут) ремиссия протеинурии через несколько недель или месяцев после начала приема медикаментов.

- Несмотря на то, что и-АПФ и а-АТ₁ оказывают ренопротективное действие вне зависимости от системного гипотензивного эффекта, при отсутствии достижения целевых значений АД необходимо присоединение гипотензивных средств других групп.

- При наличии избыточного веса (индекс массы тела >27 кг/м²) необходимо добиться снижения массы тела, что усиливает антипротеинурический эффект препаратов.

- При СКФ ниже 50–55 мл/мин/1,73 м² назначение ингибиторов АПФ следует проводить на фоне малобелковой диеты: 0,6–0,7 г/кг массы тела, что

увеличивает антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ.

- При недостаточном антипротеинурическом эффекте применения любого препарата одной из групп (и-АПФ или а-АТ₁) может быть использована их комбинация.

Как свидетельствуют результаты 19 больших исследований, результаты которых были обобщены в одном из недавних метаанализов [31], во всех из них кроме одного, была доказана большая эффективность комбинации и-АПФ и а-АТ₁ рецепторов, по сравнению с монотерапией. Основной проблемой в практическом использовании сочетанного применения и-АПФ и а-АТ₁ является высокая стоимость такого лечения.

По современным данным блокаторы кальциевых каналов следует рассматривать, как средства комбинированной терапии больных с ХБП. Они должны дополнять базисное лечение и-АПФ. Самостоятельно с ренопротективной целью БКК могут назначаться только при наличии противопоказаний или непереносимости и-АПФ или а-АТ₁. При этом предпочтение следует отдавать недигидропиридиновым БКК (дилтиазем и верапамил).

При одинаковом с дигидропиридинами эффекте в отношении снижения АД, только недигидропиридиновые БКК обладают антипротеинурическими, и, следовательно, ренопротективными свойствами [32].

В настоящее время не вызывает сомнений, что дислипидемия, характеризующаяся высокими цифрами общего ХС, не-ЛВП-ХС и низкими значениями ЛВП-ХС, является предиктором снижения функции почек у практически здоровых людей мужского пола с изначально нормальными цифрами креатинина сыворотки крови (n=4483, срок наблюдения с 1982 по 1996 гг.) [33].

Рассматривая роль гиполипидемической терапии в лечении больных с ХБП, следует принимать во внимание тот факт, что она не только способствует снижению атерогенеза, но обладает и ренопротективным эффектом. Показано, например, что правастатин сдерживает темпы прогрессирования ХБП, причем эффект его более заметен у лиц с высокой протеинурией и более низкими значениями базальной СКФ [34]. В настоящее время имеются обоснованные рекомендации по назначению пациентам с ХБП статинов в дозах, скорректированных по уровню СКФ (табл. 4).

В заключение подчеркнем, что крупные исследования по оценке эффективности профилактических мероприятий при ХБП показали, что с момента обращения к нефрологу, при выполнении соответствующих рекомендаций, прогрессирование

Таблица 4

Рекомендуемые суточные дозы статинов (мг) при ХБП (К/DOQI, 2003)

Препарат	Значение СКФ (мл/мин/1,73м ²)		В сочетании с циклоспорином
	≥30	<30 или ГД	
Симвастатин	20-80	10-40	10-40
Правастатин	20-40	20-40	20-40
Ловастатин	20-80	10-40	10-40
Флювастатин	20-80	10-40	10-40
Аторвастатин	10-80	10-80	10-40

почечной дисфункции не только можно приостановить и, тем самым, надолго отдалить начало ЗПТ, но и существенно снизить риск сердечно-сосудистой и общей смертности [35].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
2. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
3. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(3): 8-16
4. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2(1): 7-13
5. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14
6. Рентц Дун Б, Андерсон Ш, Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней. *Современная нефрология. II международный нефрологический семинар*. М., 1997; 162-172
7. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 2974-2984
8. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress? A background paper prepared for the UK Consensus Conference on early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 9]:ix26-30
9. Eddy AA, Neilson EG. Chronic kidney disease progression. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(11): 2964-2966
10. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12(4): 353-365
11. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med* 2003; 163(12): 1417-1429
12. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic Kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266
13. Мухин НА, Моисеев ВС. *Пропедевтика внутренних болезней*. М., 2002
14. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-20100
15. Смирнов АВ, Добронравов В.А, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
16. Meisinger C, Döring A, Ljwel H. KORA Study Group. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population.

Eur Heart J 2006; 27(10):1245-1250

17. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(6):1048-1056

18. Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 144(3):172-180

19. A science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council. *Circulation* 2006; 114: 1083-1087

20. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4): 7-17

21. Schmieder RE, Schrader J, Zidek W et al. Low-grade albuminuria and cardiovascular risk: what is the evidence? *Clin Res Cardiol* 2007; 96(5): 247-257

22. Klausen KP, Scharling H, Jensen G, Jensen JS. New definition of microalbuminuria in hypertensive subjects: association with incident coronary heart disease and death. *Hypertension* 2005; 46(1): 33-37

23. Brantsma AH, Bakker SJ, Hillege HL et al. Urinary albumin excretion and its relation with C-reactive protein and the metabolic syndrome in the prediction of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(10):2525-2530

24. Forman JP, Brenner BM. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22-28

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

26. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15

27. Rossing P, Hommel E, Smidt U, Parving H. Reduction in albuminuria predicts a beneficial effect on diminishing the progression of human diabetic nephropathy during antihypertensive treatment. *Diabetologia* 1994; 37: 511-516

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

29. Mann JF, Gerstein HC, Yi QL et al. HOPE Investigators: Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: Results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 936-942

30. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG et al. PREVEND Study Group: The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-1973

31. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1): 8-20

32. Bakris GL, Weir MR, Secic M et al. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65(6):1991-2002

33. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(8): 2084-2091

34. Tonelli M, Moy L, Sacks FM et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003 14(6): 1605-1613

35. Jones C, Roderick P, Harris S, Rogerson M. Decline in kidney function before and after nephrology referral and the effect on survival in moderate to advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2133-2143

Поступила в редакцию 11.01.2008 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© А.Г.Кучер, А.А.Яковенко, Ю.В.Лаврищева, Ю.Ю.Асанина, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.39-008.64]-08

А.Г. Кучер, А.А. Яковенко, Ю.В. Лаврищева, Ю.Ю. Асанина

ОСОБЕННОСТИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ И ЕЁ КОРРЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.G. Kucher, A.A. Yakovenko, Yu.V. Lavrishcheva, Yu.Yu. Asanina

PECULIARITIES OF MALNUTRITION AND ITS CORRECTION IN PATIENTS TREATED BY PROGRAM HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Городской диагностический центр № 1, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, недостаточность питания, коррекция.

Key words: renal failure, hemodialysis, malnutrition, correction.

Частота и распространенность хронической болезни почек (ХБП), требующей применения заместительной почечной терапии (ЗПТ), на протяжении последнего десятилетия увеличились практически в 2 раза [1, 2]. Еще более тревожным является чрезмерно высокий коэффициент смертности среди популяции больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). В США уровень летальности больных на гемодиализе составляет около 21 % [1], несмотря на значимые достижения в методах лечения с применением хронического ГД. Поэтому представляется важной идентификация и лечение состояний, способствующих высокой смертности гемодиализных больных.

Механизмы развития недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом

Одной из актуальных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение ГД [3]. После пяти лет терапии гемодиализом доля больных с НП составляет 40–50% и продолжает нарастать в дальнейшем [4]. Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у диализных больных [3]. При наличии недостаточности питания, по данным В.А. Соорег и соавт. [5], риск смертности больных, получающих лечение ГД, увеличивается на 27%. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития НП у больных на ГД.

Доказанным фактом считается, что низкое потребление белка и энергии вследствие ограниченных диетических предписаний, расстройств вкусовых ощущений и связанной с уремией анорексии является причиной развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом [6]. При этом далеко зашедшие проявления недостаточности питания, связанные только с потреблением питательных веществ, сравнительно редки, в том числе и у больных на ГД [2]. Таким образом, широкое распространение неадекватного нутриционного статуса (НС), несмотря на сравнительно адекватное потребление пищевого белка и энергии, наводит на мысль, что БЭН – это не единственная причина плохого состояния питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Кроме того, определение БЭН не объясняет наблюдаемого сочетания метаболических и гормональных нарушений, приводящих к состояниям катаболизма белка и утрате обезжиренной массы тела (тощей массы тела), связанной с уремией и самой процедурой ГД. Данный факт, а также ряд научных работ [2, 7], позволяют предполагать, что неудовлетворительное состояние питания, наблюдаемое у больных на ГД, правильнее называть «уремическая недостаточность питания», поскольку этот термин символизирует единственную в своем роде форму недостаточности питания, связанную с индуцированными уремией и ГД осложнениями.

Таким образом, в настоящий момент можно говорить о наличии по меньшей мере 2-х типов

недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение хроническим ГД [7, 8]. Тип 1, при котором основной причиной развития НП является преимущественно БЭН, и тип 2, в основе развития которого лежит «уремическая недостаточность питания» при наличии адекватного потребления основных нутриентов. При этом следует отметить, что два этих типа недостаточности питания могут как существовать отдельно, так и сочетаться у отдельно взятого больного.

К основным механизмам развития «уремической недостаточности питания» у больных на ГД относят [6, 9]:

1. Потери белка, аминокислот, глюкозы, водорастворимых витаминов в диализат, которые возрастают при использовании биологически несовместимых мембран и многократной отмывки диализаторов.

2. Недостаточная адекватность диализа, способствующая снижению аппетита, появлению тошноты, рвоты, увеличению метаболического ацидоза.

3. Эндокринные расстройства в виде снижения биологической активности анаболических гормонов – инсулина, соматотропина, инсулиноподобного фактора роста – 1, и увеличения циркулирующего пула катаболических гормонов, таких как глюкагон, паратиреоидный гормон.

4. Низкая физическая активность диализных больных.

5. Интеркуррентные заболевания, среди которых ведущую роль играют инфекции, заболевания желудочно-кишечного тракта со скрытыми кровотечениями и т.д.

6. Депрессивные состояния, расстройства сна.

7. Лечение различными медикаментами, которые влияют на аппетит и состояние питания в целом.

8. Потери крови, связанные с процедурой ГД.

9. Повышение в крови уровня «потенциальных уремических токсинов», в норме выводящихся почками.

10. Признаки хронического воспаления.

Диагностика и мониторинг недостаточности питания

Высокая прогностическая значимость недостаточности питания у гемодиализных больных объясняет необходимость своевременной и точной диагностики этого состояния. Однако до настоящего момента не существует единой системы мер, которая обеспечила бы полную и недвусмысленную оценку НС у гемодиализных больных. В идеале, маркер НС должен не только прогнозировать последствия, но также должен быть недорогостоящим, воспроизводимым и легко выполнимым тестом, который не был бы подвержен влиянию таких факторов, как воспаление, пол, возраст и системные заболевания. В настоящее время в распоряжении диетологов не существует идеального маркера нутриционного статуса, который отвечал бы всем этим требованиям. Таким образом, на сегодняшний день диагностика НП включает в себя совокупность антропометрических, анамнестических, биохимических параметров, которые обнаруживают корреляцию с НС. Диагностика НП должна носить строго индивидуальный подход и включать в себя следующие этапы:

1 этап – проведение диетической оценки.

2 этап – проведение оценки нутриционного статуса.

А. Диетическая оценка.

Диетическая оценка больных на ГД должна производиться только квалифицированным диетологом, что дает возможность больным правильно освоить методику заполнения пищевых дневников и возможность более полной адаптации к их регулярной ди-

Градация нутриционных показателей в зависимости от степени НП

Показатель	Пол	Нормы	Степень недостаточности питания		
			легкая	средней тяжести	тяжелая
Баллы	-	3	2	1	0
Индекс массы тела, кг/м ²	-	25,0 - 19,0	18,9 - 17,5	17,4 - 15,5	ниже 15,5
Отклонение ФМТ от РМТ, %	-	100 - 90%	89 - 80%	79 - 70%	ниже 70%
Кожно-жировая складка над трицепсом, мм	мужчины	10,5 - 9,5	9,5 - 8,4	8,4 - 7,4	ниже 7,4
	женщины	14,5 - 13	13 - 11,6	11,6 - 10,1	ниже 10,1
Окружность мышц плеча, см	мужчины	25,7 - 23	23 - 20,5	20,5 - 18	ниже 18
	женщины	23,5 - 21	21 - 18,8	18,8 - 16,5	ниже 16,5
Обхват на уровне середины плеча бесфистульной руки, см	мужчины	29 - 26	26 - 23	23 - 20	ниже 20
	женщины	28 - 25	25 - 22,5	22,5 - 19,5	ниже 19,5
Общий белок, г/л	-	более 65	65 - 55	55 - 45	ниже 45
Альбумин, г/л	-	более 35	35 - 30	30 - 25	ниже 25
Абсолютное число лимфоцитов, тыс.	-	более 1,8	1,8 - 1,5	1,5 - 0,9	ниже 0,9
Трансферрин, г/л	-	более 2,0	2,0 - 1,8	1,8 - 1,6	ниже 1,6

После градации нутриционных показателей по баллам, их количество суммируются, где 27 баллов соответствует нормальному состоянию питания, 27 – 18 – легкой степени НП, 18 – 9 – средней степени и ниже 9 – тяжелой степени НП.

те. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, витаминов, общей калорийности рациона пациенты заполняют пищевые дневники, где указываются качественный и количественный состав потребляемой ими пищи. В недавно проведенных исследованиях была показана меньшая достоверность часто используемых 3-дневных пищевых дневников по сравнению с 7-дневными дневниками, в связи с чем пациентам рекомендуется запись пищевых воспоминаний в течение недели [10]. Учет пищевых продуктов в течение 7 дней позволяет охватить все диетическое разнообразие, характерное для каждого отдельно взятого больного, а также нивелировать влияние самой процедуры ГД на потребление пищи, что ведет к более адекватной и точной оценке потребления как белка, так и энергии.

Также для более полного представления о потреблении пациентом основных питательных веществ рекомендуется проведение оценки аппетита с помощью шкалы ADAT (Appetite and Diet Assessment Tool), что позволяет оценить влияние самой процедуры ГД на аппетит и диетические привычки.

В. Оценка нутриционного статуса.

В настоящее время существует большое количество методик оценки нутриционного статуса. Но наиболее полной и точной можно считать методику комплексного метода нутриционной оценки [11]. Данный метод включает в себя определения следующих показателей:

1. Индекс массы тела, кг/м²
2. Отклонение фактической массы тела (ФМТ) от рекомендованной массы тела (РМТ), %
3. Кожно-жировая складка над трицепсом, мм
4. Обхват на уровне середины плеча бесфистульной руки, см
5. Окружность мышц плеча, см
6. Общий белок, г/л
7. Альбумин, г/л
8. Абсолютное число лимфоцитов, тыс.
9. Трансферрин, г/л

Каждый из показателей оценивается в баллах от 0 до 3 в зависимости от отношения к общепринятым нормам, данные представлены в таблице.

Рекомендации по диагностике и мониторингу недостаточности питания [12]:

- На отделении хронического гемодиализа должен работать квалифицированный диетолог.
- Нутриционный статус больного должен быть оценен до начала заместительной почечной терапии и повторно оценен через 1 месяц после начала гемодиализной терапии.
- При отсутствии признаков НП у больных в

возрасте до 50 лет контроль нутриционного статуса надлежит проводить раз в 6 месяцев.

- У больных старше 50 лет и у больных, получающих лечение ГД свыше 5 лет, необходимо проводить контроль нутриционного статуса каждые 3 месяца.

Рекомендации по потреблению основных питательных веществ у больных на ГД

За нормативы по потреблению основных питательных веществ в настоящее время приняты нормы, рекомендованные Американской ассоциацией диетологов [13]:

- потребления белка – 1,2 (50% белок высокой биологической значимости) г/кг/день.
- потребления калорий – 35 ккал/кг/день до 60 лет и 30–35 ккал/кг/день после 60 лет.
- потребления жиров – 30–35% от калорий в целом.

А. Потребление белка.

В ходе большинства научных исследований рекомендованный безопасный уровень потребления белка в сутки у клинически стабильных хронических гемодиализных больных составляет 1,2 (50% белок высокой биологической значимости) г/кг/день, что позволяет поддерживать азотистый баланс на нейтральном или положительном уровне. В недавних научных исследованиях показано, что потребление пищевого белка в диапазоне 1,2 – 1,4 г/кг/день сопровождается увеличением выживания пациентов по сравнению с потреблением белка 1,2 г/кг/день, притом что потребление пищевого белка свыше 1,4 г/кг/день не приводит к дальнейшему улучшению выживания больных.

Недавними исследованиями было показано, что у больных с терминальной стадией ХБП, получающих лечение хроническим гемодиализом, имеет место широкое распространение повышения уровня маркеров воспаления [7]. Хроническое воспаление за счет различных механизмов, таких как увеличение анорексии и катаболизма белка, способно отрицательно влиять на нутриционный статус гемодиализных больных, в связи с чем при наличии признаков хронического воспаления у больных, получающих лечение хроническим ГД, необходима коррекция потребления пищевого белка в сторону его увеличения.

Б. Потребление энергии.

Потребление энергии у клинически стабильных хронических гемодиализных больных по данным Американской ассоциации диетологов должно составлять 35 ккал/кг/день в возрасте до 60 лет, 30–35 ккал/кг/день после 60 лет. В настоящее время в ходе различных работ показано, что для достиже-

ния оптимального уровня потребления энергии, которое полностью покрывало бы ежедневное расходование энергии, при этом не приводя к ее накоплению в виде увеличения жировой массы тела. Необходимо проведение расчета основного обмена с последующей поправкой на физическую активность. Расчет основного обмена может производиться любым доступным методом: непрямая калориметрия, использование таблиц Schofield, уравнения Харриса-Бенидикта, уравнения Black. Далее для расчета оптимального ежедневного расходования энергии необходимо умножить основной обмен на фактор физической активности, который в значительной мере зависит от типа профессиональной деятельности и физической нагрузки, связанной с активным отдыхом. Этот фактор обычно варьирует в пределах 1,3–2,0.

В. Потребление основных минералов.

Рекомендации по потреблению основных минералов [12]:

- фосфор мг/день – 800-1000
- диетический контроль фосфатов не должен ставить под угрозу потребление пищевого белка
 - кальций мг/день – менее 2000, включая кальций, полученный из веществ, связывающих фосфаты на кальциевой основе
 - натрий мг/день – не более 2000 (или 5–6 г/сут. хлорида натрия)
 - междиализная прибавка в весе не должна превышать 4–4,5% от сухого веса тела
 - калий мг/день – 2000–3000 (8–17 мг/кг/сут.)
 - железо мг/день – ежедневное потребление 8 мг железа для мужчин и 15 мг для женщин, за исключением тех больных, которые получают терапию железом в/в.

Лечение недостаточности питания

В настоящем процесс коррекции недостаточности питания у больных на ГД должен проводиться квалифицированным диетологом совместно с диализными врачами и включать в себя следующие этапы:

- Меры общего характера.
- Диетические вмешательства.
- Применение анаболических средств.
- Стимуляторы аппетита.

А. Меры общего характера.

Проведение мер общего характера требует совместной работы врача-диетолога и диализных врачей, что обеспечивает более адекватную и своевременную коррекцию недостаточности питания у гемодиализных больных. Основной задачей врача-диетолога на начальном этапе коррекции НП является точная и своевременная оценка НС с

последующим обязательным постоянным мониторингом НС. Врач-диетолог на основании пищевых дневников, заполненных пациентами, и характера их физической активности должен индивидуализировать объем потребляемых питательных веществ и энергии. В то же время врачами диализа должно обеспечиваться поддержание оптимальной дозы диализа с учетом уровня Kt/v и коррекция метаболического ацидоза, что позволяет в значительной мере снизить отрицательное влияние признаков терминальной почечной недостаточности на состояние НС. Также применение диализных мембран с лучшей биосовместимостью позволяет в значительной мере уменьшить выраженность признаков хронического воспаления, которое само по себе способно отрицательно влиять на НС. Лечение гастроинтестинальных расстройств у гемодиализных больных также ведет к значительному улучшению НС.

Б. Диетические вмешательства.

Объем диетического вмешательства, необходимого гемодиализному пациенту, определяется врачом-диетологом после уточнения состояния нутриционного статуса больного. Диетическое вмешательство начинается с подбора оптимальной диеты, исходя из необходимого объема потребляемых питательных веществ и индивидуальных пищевых привычек пациента. Следует отметить, что соблюдение диетических предписаний и изменение показателей НС в обязательном порядке должны контролироваться врачом-диетологом. При невозможности достижения потребления питательных веществ до минимального уровня с помощью диеты необходимо назначение пероральных пищевых добавок, специально разработанных для больных с заболеванием почек (кетостерил, аминес, соевый изолят и др.). Назначение энтерального зондового питания следует проводить только в случае неэффективности применения пероральных добавок. Назначения парентерального питания показано гемодиализным больным с НП 3-й степени или больным с потреблением питательных веществ на уровне менее 20 ккал/кг/день по энергии и 0,8 г/кг/день по белку.

В. Применение анаболических средств.

В случае тяжелой степени недостаточности питания у гемодиализных больных, резистентной к любым диетическим вмешательствам, должен быть рассмотрен вопрос о необходимости назначения курса анаболических средств (андрогенов) в течение 3–6 месяцев с частотой введения еженедельно или раз в два месяца. При назначении андрогенов всем больным показан постоянный мониторинг показателей липидного обмена, состо-

яния печени, а у мужчин – маркеров состояния предстательной железы.

При развитии почечной недостаточности у больных происходит снижение концентрации гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) в крови и нарушение их действия на тканевом уровне за счет снижения экспрессии тРНК IGF-1 и дефекта в трансдукции сигналов гормона роста, что значительно ослабляет анаболическое действие этих гормонов, в связи с чем у гемодиализных больных оправдано назначение в качестве анаболических средств рекомбинантного гормона роста человека и рекомбинантного IGF-1 [14].

Г. Стимуляторы аппетита.

Классическим признаком тяжелой уремии является отсутствие аппетита, вплоть до анорексии. До настоящего времени до конца неясен механизм развития данного состояния на фоне уремии. Одним из возможных факторов, вызывающих снижение аппетита у гемодиализных больных, является увеличение в крови диализных пациентов анорексигенного гормона – лептина [15, 16]. Лептин влияет на аппетит за счет редукции основных орексигенных нейротрансмиттеров, с одной стороны, и индукции анорексигенных нейротрансмиттеров с другой стороны в дугообразном ядре гипоталамуса. К лекарственным препаратам, способным блокировать побочные эффекты гиперлептинемии, относят препараты, избирательно блокирующие МК4-R, основной рецептор б-меланоцитстимулирующего гормона. К этой группе относят препараты на основе белка, родственного белку agouti, которые разрабатываются компаниями Amgen и Roche [16].

Также показана эффективность использования для коррекции анорексии у гемодиализных больных и другой группы стимуляторов аппетита, к которой относится такой препарат, как мегестрола ацетат (мегейс) [17].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cooper L. USRDS: 2001 Annual Data Report. *Nephrol News Issues* 2001; 15 (31): 34-35
2. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem: Review. *Semin Dial (Cambridge, Ma)* 2003; 16 (3): 224-232
3. Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14 (2): 97-100
4. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
5. Cooper BA, Penne EL, Bartlett LH, Pollock CA. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 61-66
6. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 66-70
7. Yao Q, Lindholm B, Stenvinkel P. Inflammation as a cause of malnutrition, atherosclerotic cardiovascular disease, and poor outcome in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2004; 8 (2): 118-129
8. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 953-960
9. Beddhu S. The body mass index paradox and an obesity, inflammation, and atherosclerosis syndrome in chronic kidney disease. *Semin Dial (Cambridge, MO)* 2004; 17 (3): 229-232
10. Thomas B. Manual of Dietetic Practice. *Brit Diet Assoc, 3rd edn* 2001; 30-37
11. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. *Geneva, Switzerland: World Health Organization* 2003
12. Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P. et al. EBPG guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2): 45-87
13. Beto JA, Bansal VK. Medical nutrition therapy in chronic kidney failure: integrating clinical practice guidelines. *J Am Diet Assoc (Chicago)* 2004; 104 (3): 404-409
14. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Reviews. Nat Rev Immunol (London)* 2006; 6 (10): 772-783
15. Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115 (6): 1659-1665
16. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. Mini review. *Kidney Int (New York, NY)* 2006; 69 (5): 794-797
17. Boccanfuso JA, Hutton M, McAllister B. The effects of megestrol acetate of nutritional parameters in a dialysis population. *J Ren Nutr* 2004; 10: 36-43

Поступила в редакцию 10.12.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© А.М.Шутов, Е.В.Курзина, В.А.Серов, Т.Н.Ивашкина, 2008
УДК 616.12-008.46-039:616.61-008]-06

А.М. Шутов, Е.В. Курзина, В.А. Серов, Т.Н. Ивашкина

МИТРАЛЬНАЯ РЕГУРГИТАЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ АССОЦИИРОВАНА СО СНИЖЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК

A.M. Shutov, E.V. Kurzina, V.A. Serov, T.N. Ivashkina

MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE IS ASSOCIATED WITH A DECLINED FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS

Кафедра терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного университета и Центральная городская клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось определение связи между митральной регургитацией (МР) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 340 больных с ХСН (200 – мужчин, 140 – женщин, средний возраст – 58 ± 13 лет). Причиной ХСН у 44 (13%) больных была артериальная гипертензия, у 112 (33%) – ИБС, у 184 (54%) – их сочетание. Первый функциональный класс ХСН имели 112 (33%), II – 177 (52%), III – 34 (10%), IV – 17 (5%) больных. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Фракция выброса (ФВ) левого желудочка составила $56,9 \pm 10,5\%$. Систолическая дисфункция диагностирована у 90 (26%) больных. Митральная регургитация (МР) наблюдалась у 221 (65%) больного. СКФ составила $68,8 \pm 20,9$ мл/мин/1,73 м² (от 19,2 до 149,7 мл/мин/1,73 м²). У 114 (34%) СКФ была ниже 60 мл/мин/1,73 м². Наблюдалась прямая связь между ФВ ХСН и МР ($r=0,35; p<0,001$). Изменения эхоструктуры клапанов, включая уплотнение створок, отмечены у 228 (67%) больных. СКФ обратно коррелировала с выраженностью МР ($r=-0,43; p<0,001$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что выраженность МР ассоциирована со снижением функционального состояния почек независимо от возраста пациентов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Изменения эхоструктуры митрального клапана у больных с хронической сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС и (или) артериальной гипертензией, чаще наблюдаются у больных с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м². Степень выраженности митральной регургитации прямо ассоциирована со снижением функционального состояния почек.

Ключевые слова: митральная регургитация, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the relations between mitral regurgitation (MR) and glomerular filtration rate (GFR) in patients with chronic heart failure (CHF). **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 340 patients with CHF (200 men and 140 women, mean age – 58 ± 13 years). Arterial hypertension was the cause of CHF in 44 (13%) patients, IHD – in 112 (33%), their combination – in 184 (54%) patients. The first class of CHF was found in 112 (33%) patients, the second class – in 177 (52%), the third class – in 34 (10%), the fourth – in 17 (5%) patients. GFR was calculated by the MDRD formula. **RESULTS.** Ejection fraction (EF) of the left ventricle was $56.9 \pm 10.5\%$. Systolic dysfunction was diagnosed in 90 (26%) patients. Mitral regurgitation was observed in 221 (65%) patients. GFR was 68.8 ± 20.9 ml/min/1.73 m² (from 19.2 to 149.7 ml/min/1.73 m²). In 114 (34%) patients GFR was lower than 60 ml/min/1.73 m². There was a direct relation between CHF FC and MR ($r=0.35; p<0.001$). Changes to the valve echostructure, cusp induration included, were noted in 228 (67%) patients. GFR had an inverse correlation with the MR degree ($r=0.43; p<0.001$). Multivariate regression analysis has shown that the degree of MR is associated with the declined functional state of the kidneys irrespective of the patients' age. **CONCLUSION.** Changes to the mitral valve echostructure in patients with chronic heart failure due to IHD and/or arterial hypertension was more often observed in patients with GFR less than 60 ml/min/1.73 m². The degree of mitral regurgitation is directly associated with the decreased functional state of the kidneys.

Key words: mitral regurgitation, chronic kidney disease, chronic heart failure.

ВВЕДЕНИЕ

На прогноз больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) неблагоприятно влияет наличие хронической болезни почек (ХБП) [1, 2], однако механизмы, за счет которых это происходит, недостаточно изучены. Известна высокая частота кальциноза митрального и аортального клапанов у больных, находящихся на программном

гемодиализе [3], что связано с гиперпаратиреозом, атеросклерозом, а также наличием воспаления [4].

В последние годы проявляется значительный интерес к кальцинозу коронарных артерий у больных с ХБП [3]. Увеличение скорости распространения пульсовой волны – показателя, характеризующего жесткость сосудистой стенки, коррелирует с кальцинозом коронарных артерий и аорты, но не

с числом кальцинированных клапанов сердца, что свидетельствует о сложном генезе кальцификации у больных на гемодиализе и о наличии различий в патогенезе кальциноза коронарных артерий и клапанов сердца [5].

Кальцификация митрального клапана наблюдается не только у больных на гемодиализе, но также у больных с ХБП на додиализном этапе, причем значительно чаще, чем у здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу [6]. Кальциноз митрального клапана является одной из причин митральной регургитации (МР) [7]. Вместе с тем известно, что МР, в том числе выраженная, нередко наблюдается у больных с хронической сердечной недостаточностью, не обусловленной поражением клапанов сердца [8]. При этом связь между МР и снижением функционального состояния почек у больных с ХСН без выраженного снижения функции почек, не ясна. Целью исследования явилось уточнение связи между МР и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у больных с хронической сердечной недостаточностью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 340 больных (200 – мужчин, 140 – женщин) с ХСН в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст – 58 ± 13 лет). ХСН диагностировали и оценивали согласно Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), 2006 [9]. Причиной ХСН у 44 (13%) больных была артериальная гипертензия, у 112 (33%) – ИБС, у 184 (54%) – их сочетание. Сахарный диабет имели 66 (19%) больных. Инфаркт миокарда был в анамнезе у 180 (53%) пациентов. Первый функциональный класс ХСН имели 112 (33%), II – 177 (52%), III – 34 (10%), IV – 17 (5%) больных. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD (Modification on Diet in Renal Disease), хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002. В зависимости от величины СКФ больных разделили на 2 группы: первую составили 114 больных, у которых СКФ была меньше $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$, вторую – 226 больных, у которых СКФ была равна или больше $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Всем больным проведена эхокардиография в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [10,11]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) ле-

вого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле L. Teichholz. Определяли фракцию выброса (ФВ). Систолическую функцию считали сохранной при ФВ больше 50% [9]. В режиме цветового доплера диагностировали митральную регургитацию с делением на 4 степени выраженности [12].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице, дана характеристика основных клинических и эхокардиографических проявлений у больных с ХСН. Фракция выброса левого желудочка составила $56,9 \pm 10,5\%$. Систолическая дисфункция диагностирована у 90 (26%) больных. Митральная регургитация наблюдалась у 221 (65%) больного. СКФ составила $68,8 \pm 20,9 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ (от 19,2 до $149,7 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$), при этом у 114 (34%) больных СКФ была ниже $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$.

Выраженность (степень) митральной регургитации у 221 больного с ХСН представлена на рис. 1. Изменения экоструктуры клапанов, включая уплотнение створок, отмечены у 228 (67%) больных. На рис. 2 представлена частота изменений экоструктуры митрального клапана у больных с ХСН с раз-

Клинические и эхокардиографические проявления у больных с хронической сердечной недостаточностью

Параметры	Значение
Больные с ХСН	340
Мужчины	200 (59%)
Женщины	140 (41%)
Возраст	58 ± 13 лет
Причина ХСН:	
Артериальная гипертензия	44 (13%)
Ишемическая болезнь сердца	112 (33%)
Сочетание АГ и ИБС	184 (54%)
Функциональный класс ХСН	
I ФК	112 (33%)
II ФК	177 (52%)
III ФК	34 (10%)
IV ФК	17 (5%)
Фракция выброса	
$M \pm SD$	$56,9 \pm 10,5\%$
Менее 50%	90 (26%)
Скорость клубочковой фильтрации	
$M \pm SD$	$68,8 \pm 20,9 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$
Менее $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$	114 (34%)

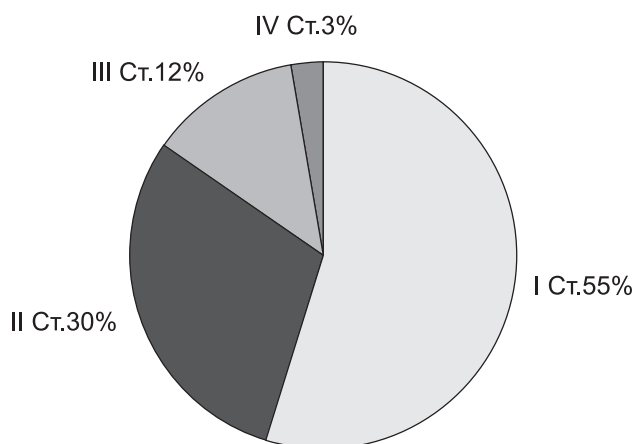


Рис. 1. Выраженность (степень) митральной регургитации у больных с хронической сердечной недостаточностью (n=221).

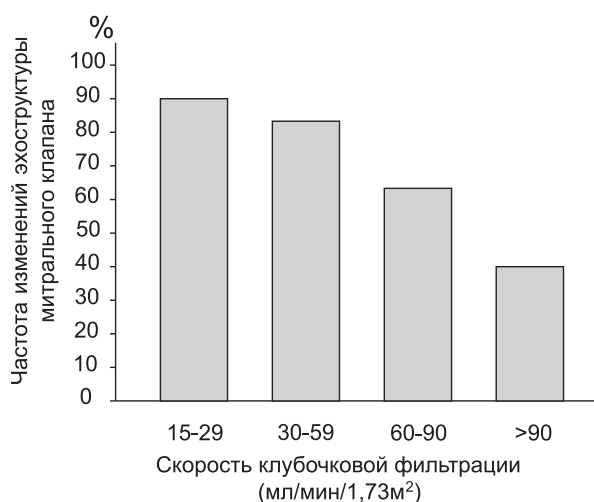


Рис. 2. Частота изменений экоструктуры митрального клапана у больных с хронической сердечной недостаточностью с разным уровнем клубочковой фильтрации.

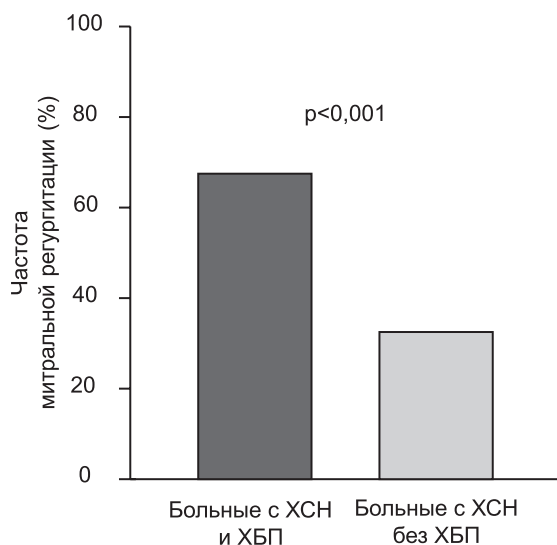


Рис. 3. Частота митральной регургитации у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия хронической болезни почек.

ным уровнем скорости клубочковой фильтрации. На рис. 3, представлена частота митральной регургитации у больных с ХСН с разным уровнем клубочковой фильтрации. Наблюдалась прямая связь между ФК ХСН и МР ($r=0,35$; $p<0,001$). Степень МР обратно коррелировала со СКФ ($r=-0,43$; $p<0,001$).

Многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве независимых переменных включали пол, возраст, наличие сахарного диабета, причину ХСН (АГ, ИБС, сочетание АГ и ИБС), наличие ХБП, а в качестве зависимой переменной – митральную регургитацию, показал, что МР независимо была ассоциирована с возрастом ($p=0,02$) и наличием ХБП (СКФ меньше 60 мл/мин/1,73м², $p=0,009$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения экоструктуры митрального клапана у больных с ХСН, обусловленной ИБС и (или) артериальной гипертензией чаще наблюдались у больных с СКФ меньше 60 мл/мин/1,73м². Степень выраженности митральной регургитации была прямо ассоциирована со снижением функционального состояния почек.

Митральная регургитация, при отсутствии клапанного порока, чаще наблюдается у больных с нарушением диастолического наполнения [13]. Наличие ХБП наряду с рестриктивным трансмитральным кровотоком и увеличением диаметра левого предсердия являются независимыми предикторами летального исхода у больных с ХСН с систолической дисфункцией. В группе больных с ХСН без рестриктивного кровотока предиктором плохого исхода является наличие ХБП [14]. Ряд авторов считают, что плохой прогноз у больных с сочетанием ХСН и ХБП, связан с большей выраженностью у этой группы больных диастолической дисфункции [15,16]. Даже у больных с ХСН с систолической дисфункцией предиктором неблагоприятного исхода является тяжесть диастолической дисфункции, определенная с помощью тканевого доплера [17,18,19].

У 125 больных, кандидатов на трансплантацию почки, отношение скорости раннего диастолического наполнения к скорости движения митрального кольца (Е/Еа) 15 и больше являлось предиктором повышения давления наполнения левого желудочка (подтверждено катетеризацией сердца) и летального исхода [20].

В основе ХСН у больных с ХБП чаще лежит диастолическая дисфункция, чем систолическая [21,22], что подтверждают и недавние исследования, выполненные с помощью тканевого доплера [18,23]. Рестриктивный тип трансмитрального кро-

вотока ассоциирован с увеличением уровня предсердного натрийуретического пептида у больных с ХСН [24,25], что особенно выражено у больных с ХБП [26].

Рядом авторов показано, что выраженность дисфункции миокарда у больных с ХБП связана с повышением уровня паратиреоидного гормона, известно, в частности, что кальциноз митрального клапана и околочлапанных структур чаще наблюдается у больных, получающих почечную заместительную терапию [27], однако он нередко имеет место и у больных с умеренно сниженной функцией почек [28]. Дегенеративные изменения клапанов сердца нередко наблюдаются у больных пожилого и старческого возраста и это одна из причин ремоделирования сердца у этой категории больных [29].

Выраженность митральной регургитации у больных на программном гемодиализе связана с выраженностью кальциноза митрального клапана [4]. Имеются данные о том, что митральная регургитация является лучшим предиктором летального исхода, чем фракция выброса [30]. Между тем, достаточно точная диагностика кальциноза митрального клапана требует проведения компьютерной томографии [31,32], диагностика же митральной регургитации методом эхокардиографии не представляет сложности. Простые критерии позволяют оценить выраженность митральной регургитации. В этой связи представляется важным уделять внимание этому существенному в прогностическом отношении признаку.

Представленные нами данные свидетельствуют, что изменения эхоструктуры митрального клапана у больных с ХСН настолько часто ассоциированы с наличием ХБП (см. рис. 2), что должны настроить врача на исключение ХБП у каждого больного с ХСН, имеющего изменения эхоструктуры митрального клапана, причем это касается не только кальциноза. Митральная регургитация у больных с ХСН, обусловленной ИБС и (или) артериальной гипертензией, ассоциирована со снижением скорости клубочковой фильтрации. Представленные данные свидетельствуют о роли снижения функции почек в сердечно-сосудистом континууме (в более широком плане в кардио-ренальном континууме [33]), в котором митральная регургитация вносит свой вклад в ремоделирование сердца за счет появления или усугубления объемной перегрузки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирова-

на со снижением скорости клубочковой фильтрации. Оказывая влияние на ремоделирование сердца за счет появления или усугубления объемной перегрузки, митральная регургитация является еще одним механизмом, через который снижение функции почек реализует свой вклад в кардио-ренальный континуум.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Go AS, Yang J, Ackerson LM et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adult with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113(23):2713-2723
2. Luthi JC, Flanders WD, Burnier M et al. Anemia and chronic kidney disease are associated with poor outcomes in heart failure patients. *BMC Nephrol* 2006;6:7-13
3. Tarrass F, Benjelloun M, Zamd M et al. Heart valve calcifications in patients with end-stage renal disease: analysis for risk factors. *Nephrology (Carlton)* 2006;11(6):494-496
4. Волков ММ, Дегтярева ОА, Шевякова ЕВ. Факторы, связанные с кальцинацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2007; 11(3):57-63
5. Raggi P, Bellasi A, Ferramosca E et al. Association of pulse wave velocity with vascular and valvular calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;71(8):802-807
6. Mazzaferro S, Coen G, Bandini S et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(4):335-340
7. d'Alessandro C, Vistarini N, Aubert S et al. Mitral annulus calcification: determinants of repair feasibility, early and late surgical outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32(4):596-603
8. Pu M. The frequency, impact, and management of mitral regurgitation in patients with heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2006; 8(3):226-31
9. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2007;39(1):4-41
10. Sahn DJ, DeMaria A, Kissio J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58(6):1072-1083
11. Schiller NB, Shan PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2(5):358-367
12. Митьков ВВ, ред. *Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике*. Т.5. Видар, Москва, 1998
13. Довголис СА, Кучерова ИЮ, Козлов ЭА, Фомина ИГ. Кальцификация клапанов сердца у больных ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2005;1:17-21
14. Bruch C, Reinecke H, Rothenburger M et al. Transmitral flow patterns and the presence of chronic kidney disease provide independent and incremental prognostic information in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(8):989-997
15. Bruch C, Gotzmann M, Stypmann J et al. Electrocardiography and Doppler echocardiography for risk stratification in patients with chronic heart failure: incremental prognostic value of QRS duration and a restrictive mitral filling pattern. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(7):1072-1075
16. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure-impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol* 2007;118(3):375-80
17. Acil T, Wichter T, Stypmann J et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2005;103(2):175-181

18. Nikitin NP, Loh PH, Silva R et al. Prognostic value of systolic mitral annular velocity measured with Doppler tissue imaging in patients with chronic heart failure caused by left ventricular systolic dysfunction. *Heart* 2006;92(6):775-779
19. Bruch C, Klem I, Breithardt G et al. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2007;100(5):860-865
20. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(3):266-273
21. Шутов АМ, Мардер НЯ, Хамидулина ГА, Машина ТВ. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9(4):30-34
22. Белов ВВ, Ильичева ОЕ. Использование мозгового натрийуретического пептида в диагностике хронической сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической болезнью почек. *Сердечная недостаточность* 2007; 42(4):184-186
23. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):125-132
24. Yu CM, Sanderson JE, Shum IO et al. Diastolic dysfunction and natriuretic peptides in systolic heart failure. Higher ANP and BNP levels are associated with the restrictive filling pattern. *Eur Heart J* 1996;17(11):1694-1702
25. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M et al. Risk stratification in chronic heart failure: independent and incremental prognostic value of echocardiography and brain natriuretic peptide and its N-terminal fragment. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(5):522-528
26. Bruch C, Reinecke H, Stypmann J et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, kidney disease and outcome in patients with chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25(9):1135-1141
27. Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(1):134-41
28. Ix JH, Shlipak MG, Katz R et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007; 50(3):412-20
29. Горохова СГ. Оценка влияния дегенеративных изменений клапанов сердца на структуру и функцию левого желудочка у больных сердечной недостаточностью пожилого возраста. *Клин геронтол* 2000;11-12:18-25
30. Douglas D. Mitral Regurgitation tied to poor acute coronary syndrome outcome. *Eur Heart J* 2006;27(22):2655-2660
31. Tanne D, Tenenbaum A, Shemesh J et al. Calcification of the thoracic aorta by spiral computed tomography among hypertensive patients: associations and risk of ischemic cerebrovascular events. *Int J Cardiol* 2007;120(1):32-7
32. Mahnken AH, Muhlenbruch G, Das M et al. MDCT detection of mitral valve calcification: prevalence and clinical relevance compared with echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(5):1264-9
33. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005;9(3):7-15

Поступила в редакцию 16.11.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© В.А.Жмуров, А.Б.Фролова, Д.Е.Ковальчук, С.А.Швайбович, 2008
УДК 616.61-008.64-036.11+616.155.194]:616.155.1-08:612.111.3

В.А. Жмуров, А.Б. Фролова, Д.Е. Ковальчук, С.А. Швайбович

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И АНЕМИЕЙ: ВЛИЯНИЕ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА

V.A. Zhmurov, A.B. Frolova, D.E. Kovalchuk, S.A. Shvajbovich

STRUCTURAL-FUNCTIONAL ALTERATIONS OF ERYTHROCYTE MEMBRANES IN PATIENTS WITH THE END-STAGE RENAL FAILURE AND ANEMIA: IMPACT OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Тюменской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ влияния препаратов эритропоэтина на состояния липидной фазы мембран эритроцитов у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих программный гемодиализ. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследован 31 человек в возрасте 35–40 лет, находящийся на лечении программным бикарбонатным гемодиализом по 12–15 часов в неделю. Все больные страдали анемией тяжелой степени: уровень гемоглобина не превышал 70 г/л. Всем больным определяли липидный профиль мембран эритроцитов: уровень фосфолипидов, холестерина, а также первичных и промежуточных продуктов липопероксидации и альфа-токоферола. В течение года все пациенты получали препарат рчЭПО (Эпокрин) в дозе 2000МЕ подкожно 3 раза в неделю, в сочетании с пероральными препаратами железа, фолиевой кислотой. Контрольные заборы анализов крови проводились в динамике через 1,3,6 и 12 месяцев. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что у всех больных с ТХПН и анемией в эритроцитах усилены процессы перекисидации липидов и снижены механизмы антиоксидантной защиты. Через 1 год лечения препаратами рчЭПО, наряду с уменьшением выраженности анемии, в мембранах эритроцитов снижается уровень продуктов липопероксидации, а также отмечается стабилизация липидной фазы мембран эритроцитов и повышение уровня альфа-токоферола. **Заключение.** Применение рчЭПО у диализных больных уменьшает проявление анемии не только за счет влияния на механизмы кроветворения, но также за счет стабилизации липидной фазы мембран эритроцитов.

Ключевые слова: Эритропоэтин, терминальная почечная недостаточность, анемия, липиды мембран.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was an analysis of the influence of erythropoietin preparations on the state of state of the lipid phase of erythrocyte membranes in patients with the terminal chronic renal failure (tCRF) on hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** Under examination there were 31 subjects aged 35–40 years treated by program bicarbonate hemodialysis, 12–15 hours a week. All the patients had anemia of heavy degree: the hemoglobin level was not higher than 70 g/l. In all the patients the lipid profile of erythrocyte membranes was determined: the level of phospholipids, cholesterol as well as primary and intermediate products of lipid peroxidation and alpha-tocopherol. During a year all patients were given Epocrin in dose 2000 IU subcutaneously three times a week in combination with peroral preparations of iron, folic acid. Control analyses of blood were made in dynamics within 1,3,6 and 12 months. **RESULTS.** It was found that in all patients with tCRF and anemia processes of lipid peroxidation in erythrocytes were intensified and the antioxidant defense mechanisms were weakened. After a year of treatment with rhEPO Epocrin the level of lipid peroxidation products became lower in the erythrocyte membranes along with a decreased degree of anemia. Stabilization of the lipid phase of the erythrocyte membranes was noted and an increased level of alpha-tocopherol. **CONCLUSION.** Administration of Epocrin in dialysis patients was found to reduce manifestations of anemia not only owing to the impact on the mechanisms of hematosis, but also due to stabilization of the lipid phase of the erythrocyte membranes.

Key words: erythropoietin, tCRF, anemia, membrane lipids.

ВВЕДЕНИЕ

Терминальная почечная недостаточность (ТПН) является исходом многих заболеваний почек. Анемия при хронических заболеваниях почек начинает развиваться при уровне клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин. При креатинине сыворот-

ки крови от 0,2 до 0,7 ммоль/л анемия встречается у 81% больных с хроническим гломерулонефритом и 93% пациентов с пиелонефритом, а при уровне креатинина более 0,7 ммоль/л она наблюдается у 100% больных [1]. Основными причинами анемии у больных с ТПН являются: острые и хроничес-

кие кровопотери, дефицит железа, интоксикация алюминием, гемолиз эритроцитов, дефицит витаминов группы В и фолиевой кислоты, гипо- и аплазия костного мозга. Роль перечисленных факторов в патогенезе анемии в настоящее время не подвергается сомнениям, но основную причину анемии при почечной недостаточности связывают с относительным дефицитом эндогенного эритропоэтина.

Еще в 1975 г. Y.Yamata и H.Jacob [2] показали, что в эритроцитах больных уреимией, несмотря на адекватный гемодиализ, нарушен метаболизм глюкозы, что является одной из причин усиленной продукции СР (свободных радикалов), а М. Тассоне-Gallucci и соавт. выявили в эритроцитах уреимиков повышение концентрации малонового диальдегида (МДА) и уменьшение содержания токоферола, являющегося естественным антиоксидантом. Выявленные изменения метаболизма эритроцитов, обусловленные снижением активности пентозофосфатного шунта, сопровождаются накоплением в эритроцитах НАД и снижением НАДФ. Эти отклонения обнаруживаются не только у больных на гемодиализе, но и при сравнительно умеренной азотемии [3].

Одной из важных причин анемии у больных с ТПН, является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов под воздействием факторов плазмы, накапливающихся при уремии [4]. Таким веществом является продукт липопероксидации МДА, который рассматривается как возможный уреимический токсин [5]. Нарушение механизмов защиты эритроцитов от окислительного повреждения у больных с ТПН способствует повышенному разрушению эритроцитов и может быть одной из причин развития анемии при уремии [6].

Исследование структурно-функционального состояния эритроцитов у больных с ТПН, находящихся на лечении хронического гемодиализом, позволили выявить нарушения структуры мембран эритроцитов [7,8], как следствие – уменьшение стойкости, усиление гемолиза эритроцитов, сокращение срока их жизни.

В то же время патогенез почечной анемии полностью не раскрыт, в частности, нет исследований о влиянии эритропоэтинов на процессы перекисления липидов в мембранах эритроцитов и состояние липидной фазы мембран. Поэтому представляет интерес исследование морфо-функциональных свойств эритроцитов на фоне применения рекомбинантного человеческого эритропоэтина (рчЭПО).

С учетом вышеизложенного, нами были проведены исследования липидной фазы мембран

эритроцитов, а также исследовано влияние рчЭПО на процессы перекисления липидов и липидный профиль мембран у больных с ТХПН, находящихся на хроническом гемодиализе.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 31 человек с ТПН и анемией, находящихся на лечении бикарбонатным гемодиализом, аппарат фирмы «Fresenius» 4008S, по 12–15 диализных часов в неделю, диализатор F6, скорость кровотока 250–300 мл/мин. Средняя продолжительность заместительной терапии гемодиализом составила $4,3 \pm 1,3$ года.

Все пациенты страдали хроническим гломерулонефритом и анемией тяжелой степени. Средний возраст пациентов составил $37,53 \pm 2,3$ года. Уровень гемоглобина у всех обследуемых не превышал 70 г/л, количество эритроцитов $2,5 \cdot 10^{12}/л$, гематокрит не выше 23,48%. Все пациенты в течение 1 года получали препарат рчЭПО (Эпокрин – Гос НИИ Особо чистых препаратов, Санкт-Петербург) в дозе 2000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в сочетании с пероральными препаратами железа и фолиевой кислотой. Больным были проведены исследования липидного состава мембран эритроцитов:

1. Определение содержания продуктов перекисного окисления липидов в мембранах эритроцитов: первичных – диеновых конъюгатов (ДК) [9], промежуточных – малонового диальдегида (МДА) [10].

2. Исследование уровня основного жирорастворимого антиоксиданта альфа-токоферола в мембранах эритроцитов) [11].

3. Определение содержания основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолина-ЛФХ, фосфатидилсерина-ФС, сфингомиелина-СМ, фосфатидилхолина-ФХ, фосфатидилэтаноламина-ФЭ) и холестерина (свободного ХЛ и эфиров ХЛ) в мембранах эритроцитов) [12,13].

Анализ периферической крови проводился на гемоанализаторе Gen S Культер. Определяли уровень эритроцитов, гемоглобина, цветной показатель (ЦП), уровень ретикулоцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (МСН), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах (МСНС).

Для определения статистической значимости различных непрерывных величин, в зависимости от параметров распределения, использовался непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Непрерывные переменные представлены в виде $X \pm m$ вне зависимости от использованного критерия. Сравнение показателей до применения эритропоэтинов, через 1, 3, 6 месяцев

Показатели красной крови и липидной фазы мембран эритроцитов у больных с тХПН, получающих гемодиализ и рчЭПО «Эпокрин» (X+m)

Анализируемый показатель	У здоровых лиц	У больных с тХПН на фоне лечения «Эпокрином»				
		до лечения	через 1 мес.	через 3 мес.	через 6 мес.	через 1 год
Эритроциты, $\cdot 10^{12}/л$	4,85 $\pm$ 0,15	2,59 $\pm$ 0,10	2,93 $\pm$ 0,1*	3,05 $\pm$ 0,07**	3,36 $\pm$ 0,40*	2,96 $\pm$ 0,12*
Гемоглобин г/л	150,0 $\pm$ 5,30	70,48 $\pm$ 2,95	85,09 $\pm$ 2,95*	96 $\pm$ 3,12**	101,43 $\pm$ 19,54*	92,32 $\pm$ 3,97*
ЦП	0,90 $\pm$ 0,10	0,82 $\pm$ 0,01	0,84 $\pm$ 0,01	0,86 $\pm$ 0,01***	0,89 $\pm$ 0,08*	0,86 $\pm$ 0,01*
Ретикулоциты, %	0,7 $\pm$ 0,01	0,64 $\pm$ 0,02	0,68 $\pm$ 0,03	0,68 $\pm$ 0,01*	0,70 $\pm$ 0,001***	0,71 $\pm$ 0,001*
Гематокрит %	44,50 $\pm$ 7,1	23,24 $\pm$ 0,77	24,75 $\pm$ 0,77	27,24 $\pm$ 0,63*	29,03 $\pm$ 2,79***	26,54 $\pm$ 1,14*
МСН пг	30,0 $\pm$ 2,5	28,08 $\pm$ 0,46	28,32 $\pm$ 0,46	29,67 $\pm$ 0,69	30,48 $\pm$ 11,48	32,05 $\pm$ 2,06***
МСНС г/л	340,00 $\pm$ 22,30	316,5 $\pm$ 2,88	316,25 $\pm$ 2,88	320,60 $\pm$ 9,83	323,01 $\pm$ 9,83	320,80 $\pm$ 10,32
ДК, мкмоль/л	15,03 $\pm$ 0,08	50,18 $\pm$ 3,80	44,23 $\pm$ 3,66	33,95 $\pm$ 2,83**	28,47 $\pm$ 3,79*	22,89 $\pm$ 3,11
МДА, мкмоль/л	35,96 $\pm$ 0,08	46,50 $\pm$ 4,27	45,81 $\pm$ 3,61	45,15 $\pm$ 1,81	44,23 $\pm$ 1,63	38,66 $\pm$ 1,83***
Альфа-токоферол, мкмоль/л	4,99 $\pm$ 0,45	3,49 $\pm$ 0,64	3,55 $\pm$ 0,01	3,62 $\pm$ 0,02	3,78 $\pm$ 0,02	3,24 $\pm$ 0,05
ЛФХ, ммоль/л	0,45 $\pm$ 0,06	0,56 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,05**	0,45 $\pm$ 0,04	0,45 $\pm$ 0,03
ФС, ммоль/л	0,55 $\pm$ 0,07	0,27 $\pm$ 0,03	0,31 $\pm$ 0,04	0,32 $\pm$ 0,01	0,32 $\pm$ 0,02*	0,44 $\pm$ 0,03*
СМ, ммоль/л	0,51 $\pm$ 0,06	0,25 $\pm$ 0,232	0,28 $\pm$ 0,04	0,29 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,03*	0,41 $\pm$ 0,03*
ФХ, ммоль/л	0,53 $\pm$ 0,05	0,29 $\pm$ 0,037	0,36 $\pm$ 0,02**	0,37 $\pm$ 0,03***	0,38 $\pm$ 0,05***	0,42 $\pm$ 0,03*
ФЭА, ммоль/л	0,49 $\pm$ 0,05	0,29 $\pm$ 0,237	0,34 $\pm$ 0,02***	0,37 $\pm$ 0,03***	0,38 $\pm$ 0,04***	0,39 $\pm$ 0,02*
Суммарные фосфолипиды, ммоль/л	2,92 $\pm$ 0,06	2,01 $\pm$ 0,03	2,14 $\pm$ 0,03*	2,23 $\pm$ 0,03*	2,21 $\pm$ 0,03*	2,46 $\pm$ 0,02*
Свободный холестерин, ммоль/л	1,89 $\pm$ 0,08	0,84 $\pm$ 0,13	0,96 $\pm$ 0,06	1,03 $\pm$ 0,03	1,30 $\pm$ 0,08***	1,30 $\pm$ 0,04***
Эфиры холестерина, ммоль/л	1,30 $\pm$ 0,14	0,82 $\pm$ 0,17	0,97 $\pm$ 0,05	1,04 $\pm$ 0,03	1,20 $\pm$ 0,04*	1,19 $\pm$ 0,03***
Общий холестерин, ммоль/л	3,19 $\pm$ 0,11	1,68 $\pm$ 0,15	1,93 $\pm$ 0,05	2,07 $\pm$ 0,03***	2,50 $\pm$ 0,06**	2,49 $\pm$ 0,05*
Коэффициент хл/фл	1,09	0,83	0,90	0,92	1,13	1,01

* $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$, и *** $p \leq 0,05$ по сравнению с показателями до лечения.

и 1 год применения эритропоэтинов проводилось с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для парных величин.

Различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как следует из результатов нашего исследования (таблица), у больных, получающих препарат «Эпокрин», уровни эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в периферической крови достоверно повышаются и достигают максимальных значений к 6 месяцам лечения. Относительное содержание ретикулоцитов и среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (МСН) также увеличивается, начиная с первого месяца лечения, достигая максимума к концу 1 года терапии. При этом у больных средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (МСНС) на фоне лечения «Эпокрином» в динамике существенно не изменяется, хотя выявлена тенденция к увеличению указанного показателя к 6-му месяцу лечения.

Таким образом, проведенные исследования показали, что эритропоэтин «Эпокрин» у больных, получающих гемодиализ, оказывает позитивное влияние на основные показатели красной крови. Максимальный гематологический эффект данного препарата отмечается через 6 месяцев лечения.

При исследовании липидной фазы мембран эритроцитов на фоне применения данного препарата обнаружено, что у больных уровень ДК снижается, начиная с первого месяца лечения, и достоверно отличается от показателей до лечения уже через 3 месяца, достигая минимального значения через 1 год. Содержание альфа-токоферола в мембранах эритроцитов характеризуется тенденцией к повышению и достигает максимальных значений через 6 месяцев лечения. Кроме того, у больных в мембранах эритроцитов происходит достоверное снижение уровня ЛФХ. Вследствии увеличения содержания основных классов фосфолипидов у больных, получавших «Эпокрин», существенно увеличивается содержание суммарных фосфолипидов и общего холестерина, начиная с первого месяца лечения с достижением максимума значений к концу года. Указанные изменения приводят к увеличению коэффициента хл/фл, который достигает максимума к 6 месяцам лечения, сохраняясь на высоком уровне и к концу года приближаясь к показателям у здоровых лиц.

Таким образом, применение эритропоэтина «Эпокрин» у гемодиализных больных приводит к нормализации показателей перекисидации липидов, позитивно влияет на уровень антиоксиданта альфа-токоферола, кроме того снижается уровень агрессивных фракций ФЛ-ЛФХ, повышается уровень суммарных ФЛ и общего ХЛ. Указанные положи-

тельные изменения в липидной фазе мембран эритроцитов сохраняются у больных до конца года терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, получающих лечение гемодиализом, отмечены выраженные признаки оксидативного стресса: контакт крови с искусственной диализной мембраной в ходе процедуры гемодиализа приводит к образованию большого количества активных форм кислорода лейкоцитами. Кроме того, на фоне гемодиализа равновесие между процессами, ведущими к образованию оксидантов и антиоксидантной активностью, смещается в сторону первых [14].

Нами выявлено, что у больных, находящихся на хроническом гемодиализе и страдающих анемией, имеются признаки дестабилизации мембран эритроцитов, угнетения эндогенной системы антиоксидантной защиты – снижение уровня альфа-токоферола, и активации процессов перекисления липидов в виде избыточного накопления продуктов липопероксидации – ДК и МДА.

Выявлено повышение уровня агрессивных фракций фосфолипидов – ЛФХ, снижение уровня фосфолипидов, составляющих внутренний слой мембран – ФС, ФЭА и наружный слой мембран – ФХ, СМ. Отмечено также снижение уровня холестерина, как свободного, так и эфирсвязанного, что в свою очередь может быть объяснено потерей карнитина в диализирующий раствор [15].

Указанные изменения являются неблагоприятными для клеток организма, поскольку первичные продукты липопероксидации являются наиболее токсичными и инициируют каскад окислительных реакций [16]. Встраивание МДА в мембрану эритроцитов изменяет ионную проницаемость мембраны и деформируемость клеток [17].

Следовательно, разрушение фосфолипидного бислоя мембраны и дезинтеграцию энергетического гомеостаза эритроцитов можно считать существенными факторами снижения их жизнеспособности и уменьшения сроков жизни. В результате потери части липидного бислоя и других метаболических нарушений снижается способность эритроцитов противостоять высокому давлению, которому они подвергаются в микроциркуляторном русле, а также ряду других неблагоприятных факторов при ТПН, в частности при процедуре гемодиализа.

Как нами показано, положительный эффект препаратов рчЭПО проявляется не только в уменьшении выраженности анемического синдрома, но и в снижении активности процессов перекисидации

липидов в мембранах эритроцитов, о чем свидетельствует снижение уровня продуктов липопероксидации, повышение уровня альфа-токоферола и фосфолипидов. При этом необходимо отметить, что уменьшение активности процессов перекисидации липидов на фоне применения эритропоэтинов может быть связано с блокированием кальциевых каналов, что приводит к уменьшению концентрации внутриклеточного кальция и, как следствие, снижению активности липопероксидации [18]. Кроме того, уменьшение концентрации внутриклеточного кальция может приводить к снижению активности фосфолипазы А2 [19,20] с последующим уменьшением концентрации лизофосфатидилхолина (ЛФХ), что и показано в наших исследованиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение в составе комплексной терапии у больных с ТПН рчЭПО «Эпокрин» приводит к нормализации показателей красной крови, позитивно влияет на процессы перекисидации липидов и уровень альфа-токоферола, практически восстанавливает липидную структуру мембран эритроцитов. Клинико-гематологический и биохимический эффект данного препарата сохраняется на протяжении 6 месяцев лечения и несколько уменьшается к концу года лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гуревич КЯ. *Человеческий рекомбинантный эритропоэтин (Эпокрин) в лечении анемии*. Фолиант, Санкт-Петербург, 2001; 15-16
2. Yamata Y, Jacob H. Abnormal red cell metabolism in patients with chronic uremia: nature of defect and its persistence despite adequate hemodialysis. *Blood* 1975; (45): 231-239
3. Taccone-Gallucci M, Giardini O, Neroni C et al. Red blood cell lipid peroxidation in predialysis chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1987; (27): 238-241
4. Рябов СИ. Современные подходы к лечению гемодиализом больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 1999; (1): 8-13
5. Гринштейн ЮА, Терещенко ВП, Терещенко ЮА. Нарушение обмена липидов и морфофункциональная нестабильность мембран эритроцитов у больных с терминальной почечной недостаточностью. *Тер арх* 1990; (6): 84-87
6. Eshbach JW. The anemia chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney int* 1989; 35(1): 134
7. Румянцев АГ, Морщакова ЕФ, Павлов АД. *Эритропоэтин*. Гэотар-Мед, М., 2002; 6
8. Юданова ЛС, Яковлева ЕВ, Захаров НБ и др. Роль нарушений структурно-функциональных свойств мембран и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью. *Тер арх* 1992;(6): 64
9. Стальная ИД. *Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. Современные методы в биохимии*. Медицина, М., 1977; 63-64
10. Стальная ИД, Гаришвили ТГ. *Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. Современные методы в биохимии*. Медицина, М., 1977; 67-68

11. Спиричев ВВ, Матунин НИ, *Витамин Е. Экспериментальная витаминология*. Медицина, Л., 1979; 18-57
12. Шталь Э. *Хроматография в тонких слоях*. Пер.с англ. Мир, М., 1965; 508
13. Крылов ВИ, Виноградов АФ, Еремеева СИ. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов. *Лаб Дело* 1975;(4): 205-206
14. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; (3): 29-47
15. Шостка ГД, Румянцев АШ, Козлов ВВ и др. Влияние ацетатного и бикарбонатного гемодиализа на метаболизм белков и липидов у больных с хронической почечной недостаточностью. *Тер арх* 1990; (6): 88-92
16. Рудько ИА, Балашова ТС. Перекисное окисление липидов как возможный механизм повреждения эритроцитов у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях гемодиализа. *Тер арх* 1992; (6): 66-69
17. Никифорова НВ, Соколовская ИВ, Гончар НА. Оценка процессов липопероксидации у больных с уремией. *Тер арх* 1983;(6):39-41
18. Myssina S, Huber SM, Birca C. Inhibition of Erythrocyte Cation Channels by Erythropoietin. *J Am Nephrol* 2003; (4): 2750
19. Владимиров ЮА Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран. *Биофизика* 1987;(5): 830-844
20. Владимиров ЮА, Арчаков АН. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. Наука, М., 1972; 162-170

Поступила в редакцию 07.11.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© В.Л.Думан, Е.М.Шилов, Н.Ю.Батанина, Н.Б.Крохина, 2008
УДК 616.611-002-036.12:616.63]-039.3

В.Л. Думан, Е.М. Шилов, Н.Ю. Батанина, Н.Б. Крохина

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С ИЗОЛИРОВАННЫМ МОЧЕВЫМ СИНДРОМОМ

V.L. Duman, E.M. Shilov, N.Yu. Batanina, N.B. Krokhina

PROGRESSION FACTORS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS WITH ISOLATED URINARY SYNDROME

Кафедра внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург, кафедра нефрологии и гемодиализа Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ являлось изучение течения хронического гломерулонефрита (ХГН) с изолированным мочевым синдромом (ИМС) и выявление наиболее существенных факторов, отрицательно влияющих на прогноз заболевания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно оценено течение ХГН с ИМС у 123 женщин и 174 мужчин в возрасте от 15 до 77 лет ($32,72 \pm 0,82$). Продолжительность заболевания обследуемых составила от 1 года до 42 лет ($11,16 \pm 0,42$ лет) и достоверно не различалась у женщин ($11,92 \pm 0,67$) и мужчин ($10,61 \pm 0,53$). За начало заболевания принимали дату, когда документально в анализах мочи регистрировались стойкая протеинурия и (или) гематурия. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** На основе проведенных исследований сформировано две многофакторные модели. Первая модель – клиничко-лабораторная для уточнения прогностического значения таких факторов, как возраст на момент начала заболевания, наличие обострений и острого нефритического синдрома в анамнезе, выраженность протеинурии и гематурии. Вторая модель – лабораторная. В ней изучалось влияние на почечную выживаемость уровня иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и титра комплемента. В окончательный вариант клиничко-лабораторной модели ($p=0,000$) вошли такие факторы, как возраст старше 35 лет ($p=0,010$), наличие обострений в анамнезе ($p=0,073$), наличие ОНС ($p=0,074$) и уровень протеинурии ($p=0,000$). В окончательный вариант лабораторной модели ($p=0,000$) вошли такие показатели, как повышенный уровень IgA ($p=0,000$) и IgM ($p=0,069$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** На основе полученных результатов можно предполагать, что активность воспалительного процесса у больных ХГН с ИМС прогностически неблагоприятна. Полученные данные о неблагоприятном прогностическом влиянии даже умеренной и минимальной протеинурии позволяют усомниться в правильности существующей в настоящее время тактики ведения больных ХГН с ИМС и требуют дальнейшего изучения показаний к применению иммуносупрессивной терапии у этой категории больных.

Ключевые слова: гломерулонефрит, изолированный мочевои синдром, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the course of chronic glomerulonephritis (CGN) with isolated urinary syndrome (IUS) and to detect the most substantial factors having a negative influence on the disease prognosis. **PATIENTS METHODS.** The course of CGN with IUS was retrospectively assessed in 123 women and 174 men aged from 15 to 77 years (32.72 ± 0.82). Duration of the disease of the patients under investigation was from 1 year to 42 years (11.16 ± 0.42 years) and did not reliably differ in women (11.92 ± 0.67) from that in men (10.61 ± 0.53). The date when persistent proteinuria and/or hematuria was registered is taken for the beginning of the disease. **RESULTS.** Two multifactorial models were formed on the basis of the investigations performed. The first model is a clinico-laboratory model for specification of the prognostic value of such factors as age at the moment of the disease beginning, exacerbations and acute nephritic syndrome ans in anamnesis, intensity of proteinuria and hematuria. The second is a laboratory model. It dealt with the influence of the level of immunoglobulins IgA, IgM, IgG and complement titer on kidney survival. The final variant of the clinico-laboratory model ($p=0.000$) included such factors as the age more than 35 years ($p=0.010$), the presence of exacerbations in anamnesis ($p=0.073$), the presence of ANS ($p=0.074$) and the proteinuria level ($p=0.000$). The final variant of the laboratory model ($p=0.000$) included such indices as higher level of IgA ($p=0.000$) and IgM ($p=0.069$). **CONCLUSION.** The data obtained suggest that activity of the inflammatory process in CGN patients with IUS is prognostically unfavorable. The data of the unfavorable prognostic influence of mild and even minimal proteinuria show that the strategy of managing CGN patients with IUS may be considered as debatable and requiring further analysis of indications to using immunosuppressive therapy in this category of patients.

Key words: glomerulonephritis, isolated urinary syndrome, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Изолированный мочевои синдром (ИМС) – наиболее часто встречающаяся клиническая форма

хронического гломерулонефрита (ХГН). С ИМС протекает мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МПГН) [1, 2]. Он характеризует в 80%

случаев течение болезни Берже [3] – наиболее распространенной гломерулярной болезни во всем мире [4]. Бессимптомной протеинурией может проявляться мембранозная нефропатия (МН) [5], в 45% случаев мезангиокапиллярный гломерулонефрит (МКГН) [6] и от 12 до 50% фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [6–8].

Тактика ведения пациентов с ИМС в основном сводится к диспансерному наблюдению за больными и назначению дезагрегантов. По-видимому, это обусловлено тем, что наиболее часто встречающаяся при ИМС морфологическая форма ХГН – МПГН считается прогностически благоприятной морфологической формой заболевания [9–11], а при использовании иммуносупрессивной терапии большинство авторов не получили достоверного улучшения прогноза при болезни Берже [12–14]. Лишь отдельные авторы применяют цитостатики при умеренной протеинурии [15, 16].

Тем не менее, 10-летняя выживаемость при МПГН составляет от 64–79% [17, 18] до 85–91% [19–21], а в Австралии болезнь Берже является этиологическим фактором у 41% больных, получающих заместительную терапию [20].

Таким образом, трудно согласиться с общепринятой в настоящее время тактикой ведения больных ХГН с ИМС, а для оптимизации лечения этой категории больных необходимо знать наиболее важные факторы прогрессирования заболевания. Целью настоящего исследования являлось изучение течения ХГН с ИМС и выявление наиболее существенных факторов, отрицательно влияющих на прогноз заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно оценено течение ХГН с ИМС у 123 женщин и 174 мужчин в возрасте от 15 до 77 лет ($32,72 \pm 0,82$). Продолжительность заболевания обследуемых составила от 1 года до 42 лет ($11,16 \pm 0,42$ лет) и достоверно не различалось у женщин ($11,92 \pm 0,67$) и мужчин ($10,61 \pm 0,53$). За начало заболевания принимали дату, когда документально в анализах мочи регистрировались стойкая протеинурия и (или) гематурия.

У 135 больных (45,5%) была уточнена морфологическая форма ХГН. В 128 случаях это был МПГН, в 1 случае МН, в 4 – МКГН и в 2 – ФСГС. Таким образом, в 94,81% случаев уточненного диагноза причиной изолированного мочевого синдрома являлся МПГН.

У 162 пациентов (54,5%) диагноз был поставлен клинически после исключения других причин протеинурии и гематурии. Основанием для постановки диагноза являлась стойкая протеинурия и

(или) гематурия. В ряде случаев при наличии гематурии диагноз основывался также на наличии измененных эритроцитов в моче по данным фазово-контрастной микроскопии мочевого осадка.

У 36 пациентов (12,1%) имела место ХПН. За момент присоединения ХПН принимали дату, когда креатинин крови повышался до $125–130$ мкмоль/л и сохранялся на этом или более высоком уровне 6 и более месяцев. Снижение функции почек развивалось через $2–25$ лет ($9,70 \pm 0,93$) от момента документального подтверждения наличия изменений в мочевом осадке.

Для выявления причин, влияющих на развитие ХПН у больных с ИМС, в группах больных с сохраненной и сниженной функцией почек исследованы некоторые факторы, которые могли влиять на прогноз ХГН.

Критериями обострения считали изменения лабораторных показателей: повышение уровня протеинурии выше $1,0$ г/л и увеличение количества эритроцитов в 2 и более раза в общем анализе мочи, повышение выше нормы уровня иммуноглобулинов и снижение титра комплемента крови. Кроме того, учитывали наличие признаков воспаления по данным уровня серомукоида, фибриногена, глобулинов в сыворотке крови.

Обострение расценивалось как острый нефритический синдром (ОНС), если у больного, с лабораторными признаками обострения, имелся подъем артериального давления, отечный синдром (отечность век, одутловатость лица, отеки нижних конечностей). В ряде случаев имело место транзиторное снижение функции почек (повышение уровня креатинина выше 120 мкмоль/л).

При оценке влияния лабораторных показателей на течение ИМС из общего массива исследований, которые проводились пациентам за время диспансерного наблюдения, были выбраны показатели с наибольшими отклонениями от нормы. Во всех случаях эти показатели были оценены в период сохраненной функции почек.

Для выявления факторов, влияющих на почечную выживаемость, больные были распределены в две группы. В первую вошел 261 пациент с сохраненной функцией почек, а во вторую 36 больных с ХПН.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ SPSS версия 11.5. Применяли двухвыборочный t-тест Student's, U-тест Mann-Whitney, монофакторный анализ методом Kaplan-Meier (различия между группами оценивались методом log-rank), регрессионный анализ Cox'a (метод использования переменных Backward: Wald). Сравнение долей вариантов (про-

Таблица 1

**Длительность заболевания, возраст и частота обострений при ХГН
с изолированным мочевым синдромом, $\bar{X} \pm m$**

Группы	Длительность ХГН (лет)	Возраст в начале заболевания (лет)	Количество обострений в анамнезе			ОНС в анамнезе	
			нет	1-2	≥ 3	нет	есть
1. Больные без ХПН (n=261)	11,0 $\pm$ 0,5	21,1 $\pm$ 0,8	162 62,1%	83 31,8%	16 6,1%	238 91,2%	23 8,8%
2. Больные с ХПН (n=36)	9,9 $\pm$ 0,9	30,2 $\pm$ 2,5	5 13,9%	20 55,6%	11 30,5%	23 63,9%	13 36,1%
p	0,350	0,000	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 2

**Уровень протеинурии, гематурии, показатели фибриногена и серомукоида крови при ХГН с
изолированным мочевым синдромом, $\bar{X} \pm m$**

Группы	Белок мочи (г/л)	Эритроциты мочи (в п/зрения)	Серомукоид (усл.ед.)	Фибриноген (г/л)
1. Больные без ХПН	0,52 $\pm$ 0,08, n=237	26,0 $\pm$ 2,7, n=245	0,235 $\pm$ 0,011, n=126	3,98 $\pm$ 0,23, n=132
2. Больные с ХПН	1,81 $\pm$ 0,32, n=33	39,8 $\pm$ 8,5, n=34	0,336 $\pm$ 0,046, n=17	5,15 $\pm$ 0,39, n=17
p	0,000	0,08	0,003	0,072

центом) в различных группах наблюдений проводилось с использованием *U*-критерия [22].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о длительности заболевания, возрасте и частоте обострений при ХГН с изолированным мочевым синдромом представлены в табл. 1. Сравниваемые группы имели одинаковую продолжительность заболевания, но различались в возрасте на момент начала заболевания и частоте обострений. У пациентов с ХПН заболевание начиналось в более зрелом возрасте (30,2 $\pm$ 2,5 лет) по сравнению с больными, с сохраненной функцией почек (21,1 $\pm$ 0,8 год). Наличие обострений в анамнезе у пациентов с ХПН было в 2,2 раза чаще (86,1%), чем у пациентов с сохраненной почечной функцией (37,9%), а три и более обострений встречались почти в пять раз чаще (соответственно в 29,7% и 6,1% случаев). В четыре раза чаще у пациентов с ХПН имел место ОНС в анамнезе (соответственно 36,1% и 8,8% случаев).

Выраженность протеинурии, предшествовавшей нарушению функции почек (группа больных с ХПН), была в 3,5 раза выше, чем у пациентов с сохраненной функцией почек (соответственно 1,81 $\pm$ 0,32 и 0,52 $\pm$ 0,08; p=0,000). У пациентов с ХПН

были также выше выраженность гематурии, уровень фибриногена и серомукоида крови. Однако достоверно группы различались только по уровню серомукоида (табл. 2). Достоверно выше у больных с ХПН был уровень IgA (табл. 3). Выше у этих пациентов был уровень IgM и IgG, но статистически не достоверно. Титр комплемента был нормальным в обеих группах

Влияние рассмотренных факторов на почечный прогноз при ХГН с ИМС было оценено при помощи монофакторного анализа (табл. 4). Не выявлено влияния на почечный прогноз таких факторов, как пол, уровень IgG и титра комплемента крови. Остальные факторы достоверно влияли на почечную выживаемость.

Отрицательное влияние на почечную выживаемость оказывало наличие в анамнезе обострений (рис. 1). Так, у пациентов, не имевших в анамнезе обострений, 5-, 10-, 15- и 20-летняя почечная выживаемость была соответственно 98,8 $\pm$ 0,9%, 97,9 $\pm$ 1,2%, 95,4 $\pm$ 2,8% и 91,6 $\pm$ 4,6%. У больных с наличием 1–2 обострений в анамнезе функция почек была сохранена соответственно у 94,7 $\pm$ 2,3%, 84,3 $\pm$ 4,3%, 70,3 $\pm$ 6,3% и 61,7 $\pm$ 8,2% пациентов, а при трех и более обострениях – соответственно у 81,5 $\pm$ 7,5%, 72,1 $\pm$ 9,2%, 44,6 $\pm$ 12,3% и 44,6 $\pm$ 12,3% больных.

больных.

Аналогично влияло на почечную выживаемость наличие в анамнезе ОНС (рис. 2). У больных без ОНС (n=261) в сроки 5, 10, 15 и 20 лет функция почек была сохранена соот-

Таблица 3

**Уровень иммуноглобулинов и титра комплемента у больных ХГН
с изолированным мочевым синдромом, $\bar{X} \pm m$**

Группы	IgA (г/л)	IgM (г/л)	IgG (г/л)	CH ₅₀ (усл.ед)
1. Больные без ХПН	2,79 $\pm$ 0,11, n=201	2,05 $\pm$ 0,07, n=201	13,72 $\pm$ 0,34, n=201	45,7 $\pm$ 0,52, n=171
2. Больные с ХПН	3,66 $\pm$ 0,32, n=31	2,43 $\pm$ 0,23, n=31	14,56 $\pm$ 0,90, n=31	47,9 $\pm$ 1,08, n=25
p	0,006	0,073	0,366	0,129

Ig – иммуноглобулин; CH₅₀ – титр комплемента.

Влияние отдельных факторов на почечную выживаемость у больных ХГН с ИМС (монофакторный анализ методом Kaplan-Meier)

Фактор	Влияние признака на прогноз	p
1. Пол	Не влияет	0,505
2. Возраст на момент начала болезни > 35 лет	↓	0,0003
3. Обострения в анамнезе	↓	0,0000
4. ОНС в анамнезе	↓	0,0000
5. Протеинурия > 1,0 г/л	↓	0,0000
6. Гематурия >50 эритроцитов в поле зрения	↓	0,0078
7. Серомукоид крови	↓	0,0096
8. Фибриноген крови >4,5 г/л	↓	0,0069
9. IgA >2,1 г/л	↓	0,0009
10. IgM >2,5 г/л	↓	0,0192
11. IgG	Не влияет	0,1991
13. CH ₅₀	Не влияет	0,163

↓ – ухудшает прогноз.

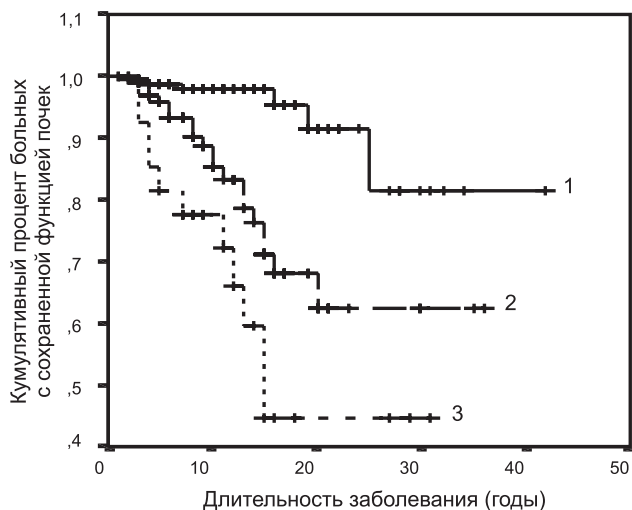


Рис. 1. Влияние обострений на почечный прогноз у больных ХГН с изолированным мочевым синдромом. 1 – без обострений (n=167); 2 – 1-2 обострения (n=103); 3 – 3 и более обострений (n=27); + – незавершенные наблюдения; $P_{1-2}=0,0001$; $P_{1-3}=0,0000$; $P_{2-3}=0,0321$.

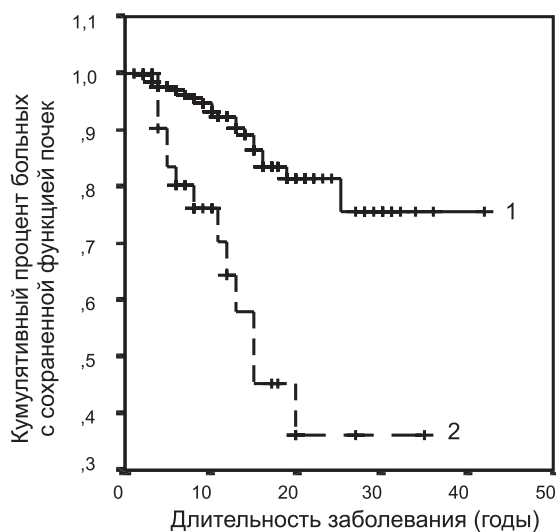


Рис. 2. Влияние ОНС на почечный прогноз ХГН с изолированным мочевым синдромом. 1 – без ОНС в анамнезе (n=261); 2 – наличие ОНС в анамнезе (n=36); + – незавершенные наблюдения; $p=0,000$.

Таблица 4
ответственно у $96,8 \pm 1,1\%$, $92,9 \pm 1,9\%$, $86,1 \pm 3,2\%$ и $81,0 \pm 4,2\%$ исследуемых, а при наличии ОНС (n=36) – соответственно у $83,6 \pm 6,7\%$, $75,0 \pm 7,9\%$, $45,2 \pm 11,7\%$ и $36,1 \pm 12,4\%$ больных ($p=0,0000$).

Больные, у которых за время наблюдения уровень протеинурии не превышал 0,3 г/л, имели хорошую почечную выживаемость: в сроки 5, 10, 15 и 20 лет функция почек была сохранена соответственно у $98,8 \pm 0,8\%$, $98,1 \pm 1,1\%$, $94,5 \pm 2,7\%$ и $91,3 \pm 4,1\%$ пациентов (рис. 3). Если за время наблюдения уровень протеинурии повышался до 0,4-1,0 г/л, про-

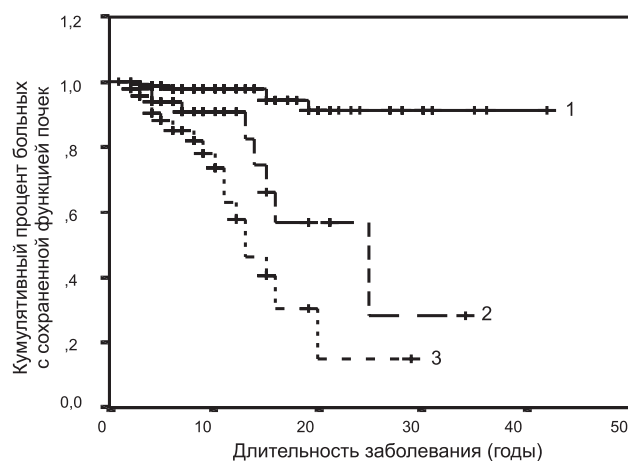


Рис. 3. Влияние уровня протеинурии на почечный прогноз у больных ХГН с изолированным мочевым синдромом. 1 – протеинурия до 0,3 г/л (n=172); 2 – протеинурия 0,4-1,0 г/л (n=50); 3 – протеинурия более 1,0 г/л (n=47); $P_{1-2}=0,0000$; $P_{1-3}=0,0000$; $P_{2-3}=0,0318$.

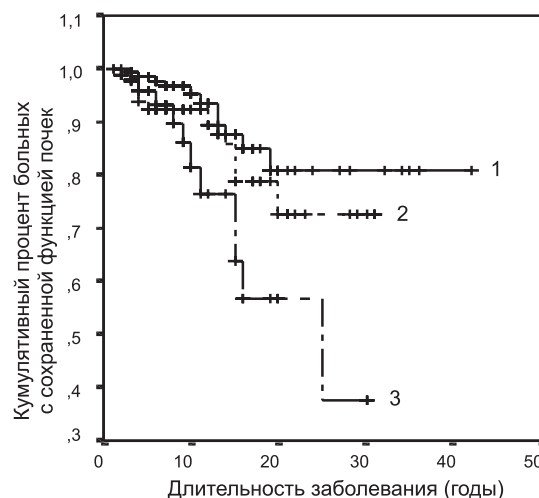


Рис. 4. Влияние выраженности гематурии на скорость прогрессирования ХГН с ИМС. 1 – 1-10 эритроцитов в поле зрения (n=142); 2 – 11-49 эритроцитов в поле зрения (n=85); 3 – ≥ 50 эритроцитов в поле зрения (n=52); + – незавершенные наблюдения; $p=0,0078$.

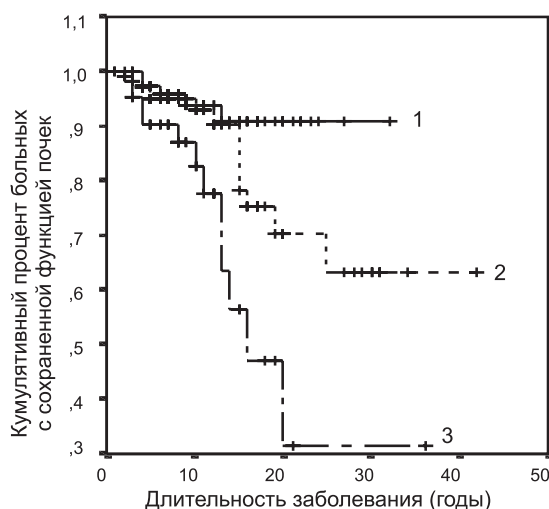


Рис. 5. Влияние уровня IgA на скорость прогрессирования ХГН с ИМС. 1 – IgA ≤ 2,0 г/л (n=81); 2 – IgA 2,1-4,0 г/л (n=108); 3 – IgA > 4,0 г/л (n=43); 4 – + – незавершенные наблюдения; 5 – $p=0,0009$.

гноз достоверно ухудшался и почечная выживаемость составила соответственно $93,8 \pm 3,5\%$, $90,9 \pm 4,4\%$, $66,1 \pm 12,6\%$ и $56,7 \pm 13,9\%$, а при уровне протеинурии 1,0 г/л и более почечный прогноз был еще хуже, и в эти сроки функция почек была сохранена соответственно у $88,1 \pm 5,0\%$, $73,7 \pm 7,9\%$, $40,5 \pm 11,0\%$ и $15,2 \pm 12,3\%$ ($p=0,0000$).

Отрицательно влияла на почечную выживаемость выраженность гематурии (рис. 4). У пациентов с уровнем гематурии ≤ 10 эритроцитов в поле зрения в течение 5, 10, 15 и 20 лет почечная функция была сохранена у $98,1 \pm 1,0\%$, $95,3 \pm 2,2\%$, $85,9 \pm 4,8\%$ и $80,8 \pm 6,2\%$ больных. В то время как при наличии эпизодов с гематурией, превышавшей 50 эритроцитов в поле зрения, почечная выживаемость соответственно была $91,4 \pm 4,2\%$, $79,9 \pm 7,3\%$, $62,4 \pm 10,6\%$ и $55,4 \pm 11,5\%$ ($p=0,0078$).

Повышенный уровень IgA также неблагоприятно влиял на прогноз при ХГН с ИМС (рис. 5). При нормальном уровне IgA ($\leq 2,0$ г/л) в течение 5, 10, 15 и 20 лет функция почек была сохранена у $96,7 \pm 2,0\%$, $93,6 \pm 3,2\%$, $90,8 \pm 4,2\%$ и $90,8 \pm 4,2\%$ больных. При повышении IgA до 2,1-4,0 г/л почечная выживаемость снижалась соответственно до $94,9 \pm 2,2\%$, $92,9 \pm 2,9\%$, $78,4 \pm 6,5\%$ и $70,2 \pm 8,1\%$, а при уровне IgA более 4,0 г/л – соответственно до $90,2 \pm 4,6\%$, $82,7 \pm 6,7\%$, $56,0 \pm 11,9\%$ и $31,4 \pm 15,5\%$ ($p=0,0009$).

Отрицательно влияли на прогноз почечной выживаемости уровень IgM > 2,5 г/л, повышение уровня серомукоида, фибриногена и возраст старше 35 лет в начале заболевания.

Поскольку возможна взаимосвязь между отдельными факторами, влияющими на почечную выживаемость, для выявления наиболее значимых

причин, обладающих самостоятельным эффектом, проведен многофакторный анализ с помощью регрессионной модели Сох'а. Сформировано две многофакторные модели.

Первая модель – клиничко-лабораторная для уточнения прогностического значения таких факторов, как возраст, на момент начала заболевания, наличия обострений и острого нефритического синдрома в анамнезе, выраженности протеинурии и гематурии. Вторая модель – лабораторная. В ней изучалось влияние на почечную выживаемость уровня иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и титра комплемента. В окончательный вариант клиничко-лабораторной модели ($p=0,000$) вошли такие факторы, как возраст старше 35 лет ($p=0,010$), наличие обострений в анамнезе ($p=0,073$), наличие ОНС ($p=0,074$) и уровень протеинурии ($p=0,000$). В окончательный вариант лабораторной модели ($p=0,000$) вошли такие показатели, как повышенный уровень IgA ($p=0,000$) и IgM ($p=0,069$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют говорить об относительно благоприятном течении ХГН с ИМС, что соответствует данным литературы [4, 20]. Тем не менее, у 12,1% больных ХГН с ИМС, которые находились под нашим наблюдением, развилась ХПН. Анализ причин, которые потенциально могли способствовать развитию ХПН, выявил ряд факторов, способствующих ее развитию.

Возраст пациентов на момент начала заболевания оказывал достоверное влияние на расчетную почечную выживаемость больных с ИМС как по данным монофакторного анализа методом Kaplan-Meier, так и в регрессионной модели Сох'а. Развитие заболевания в возрасте старше 35 лет ухудшало почечную выживаемость больных ХГН с ИМС. Полученные данные согласуются с мнением Е.М.Шилова с соавторами [17], которые также получили отрицательное влияние на почечную выживаемость при МПГН начала заболевания после 40 лет.

Полученное при монофакторном и многофакторном анализе отрицательное влияние обострений и ОНС на почечную выживаемость у больных ХГН с ИМС является подтверждением положения об отрицательном влиянии воспалительного процесса в почках на прогноз развития нефросклероза и совпадает с данными литературы [17]. Об этом же свидетельствует выявленное негативное влияние протеинурии (по данным моно- и многофакторного анализа) на почечную выживаемость у больных ХГН с ИМС. Это также совпадает с мнением ряда авторов [17, 23]. Однако, по нашим

данным, при ХГН с ИМС прогностически неблагоприятной является не только массивная (более 3,0 г/л), но даже умеренная (более 1,0 г/л) протеинурия и, что наиболее важно, минимальная протеинурия, превышающая 0,4 г/л.

О влиянии гематурии на почечную выживаемость в литературе имеются противоречивые мнения. Одни авторы считают, что у больных с эпизодами макрогематурии прогноз даже более благоприятен [20, 23]. В других публикациях указывается на неблагоприятный прогноз при выраженной гематурии [17, 24]. Полученные в нашем исследовании данные (результаты монофакторного анализа) позволяют говорить о неблагоприятном влиянии выраженной гематурии (более 50 эритроцитов в поле зрения) на прогноз при ИМС. Кроме того, если учитывать, что гематурию обычно связывают с мезангиальной пролиферацией, а выраженная мезангиальная пролиферация встречается у пациентов с более быстрым прогрессированием болезни Берже [25], то отрицательное влияние гематурии на почечную выживаемость является вполне логичным для концепции о неблагоприятном влиянии обострений на прогноз почечной выживаемости.

Отрицательное влияние повышенного уровня IgA на почечную выживаемость, установленное по данным монофакторного и многофакторного анализа, согласуется с данными Е.М.Шилова и соавт. [17], которые хотя и не получили достоверного влияния IgA сыворотки крови на почечную выживаемость, но установили достоверное отрицательное влияние отложения IgA в базальной мембране клубочков и при сочетанном отложении IgA в базальной мембране клубочков и мезангии. Этому также соответствует мнение о том, что пациенты с болезнью Берже имеют много гуморальных и клеточных отклонений, которые возможно способствуют отложению IgA депозитов в клубочках [26].

Отрицательное влияние на почечную выживаемость повышенного уровня IgM (данные монофакторного и многофакторного анализа), серомукоида и фибриногена (данные монофакторного анализа) также являются подтверждением положения о неблагоприятном влиянии воспалительного процесса в почках на прогноз у больных ХГН с ИМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, можно сказать, что активность воспалительного процесса у больных ХГН с ИМС прогностически неблагоприятна. Полученные данные о неблагоприятном прогностическом влиянии даже умеренной и минимальной протеинурии позволяют усомниться в правильности

существующей в настоящее время тактики ведения больных ХГН с ИМС и требуют дальнейшего изучения показаний к применению иммуносупрессивной терапии у этой категории больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Шулуто БИ. Патология почек: Клинико-морфологическое исследование. Медицина, Л., 1983; 296
2. Migone L, Olivetti G, Allegri L, Dall'Aglio P. Mesangioproliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1980;13(5): 219-223
3. Беспалова ВМ, Сапожникова ЮА, Зафранская ММ. Иммунологические аспекты IgA-нефропатии. *Нефрология и диализ* 2005; 7(1): 32-36
4. Julian BA. Treatment of IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2000;20(3):277-285
5. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 [suppl 70]: 47-55
6. Тареева ИЕ, Серов ВВ, Варшавский ВА, Калиев Р. Особенности течения и прогноз различных морфологических форм хронического гломерулонефрита. *Тер арх* 1981;(6):10-14
7. Burgess E. Management of focal segmental glomerulosclerosis: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 [suppl 70]: 26-32
8. Джаналиев БР, Варшавский ВА, Проскурнева ЕП. Клинико-морфологическая характеристика фокального сегментарного гломерулосклероза/гиалиноза/. *Нефрология и диализ* 2002;4(1):33-38
9. Ратнер МЯ, Федорова НД. Прогностическое значение морфологического типа хронического гломерулонефрита и тубулоинтерстициальных изменений в зависимости от клинического типа заболевания. *Тер арх* 1997;(6):10-13
10. Ратнер МЯ, Серов ВВ, Варшавский ВА, Федорова НД. Прогностические факторы ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита и хронических невоспалительных гломерулопатий. *Тер арх* 1998; (6):7-11
11. Ратнер МЯ, Стенина ИН, Федорова НД. Прогнозирование ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита на основании клинических и гистоморфологических данных. *Тер арх* 1999;(6):27-30
12. Nolin L, Courteau M. Management of IgA nephropathy: Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 [suppl 70]:56-62
13. Walker RG, Yu SH, Owen JE, Kincaid-Smith P. The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: A two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 1990;34(3):103-107
14. Woo KT, Lee GS, Lau YK et al. Effects of triple therapy in IgA nephritis: A follow-up study 5 years later. *Clin Nephrol* 1991;36(2):60-66
15. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992; 37(5):229-232
16. Tsukahara H, Takahashi Y, Yoshimoto M et al. Clinical course and outcome of idiopathic membranous nephropathy in Japanese children. *Pediatr Nephrol* 1993;7(4):387-391
17. Шилов ЕМ, Тареева ИЕ, Иванов АА и др. Течение и прогноз мезангиопролиферативного гломерулонефрита. *Тер арх* 2002;(6):11-18
18. Hotta O, Miyazaki M, Furuta T et al. Tonsillectomy and steroid pulse therapy significantly impact on clinical remission in patients with IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001;38 (4):736-43
19. Беспалова ВМ, Сапожникова ЮА, Зафранская ММ. Иммунологические аспекты IgA-нефропатии. *Нефрология и диализ* 2005;7(1):32-36
20. Ibels LS, Gyory AZ. IgA nephropathy: Analysis of the natural history, important factors in the progression of renal

disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1994;73(2):79-102

21. Usui J, Yamagata K, Kai H et al. Heterogeneity of prognosis in adult IgA nephropathy, especially with mild proteinuria or mild histological features. *Intern Med* 2001; 40(8):679-680

22. Урбах ВЮ. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М., Медицина, 1975; 224

23. Neelakantappa K, Gallo GR, Baldwin DS. Proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1988;33:716-721

24. Packham DK, Hewiston TD, Yan HD et al. Acute renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994;42:349-353

25. Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(1):142-148

26. Lai KN. The cellular immunity and nature of IgA molecules in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 1993;104:99-111

Поступила в редакцию 21.10.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© Ж.В.Шуцкая, Е.Б.Башнина, Н.Д.Савенкова, 2008
УДК 616.379-008.64:616.61]-02:575

Ж.В. Шуцкая, Е.Б. Башнина, Н.Д. Савенкова

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ С АЛЛЕЛЬНЫМИ ВАРИАНТАМИ C677T ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА МТГФР ПО РЕЗУЛЬТАТАМ 7-ЛЕТНЕГО КАТАМНЕЗА

Zh.V. Shutskaya, E.V. Bashnina, N.D. Savenkova

PREVALENCE OF DIABETIC NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH ALLELE VARIANTS OF C677T POLYMORPHISM OF METHYLENETETRAHYDROFOLATE REDUCTASE GENE BY THE RESULTS OF 7-YEARS CATAMNESIS

Городской диабетологический центр для детей и подростков, кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ являлось 7-летнее катamnестическое наблюдение больных с сахарным диабетом 1 типа с различными аллельными вариантами гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 98 пациентов с различными генотипами. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Полученные данные показали частоту развития диабетической нефропатии (ДН) у лиц с ТТ генотипом (0,30) выше по сравнению с пациентами, имеющими генотип СС (0,11) и СТ (0,09) ($p < 0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования подтверждают, что у пациентов с сахарным диабетом 1 типа определение ТТ генотипа может быть использовано в качестве одного из критериев прогноза развития ДН в клинической практике.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, генетика диабетической нефропатии, C677T полиморфизм МТГФР.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was a 7-years catamnestic observation of patients with I type diabetes with different allele variants of the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 96 patients with different genotypes. **RESULTS.** The data obtained have shown the frequency of the development of diabetic nephropathy (DN) in patients with TT genotype (0.30) to be higher than in patients having genotype CC (0.11) and CT (0.09) ($p < 0.05$). **CONCLUSION.** The results of the investigation have confirmed that the genotype TT determination in patients with I type diabetes mellitus can be used as one of criteria of prediction of the development of DN in clinical practice.

Key words: diabetic nephropathy, diabetic nephropathy genetics, C677T MTHFR polymorphism.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) продолжает занимать ведущее место среди причин ранней инвалидизации и смертности больных с сахарным диабетом 1 типа (СД). Современная тактика ведения ДН предполагает максимально раннюю диагностику, профилактику и лечение [1, 2]. Учитывая доказанную роль наследственных факторов в формировании нефропатии [3, 4], большой интерес при обследовании пациентов с СД представляют методы молекулярно-генетического анализа.

Выявление конкретных генетических маркеров может позволить идентифицировать группу повышенного риска развития в диабетической популяции. С позиций практической медицины интерес представляет полиморфизмы генов, являющихся, с одной стороны, диагностическими маркерами

предрасположенности к ДН, а с другой – фенотипическая экспрессия которых доступна фармакологической коррекции. Выявление таких ДНК-полиморфизмов у больных СД даст возможность своевременно проводить превентивную патогенетическую коррекцию биохимических нарушений, обусловленных генетическими факторами, проявить повышенное внимание к проблеме компенсации углеводного обмена у лиц «группы наследственного риска» и тем самым улучшить прогноз заболевания [5].

С этой точки зрения научно-практический интерес представляет C677T полиморфизм гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), ассоциированный с повышением в плазме эндотелиотоксического вещества гомоцистеина (Нсу). Ген МТГФР локализован на 21 хромосоме и кодирует образование фермента 5,10-метилентетрагидрофо-

латредуктазы. Замена в молекуле ДНК цимитидина на тимидин приводит к замещению аланина на валин в кодируемой белковой молекуле и, как следствие, к продукции т.н. термолабильной формы менее активного фермента. В связи с этим у гомозигот (ТТ) при этом наблюдается снижение активности данного фермента до 30%, а у гетерозигот (СТ) – до 65% от обычного уровня. Наличие ТТ-генотипа ведет к закономерному повышению уровня эндотелиотоксичного вещества гомоцистеина (см. рисунок) примерно в 2 раза по сравнению с СС-субъектами. При этом уровень гомоцистеина у гетерозигот (СТ) не повышен [6].

Целым рядом исследований продемонстрирована связь С677Т полиморфизма, ассоциированного с гомоцистеинемией с венозными тромбозами, поражением периферических, церебральных и коронарных сосудов, инфарктом миокарда [7], а также нефро- и ретинопатией при сахарном диабете 2 типа [8].

Целью настоящего исследования являлось наблюдение в катамнезе детей и подростков с СД 1 типа для изучения частоты развития ДН в группах с различными аллельными вариантами С677Т полиморфизма гена МТГФР.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В ходе нашего исследования под наблюдением находилось 98 больных СД 1 типа (50 лиц мужского и 48 женского пола). Дети и подростки, включенные в исследование, являлись жителями Санкт-Петербурга и не были связаны узами родства. Возраст пациентов составлял от 11 до 17 лет ($13,2 \pm 2,2$). Длительность заболевания на момент проведения молекулярно-генетического обследования составляла от 1 до 8 лет ($5,1 \pm 2,5$). Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) составлял $7,9 \pm 0,8\%$.

ДНК обследуемых больных выделена фенол-хлороформным методом. С677Т полиморфизм гена МТГФР определяли путем ПЦР с последующим рестрикционным анализом. В 1999 г. нами была установлена связь С677Т полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) с ДН при СД 1 типа [8]. Исследования были проведены на базе Лаборатории молекулярной генетики СПбГПМА (научный руководитель – д.м.н., проф. Шварц Е.И.) [9]. Полученные результаты явились основой для настоящей работы.

Длительность катамnestического наблюдения за пациентами в условиях специализированного диабетологического центра составила 7 лет. В комплекс обязательных обследований включен тест на наличие микроальбуминурии (МАУ) с исполь-

зованием тест-полосок «Micral-test» (Boehringer Mannheim). Критерием диагностики начинающейся ДН служила микроальбуминурия (МАУ) в пределах 30-300 мг/сут (классификация С.Е. Mogensen и соавт., 1983). Обязательным условием для установления диагноза ДН являлся повторный положительный тест МАУ, проведение подтверждения в стадии компенсации или субкомпенсации углеводного обмена при отсутствии активного воспалительного процесса в мочевыделительной системе.

Статистическая обработка данных проведена с применением пакета статистики SPSS в версии 10.0. Использован тест Левена на гомогенность дисперсий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

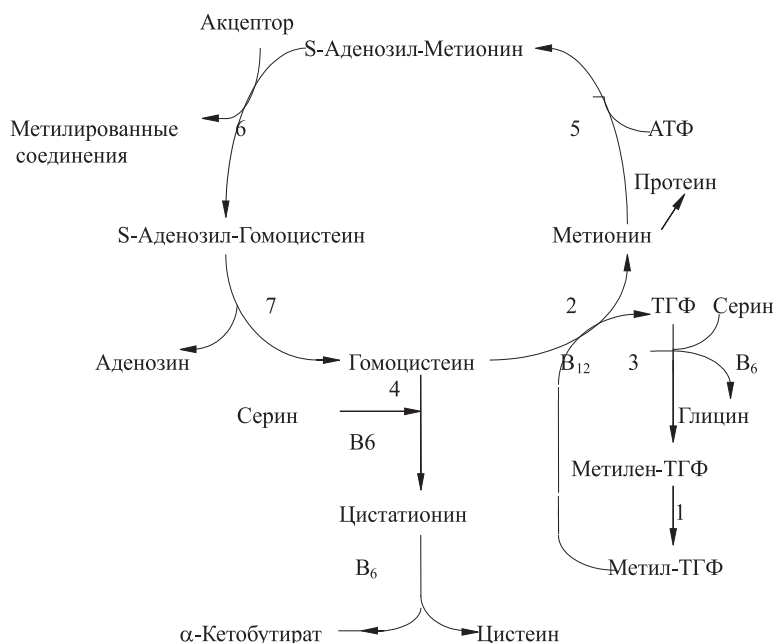
В результате катамnestического наблюдения детей и подростков с СД 1 типа с различными аллельными вариантами С677Т полиморфизма гена МТГФР. В начале исследования 98 пациентам было проведено генотипирование, по результатам которого больные были разделены на три группы – гомозиготные носители нормального аллеля – СС-генотип (36), гетерозиготы СТ-генотип (41) и гомозиготные носители полиморфного аллеля (ТТ) (21) соответственно. Больные с ТТ-генотипом представляли собой «группу наследственного риска» по развитию ДН.

На первом году наблюдения микроальбуминурия выявлена у 3 подростков (2 больных с ТТ и 1 с СС генотипом). В дальнейшем частота встречаемости в исследуемой группе увеличивалась с каждым годом наблюдения. Этот факт являлся ожидаемым, учитывая, что длительность гипергликемии безусловно представляет основной фактор развития сосудистых осложнений при СД, в частности, ДН. Однако распространенность нефропатии оказалась различной в группах с различными

Частота встречаемости диабетической нефропатии у больных с различными генотипами МТГФР (результаты 7-летнего катамнеза)

Генотип//наличие ДН	ДН+ (%n)	ДН- (%n)
СС (n)	4 (0,11)	32 (0,88)
СТ(n)	4 (0,09)	37 (0,90)
ТТ(n)	7 (0,30)	14 (0,70)

• $p < 0,05$ (Статистическая обработка данных проведена с применением пакета статистики SPSS в версии 10.0. Использован тест Левена на гомогенность дисперсий). МТГФР – метилентетрагидрофолатредуктаза, СС, СТ, ТТ – различные генотипы МТГФР. ДН(+) – пациенты с диабетической нефропатией; ДН(-) – пациенты без диабетической нефропатии; n – количество пациентов в группе; %n – относительное количество от числа пациентов с отдельным генотипом.



ТГФ – тетрагидрофолат,
 1 – метилтетрагидрофолат редуктаза,
 2 – метионинсинтаза,
 3 – серингидроксиметилтрансфераза,
 4 – цистотионин β-синтаза,
 5 – метионинаденозилтрансфераза,
 6 – S-аденозилметилтрансфераза,
 7 – S-аденозилгомоцистеингидролаза.

Пути метаболизма гомоцистеина.

аллельными вариантами С677Т полиморфизма гена МТГФР. Так, через 3 года наблюдения (микроальбуминурическая стадия) выявлена еще у 1 пациента с СС генотипом, составляя на тот момент (0,06) от общего числа больных с данным аллельным вариантом и 2-х пациентов с СТ генотипом – (0,07), соответственно. При этом, начинающаяся ДН диагностирована еще у 2-х пациентов из группы «наследственного риска», в целом составляя (0,30). Аналогичная тенденция в распространенности нефропатии в наблюдаемых группах сохранялась при последующем наблюдении [10]. Результаты 7-летнего катamnестического наблюдения пациентов с СД 1 типа представлены в таблице.

Как видно из представленных в таблице данных, выявлена достоверно более высокая частота ДН у лиц из группы «наследственного риска», по сравнению с больными, имеющими СС и СТ генотип ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования демонстрируют роль метаболических нарушений и длительности диабета как основных факторов риска развития ДН. Однако клинические проявления и быстрота прогрессирования далеко не всегда коррелируют с уровнем компенсации углеводного

обмена, длительностью и(или) проводимым лечением. У ряда больных диабетическое поражение почек развивается достаточно рано на фоне хорошей и удовлетворительной компенсации, у других пациентов почки остаются интактными после 40 лет плохо компенсированного диабета. Изучение на популяционном и семейном уровнях, несомненно, свидетельствует о наличии генетического компонента в этиопатогенезе ДН [4].

Основой молекулярно-генетического подхода к изучению любой патологии, в том числе и ДН, является представление об ассоциации определенных аллелей полиморфных генетических маркеров с предрасположенностью или устойчивостью к патологии. Если продукт экспрессии гена (например, фермент) может прямо или косвенно участвовать в развитии заболевания, то его (ген) принято считать «кандидатным». В связи с этим выбор таких генов осуществляется исходя из представлений о патогенезе заболевания. Известно, что общим «корнем» всех диабетических

ангиопатий и самым ранним их проявлением является изменение работы клеток эндотелия сосудов – эндотелиальная дисфункция. Исследования показали, что промежуточный продукт обмена аминокислоты метионина гомоцистеин в повышенной концентрации обладает эндотелиотоксическим эффектом [10] и является независимым фактором риска поражения сосудов различной локализации. Многочисленные исследования показали достоверно более высокую частоту встречаемости ТТ генотипа у больных сосудистой патологией, в том числе при ДН у больных с СД 1 и 2 типа [8, 9].

Основной целью нашего исследования являлось изучение целесообразности выявления ТТ генотипа МТГФР в клинической практике, как генетического фактора риска развития ДН у детей и подростков с СД. Наблюдение в динамике пациентов СД «группы риска» (ТТ генотип МТГФР) показало, что диабетическое поражение почек у таких пациентов развивалось чаще, чем в группе больных с другими генотипами (СС и СТ). В связи с этим, полученные результаты исследования показывают целесообразность молекулярно-генетического обследования детей и подростков с СД в дебюте основного заболевания для выявления лиц, имеющих наследственный риск развития нефропатии. Прогностическая значимость определения ТТ ге-

нотипа МТГФР обусловлена также возможностью фармакологической коррекции повышенной концентрации гомоцистеина. По данным исследований, применение фолиевой кислоты и ее производных, иногда в сочетании с витаминами В₆ и В₁₂, приводит к нормализации уровня гомоцистеина (см. рисунок) и, следовательно, нивелированию одного из значимых факторов развития сосудистой патологии [12].

Таким образом, наряду с основными факторами риска, такими, как метаболические нарушения, длительность СД, генетические факторы являются значимыми в развитии ДН. Использование методов молекулярно-генетического анализа, в частности определение ТТ генотипа МТГФР, у больных СД является одним из критериев при формировании группы риска по развитию нефропатии, а также показанием к разработке дополнительных к метаболическому контролю методов профилактики и лечения ДН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдение в динамике детей и подростков с СД 1 типа показало более высокую частоту развития ДН у лиц с ТТ генотипом гена МТГФР по сравнению с пациентами, имеющими СТ и СС генотипы. Различия достигли статистической достоверности ($p < 0,05$). Полученные данные показывают влияние гомозиготного носительства С677Т полиморфизма гена МТГФР (ТТ генотип) в формировании предрасположенности к ДН при СД 1 типа. Результаты исследования оправдывают целесообразность определения данного генетического маркера

в клинической практике у пациентов с СД 1 типа, как одного из критериев прогноза развития ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов ИИ, Кураева ТЛ, Петеркова ВА. Сахарный диабет у детей и подростков. ГЭОТАР Медиа, М., 2007; 96-99
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Диабетическая нефропатия*. Универсум Паблишинг, М., 2000; 80-98
3. Папаян АВ, Шуцкая ЖВ. Современные методы профилактики прогрессирования диабетической нефропатии в детском возрасте. *Рос вестн перинат и педиатр* 1998 (4) 34-37
4. Schena FP, Gesualdo L. Pathogenetic mechanisms of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 30-33
5. Шуцкая ЖВ. *Клинико-генетические особенности диабетической нефропатии при сахарном диабете 1 типа у детей*: Дисс. канд. мед. наук...СПб, 2000
6. Fodinger M, Wagner OF, Horl WH, Sunder-Plassmann G. Recent insights into molecular genetics of the homocystein metabolism. *Kidney Int* 2001; 59 (78): 238-242
7. Arruda VR, von Zuben PM, Chiapparini LC. The mutation Ala-Val in methylenetetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Tromb-Haemost* 1997; 77: 818-821
8. Neugebauer S, Baba T, Watanabe T. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in NIDDM patients. *Lancet* 1998; 352: 452
9. Schwartz EI, Shcherbak NS, Shutskeya ZV, Sheidina AM et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. *Molec Gen Metabol* 1999; 68: 375-78
10. Шуцкая ЖВ, Башнина ЕБ, Савенкова НД. 6-летний катамнез детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, имеющих ТТ генотип МТГФР. VI Российский конгресс по детской нефрологии (2007): 110
11. Wotherspoon F, Laight DV. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type diabetes mellitus. *Diabetes Vas Dis* 2003; 3: 334-340
12. Capepa A, Carrea A, Caridi G. Homocystein, folate, vitamin B12 levels and C677T MTHFR mutation in children with renal failure. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 114-118

Поступила в редакцию 17.12.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© А.М.Есаян, А.Ж.Карабаева, И.Г.Каюков, 2008
УДК 616.61-036.12-073.432.19]-08.254.1

А.М. Есаян, А.Ж. Карабаева, И.Г. Каюков

ПОКАЗАТЕЛИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ИХ ДИНАМИКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ТЕРАПИИ СПИРОНОЛАКТОНОМ

A.M. Essaian, A.Zh. Karabaeva, I.G. Kayukov

ECHOCARDIOGRAPHY INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND THEIR DYNAMICS UNDER THE INFLUENCE OF SPIRONOLACTONE THERAPY

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучить состояние миокарда у больных с ХБП III-V стадии и влияние на него терапии спиронолактоном. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 46 пациентов с ХБП III-IV ст. и 83 пациента с ХБП V ст. на программном гемодиализе (ГД), из которых 38 получали спиронолактон в течение 6 месяцев в дозе 25 мг/сут. Изучаемые параметры ЭхоКГ включали определение размеров левого желудочка (ЛЖ), массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле ASE, относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС). Проводилась индексация ММЛЖ к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Гипертрофию и ремоделирование ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более у женщин, увеличение ОТС расценивалось при значениях 0,45 и более. Тип ремоделирования определялся в соответствии с современными представлениями: нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показана динамика эхокардиографических параметров левого желудочка под влиянием терапии спиронолактоном в группе больных, принимавших (1 группа) и не принимавших спиронолактон (2 группа): левое предсердие (ЛП) 4,58±0,11 до терапии спиронолактоном и 4,4±0,11 после терапии спиронолактоном в 1 группе и 4,03±0,11 и 3,9±0,09 соответственно во второй группе; КДР 4,15±0,13 до терапии спиронолактоном и 3,94±0,17 после терапии спиронолактоном в 1 группе и 4,99±0,13 и 5,01±0,1 соответственно во второй группе; толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) 1,29±0,03 и 1,23±0,04 в 1 группе и 1,19±0,03 и 1,21±0,03 во второй группе; ММЛЖ 238,46±19,11 и 206,18±21,45 в 1 группе и 293,39±17,13 и 291,52±15,43 во второй группе, ИММЛЖ 132,2±10,81 и 113,32±11,75 в 1 группе и 173,57±10,47 и 176,94±10,06 во 2 группе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Терапия спиронолактоном в дозе 25 мг/сут у больных с анурией на гемодиализе обеспечивает достоверное снижение толщины задней стенки, массы и объема миокарда левого желудочка и размера левого предсердия.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка, альдостерон, спиронолактон, хронический гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the myocardium state in patients with CKD of the III-IV stages and the influence of spironolactone therapy. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 46 patients with CKD of the III-IV stages and 83 patients with V stage CKD treated by program hemodialysis (HD). Spironolactone was given to 38 of them during 6 months (25 mg/day). The parameters of EchoCG under study included determination of the left ventricle (LV) sizes, left ventricle myocardium mass (LVMM) by ASE formula, relative thickness of the left ventricle wall (RTW). Indexation of LVMM to the body surface area (ILVMM) was carried on. Hypertrophy and remodeling of LV was diagnosed at ILVMM 125 g/m² and more in men and 110 g/m² and more in women, increased RTW was estimated at values 0.45 and more. The remodeling type was determined according to current notions: normal geometry, concentric hypertrophy, eccentric hypertrophy and concentric remodeling. **RESULTS.** The dynamics of the left ventricle echographic parameters was shown under the influence of spironolactone in a group of patients taking spironolactone (1st group) and not taking spironolactone (2nd group): left atrium (LA) was 4.58±0.11 before spironolactone therapy and 4.4±0.11 after spironolactone therapy in the 1st group and 4.03±0.11 and 3.9±0.09 respectively in the 2nd group; FDS was 4.15±0.13 before spironolactone therapy and 3.94±0.17 after spironolactone therapy in the 1st group and 4.99±0.13 and 5.01±0.1 respectively in the 2nd group; TDWLV was 1.29±0.03 and 1.23±0.04 in the 1st group and 1.19±0.03 and 1.21±0.03 in the 2nd group; LVMM was 238.46±19.11 and 206.18±21.45 in the 1st group and 293.39±17.13 and 291.52±15.43 in the 2nd group, ILVMM was 132.2±10.81 and 113.32±11.75 in the 1st group and 173.57±10.47 and 176.94±10.06 in the 2nd group. **CONCLUSION.** Spironolactone therapy in dosage 25 mg/day in patients with anuria on hemodialysis results in a reliably decreased thickness of the posterior wall, mass and volume of the left ventricle myocardium and left atrium size.

Key words: chronic kidney disease, hypertrophy of the left ventricle, aldosterone, spironolactone, chronic hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные осложнения у больных с хронической болезнью почек (ХБП) выявляются

с высокой частотой и оказывают существенное влияние на прогноз. Как свидетельствуют данные Европейской ассоциации диализа и трансплантации,

Почечных реестров США [1] и Японии [2], Российского регистра хронической почечной недостаточности [3] сердечно-сосудистые осложнения – ведущая причина смертности среди пациентов с терминальной стадией заболеваний почек на почечной заместительной терапии, составляющая в структуре общей смертности у данной категории пациентов до 52%. В структуре общей летальности больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) инфаркты миокарда составляют 7–25%, внезапная сердечная смерть – 12–27%, застойная сердечная недостаточность – до 37%, тампонада сердца – 3–8% [4]. Важно отметить, что высокий риск кардиоваскулярных осложнений возникает уже на ранних стадиях снижения функции почек, с самым высоким риском смертности среди молодых пациентов, что обусловлено комплексным влиянием на миокард и сосуды гемодинамических, метаболических и эндокринных нарушений, сопровождающих почечную дисфункцию [5]. Основными факторами, определяющими повреждение почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП, считаются ангиотензин II и альдостерон. Если ранее считалось, что основная роль в этих процессах принадлежит ангиотензину II, то в последнее время эта точка зрения претерпела изменения. На сегодняшний день установлена важная роль альдостерона как самостоятельного медиатора кардиоваскулярных осложнений и доказано, что альдостерон может вызывать индукцию клеточного фиброза, гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов, апоптоз кардиомиоцитов [6, 7].

Основным структурным изменением сердца при ХБП в настоящее время признана гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Считалось, что ГЛЖ носит компенсаторный характер, являясь своего рода механизмом адаптации миокарда к условиям увеличенной пред- и постнагрузки. Однако данные Фремингемского исследования, показавшего значительное увеличение риска острого инфаркта миокарда, внезапной смерти и других сердечно-сосудистых осложнений у больных с ГЛЖ, полностью опровергли это положение [8]. Дальнейшие исследования выявили, что структурно-функциональные изменения миокарда при артериальной гипертензии (АГ) не всегда сопровождаются увеличением массы миокарда. Поэтому в настоящее время принят термин «ремоделирование», объединяющий процессы гипертрофии и дилатации левого желудочка, приводящие к изменениям геометрии и сферичности. Патологические последствия этого процесса включают развитие нарушений ритма сердца, ишемию миокарда, на-

рушение систолической и диастолической функции левого желудочка [8]. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что ГЛЖ является более сильным предиктором неблагоприятного прогноза, чем другие известные факторы риска. Показано, что у женщин ГЛЖ – более значимый фактор риска, чем у мужчин в отношении увеличения сердечно-сосудистой смертности [9]. Другими исследователями было установлено, что риск серьезных сердечно-сосудистых событий возрастает параллельно нарастанию массы левого желудочка (ЛЖ), даже при значениях последнего ниже обычно используемых пороговых [10].

Целью нашего исследования явилось изучение состояния миокарда у больных с ХБП III-V стадии и влияние на него терапии спиронолактоном.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 46 пациентов с ХБП III-IV ст. и 83 пациента с ХБП V ст. на программном гемодиализе (ГД), из которых 38 получали спиронолактон в течение 6 месяцев в дозе 25 мг/сут. Изучаемые параметры ЭхоКГ включали определение размеров ЛЖ, массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле ASE, относительной толщины стенки левого желудочка (ОТС). Проводилась индексация ММЛЖ к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Гипертрофию и ремоделирование ЛЖ диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более у женщин, увеличение ОТС расценивалось при значениях 0,45 и более. Тип ремоделирования определялся в соответствии с современными представлениями: нормальная геометрия, концентрическая гипертрофия, эксцентрическая гипертрофия и концентрическое ремоделирование.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$. Значимость различий между группами оценивалась с помощью t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные ЭхоКГ-параметров у пациентов с разными стадиями ХБП представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, толщина стенок ЛЖ и, соответственно, ММЛЖ и ИММЛЖ в обеих группах пациентов значительно превышает нормальные показатели. При сравнении больных с ХБП III-IV ст. и ХБП V ст. отмечено, что все параметры, за исключением ЗСЛЖ, ЛП и ОТС, достоверно различаются между группами.

Таблица 1
Показатели ЭхоКГ у больных с ХБП, $\bar{X} \pm m$

Показатель	ХБП III-IV ст. (n=46)	ХБП V ст. (n=83)	Достоверность различий, p
ЛП, см	4,61±0,09	4,32±0,08	p>0,05
КДР, см	4,97±0,98	4,56±0,1	p<0,001
ТЗСЛЖ, см	1,31±0,42	1,24±0,02	p>0,05
ТМЖП, см	1,43±0,55	1,25±0,02	p<0,001
ММЛЖ, г	347,89±21,12	262,47±13,06	p<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	179,35±10,2	166,2±15,2	p<0,001
ОТС	0,56±0,02	0,56±0,01	p>0,05

При определении типа ГЛЖ выявлено, что почти у всех пациентов (95,5%) имеется нарушенная геометрия ЛЖ и только у 4,5% – нормальная сферичность. Наибольший процент соответствует концентрической гипертрофии (50,6% обследованных), далее следует концентрическое ремоделирование (29,2%) и эксцентрическая гипертрофия (15,7%).

Далее больные с ХБП V ст. были рандомизированы на 2 группы относительно приема спиронолактона. В первую вошли пациенты, принимавшие спиронолактон, во вторую – не принимавшие. У пациентов 1-й группы динамику показателей ЭхоКГ удалось проследить у 21 больного, 2-й группы – у 23, данные представлены в табл. 2.

Как следует из данных табл. 2, у больных на фоне приема спиронолактона отмечено достоверное уменьшение ЛП, КДР, ТЗСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ.

Анализ состояния диастолической функции миокарда выявил нарушение ее по I типу у 33 больных и по II типу у 1 больного с ХБП III–IV ст., у 39 больных с ХБП V ст. по I типу и у 1 больного – по II типу. После приема спиронолактона у 14 пациентов на ГД, ранее имевших I тип диастолической дисфункции, отмечена нормализация диастолической функции.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что у пациентов с ХБП как с додиализными стадиями, так и на лечении ГД, размеры ЛЖ значительно превышают нормальные величины. Гипертрофия и ремоделирование миокарда у больных со снижением функции почек имеет многофакторную природу. Выделяют четыре группы причин, спо-

собствующих структурно-функциональной перестройке миокарда при ХПН. К первой относят факторы, вызывающие увеличение пред- и постнагрузки на миокард, такие как гипертензия, гиперволемия, анемия, сброс крови по артериовенозной фистуле [11, 12]. Ко второй – причины, обуславливающие уменьшение снабжения миокарда кислородом: атеросклероз, кальциноз коронарных артерий, дислиппротеидемия, уремический перикардит [13, 14]. К третьей – факторы, оказывающие ионотрофическое действие на сократительную способность миокарда при электролитных нарушениях: гиперкалиемия, гипермагниемия, метаболический ацидоз [13]. Четвертую группу составляют факторы, угнетающие метаболизм миокарда: уремические токсины (мочевина, креатинин, пурины, оксалаты, гуанидины, средние молекулы (паратгормон, β_2 -микроглобулин), низкомолекулярные вещества (гомоцистеин, гиппуровая кислота и др), катехоламины [13, 15]. Наряду с вышеуказанными причинами в формировании ГЛЖ принимает участие нарушение нейрогуморальных систем, в частности активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и вторичный гиперпаратиреоз вследствие нарушения форфорно-кальциевого обмена [6, 13].

Геометрическая модель ГЛЖ определяется сочетанным воздействием гемодинамических и нейрогуморальных факторов. В литературе нет единого мнения относительно распространенности типов геометрии. Ряд авторов считает, что распределение вариантов ремоделирования зависит от тяжести заболевания, при этом концентрическое ремоделирование и концентрическая ГЛЖ встречаются при более тяжелом течении [17–22]. Считается, что эти типы являются наиболее распространенными при эссенциальной гипертензии [23, 24]. Кроме того, в связи с тем, что концентрическое ремоделирование и концентрическая ГЛЖ характеризуются значительным нарушением диастоли-

Таблица 2
Динамика показателей ЭхоКГ у больных с ХБП V ст. при приеме спиронолактона, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Больные с ХБП V ст., принимавшие спиронолактон (n=21)		Больные с ХБП V ст., не принимавшие спиронолактон (n=23)	
	исходно	через 6 мес	исходно	через 6 мес
ЛП, см	4,58±0,11	4,4±0,11***	4,03±0,11	3,9±0,09
КДР, см	4,15±0,13	3,94±0,17**	4,99±0,13	5,01±0,1
ТЗСЛЖ, см	1,29±0,03	1,23±0,04*	1,19±0,03	1,21±0,03
ТМЖП, см	1,26±0,03	1,23±0,04	1,24±0,03	1,23±0,04
ММЛЖ, г	238,46±19,11	206,18±21,45**	293,39±17,13	291,51±15,43
ИММЛЖ, г/м ²	132,2±10,81	113,32±11,75**	173,57±10,47	176,94±10,06
ОТС	0,62±0,02	0,65±0,03	0,49±0,02	0,48±0,01

Примечание: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001- достоверность отличий относительно приема спиронолактона.

ческой функции, повышением миокардиального меридионального стресса, а также изменениями левого предсердия и правого желудочка, они относятся к прогностически наиболее неблагоприятным. В то же время другими авторами как наиболее распространенные рассматриваются эксцентрическая ГЛЖ и нормальная геометрия левого желудочка [25–27].

Несколько иначе обстоит дело у больных на ГД. По данным литературы, у этих пациентов наиболее распространены концентрическая (в 74% случаев) и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ (в 26%).

Концентрическая ГЛЖ развивается в результате перегрузки давлением (увеличение преднагрузки на миокард), при этом наблюдается увеличение толщины кардиомиоцитов, что ведет к уменьшению объема ЛЖ. В условиях перегрузки давлением (что наблюдается при АГ) этот вид ремоделирования обеспечивает высокое давление в ЛЖ, необходимое для преодоления повышенного сопротивления току крови. При этом происходит увеличение числа параллельно расположенных миофибрилл, а благодаря суммированию напряжения отдельных миофибрилл и достигается повышение давления в полости ЛЖ.

Перегрузка объемом (задержка жидкости, патрия, анемия, сброс по ав-фистуле) приводит к развитию эксцентрической гипертрофии (с увеличением постнагрузки на миокард), при этом наблюдается удлинение миоцитов и увеличение объема ЛЖ. В условиях перегрузки давлением ремоделирование направлено на создание большего ударного объема. Учитывая физиологическое ограничение, не позволяющее саркомеру значительно уменьшить свою длину, повышение ударного объема достигается за счет увеличения числа последовательно расположенных саркомеров, что в свою очередь приводит к увеличению объема полости ЛЖ. Растяжение вызывает большее напряжение стенок ЛЖ для обеспечения одного и того же давления в его полости. Поэтому возникает необходимость в утолщении стенок ЛЖ, таким образом перегрузка объемом ведет к дилатации полости и развитию эксцентрической гипертрофии [5, 16].

Важность определения геометрии ЛЖ состоит в том, что именно характер нарушения структуры миокарда оказывает значительное влияние на прогноз. Во Фремингемском исследовании был проанализирован прогноз больных с различными типами геометрии ЛЖ и выявлено, что концентрическая гипертрофия имеет худший прогноз в сравнении с эксцентрической, далее следует концентрическое ремоделирование, которое имеет также большее количество осложнений, чем нор-

мальная геометрия. Таким образом, определение ОТС и ИММЛЖ имеет значение в оценке прогноза [12].

Кроме значительного влияния на прогноз, геометрия ЛЖ является индикатором развития нарушений ритма: концентрическая гипертрофия и асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки сопряжены с риском развития желудочковых аритмий [28]. Также установлено, что ремоделирование левого желудочка увеличивает риск развития предсердных нарушений ритма, в частности продемонстрировано увеличение частоты фибрилляции предсердий в 1,45 раза при увеличении ММЛЖ на каждые 40 г/м² и на 28 % при утолщении стенки ЛЖ на каждые 4 мм [8].

Нарушение геометрии влечет за собой диастолическую, а впоследствии и систолическую дисфункцию ЛЖ. Хотя существует мнение, что развитие систолической и диастолической недостаточности представляет собой единый процесс [29]. Yu C.M. и соавт. [30] исследовали у 399 человек систолическую функцию с помощью тканевой доплерографии, при которой оценивалась пиковая скорость сокращения миокарда в 12 сегментах с вычислением среднего значения. Было установлено значимое снижение этого показателя у пациентов с фракцией выброса менее 50% и у лиц с признаками нарушения диастолической функции и нормальными значениями фракции выброса в сравнении со здоровыми лицами. Снижение средней пиковой скорости сокращения миокарда выявлено у 52% больных с диастолической сердечной недостаточностью и нормальной фракцией выброса.

У больных с почечной недостаточностью наиболее часто констатируют I тип (псевдонормальный) диастолической дисфункции, характеризующийся нарушением релаксации ЛЖ. Последнее приводит к тому, что после фазы ранней диастолы (пик E) в предсердии остается значительное количество остаточной крови, поэтому основной объем крови поступает в левый желудочек в фазу активной систолы предсердий (пик A). К нарушению релаксации ЛЖ чаще всего приводят артериальная гипертензия и ГЛЖ, при которой гипертрофированный миокард теряет способность расслабляться также быстро, как и нормальный. Однако у диализных больных нередко диастолическая дисфункция наблюдается без сопутствующей ГЛЖ, что является следствием гипергидратации. Кроме того, у этих больных на диастолическую функцию оказывают влияние возраст и качество диализа. II тип диастолической дисфункции (рестриктивный) свидетельствует о более значительном расстройстве функции ЛЖ и сопровождается зна-

чительным падением сократительной способности миокарда [16].

В нашем исследовании диастолическая дисфункция по I типу диагностирована у 71,7% больных с ХБП III-IV ст. и у 47% больных с ХБП V ст. В группе больных с ХБП V ст., не принимавших спиронолактон, при повторном обследовании через 6 мес. у 1 больного отмечен переход I типа диастолической дисфункции во II, а в группе больных, принимавших спиронолактон, наоборот – у одного пациента отмечен переход II типа в I.

С целью снижения и профилактики кардиоваскулярных осложнений при хронической сердечной недостаточности (ХСН) применяют различные группы антигипертензивных препаратов (антагонисты ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы АПФ, диуретики, бета-адреноблокаторы). Открытие патогенетической роли альдостерона в развитии фиброза сердца и сосудов способствовало изучению влияния антагонистов альдостероновых рецепторов на проявления сердечной недостаточности и профилактику сердечно-сосудистых осложнений. Значимым является рандомизированное плацебо-контролируемое исследование RALES Mortality Trial по оценке влияния низких доз спиронолактона на смертность больных с ХСН III-IV ФК и с фракцией выброса ЛЖ менее 35%, которые получали стандартную терапию, включавшую ингибиторы АПФ, петлевые диуретики и сердечные гликозиды. Исследование было досрочно приостановлено после того, как была обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой. Смертность от всех причин в группе больных, леченных спиронолактоном, была на 27% ниже, чем среди больных, получавших плацебо ($p=0,0001$). Смертность от сердечных причин снизилась на 31%, общее число госпитализаций – примерно на 17%, а госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН – примерно на 36%. Общее число случаев смерти и госпитализаций при добавлении спиронолактона уменьшилось примерно на 22% ($P<0,0002$).

По результатам нашего исследования после 6-месячного приема спиронолактона отмечено достоверное уменьшение задней стенки, массы и объема миокарда левого желудочка и размера левого предсердия. Толщина МЖП достоверно не изменилась, что связано, вероятно, с небольшим сроком наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ГЛЖ и варианты ремоделирования миокарда и сосудов при ХПН имеют

многофакторную природу. Несмотря на множество экспериментальных и клинических исследований, сведения о ремоделировании миокарда и типах геометрии ЛЖ у больных с сочетанной кардиоренальной патологией достаточно скудны, а данных, полученных в популяции жителей России, практически нет. Открытие патогенетической роли альдостерона в развитии фиброза сердца и сосудов способствовало изучению влияния антагонистов альдостероновых рецепторов на проявления сердечной недостаточности и профилактику сердечно-сосудистых осложнений. Однако необходимо отметить, что нет полной ясности в механизмах развития этих осложнений, в связи с чем они остаются предметом исследований и на сегодняшний день, а изучение механизмов развития и прогрессирования гипертрофии миокарда при ХПН остается актуальной проблемой современной нефрологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. US renal data system: USRDS 1999 annual data report National Institute of health, National Institute of diabetes and digestive and kidney disease. Bethesda, MD. 1999
2. Teraoka S, Toma H, Nihey H et al. Current status of renal replacement therapy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 151-164
3. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000 г. (Отчет по данным Российского регистра). *Нефрология и диализ* 2002; 3: 148-170
4. Багрий А.Э. Характеристика сердечно-сосудистых нарушений у больных с хронической почечной недостаточностью. *Врач дело* 1997; 3: 57-60
5. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16 (2): 85-94
6. Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 2001 Aug; 94(8): 378-83
7. Rocha R, Stier CTJ, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878
8. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913. MA
9. Liao Y, Cooper R, Mensah G et al. The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease, and ventricular dysfunction on survival among black adults. *JAMA* 1995; 273: 1592-1597
10. Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C et al. Continuous relation between left ventricular mass and risk in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 580-586
11. Stenvilken P, Wanner C, Metzger T et al. Inflammation and outcome in end-stage renal disease: impact of gender. *Kidney Int* 2002; 62: 1791-1798
12. Конради АО. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка. *Артериальная гипертензия* 2005; 2 (11)
13. Ringoir S. An update on uremic toxins. *Kidney Int* 1997; 52 (62): S2 – S4
14. Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Int* 1998; 32 (3): 142-156
15. Kitiukara C, Gonin J, Masy Z et al. Non-traditional

cardiovascular diseases risk factors in end-stage renal disease: oxidative stress and hyperhomocysteinemia. *Current Opinion in Nephrol Hypertens* 2000; 9(5): 477 – 487

16. Рыбакова МК, Коротченко НВ, Митьков ВВ, Шутов ЕВ. Доплерэхокардиография в исследовании центральной гемодинамики у диализных больных. Обзор литературы. *Ультразвуковая диагностика* 2000; 3: 112-120

17. Aristiralal D. Disparate structural effects on left and right ventricles by ACE-inhibitors and calcium antagonists in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1994; 73: 483-487

18. Doba N, Tomiyama H, Vashida H. Left ventricular hypertrophy in mild essential hypertension, its progression, prediction and treatment strategy. *Jap Heart J* 1996; 37: 417-430

19. Шляхто ЕВ, Конради АО, Захаров ДВ, Рудоманов ОГ. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. *Кардиология* 1999; 2: 49-55

20. Cunha DM, Cunha AB, Martins WA et al. Echocardiographic assessment of the different left ventricular geometric patterns in hypertensive patients. *Arg Bras Cardiol* 2001; 76(1): 15-28

21. Исаков АП, Выжимов ИА. Ремоделирование левого желудочка у больных артериальной гипертонией. *Клин медицина* 2006; 5: 38-41

22. Грачев АВ, Аляви АЛ, Ниязова ГУ, Мостовщиков СБ. Масса миокарда левого желудочка, его функциональное состояние и диастолическая функция сердца у больных артериальной гипертонией при различных типах геометрии левого желудочка сердца. *Кардиология* 2000; 3: 31-38

23. Шляхто ЕВ, Конради АО. Роль генетических факто-

ров в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. *Артериальная гипертензия* 2002; 3(4): 22-29

24. Kosmala W, Przenloska-Kosmala M, Zysko D, Halawa B. Relations between neurohormonal factors and left ventricular mass in patients with essential hypertension. *Eur Heart J* 1998; 19: Abstract: Suppl. 419

25. Yotova V, Katova T, Torbova S et al. The left ventricular geometric patterns in hypertensive patients identify the differences of depressed systolic function. *Eur Heart J* 1996; 17: Abstract: Suppl. 47

26. Лещинский ЛА, Мультановский БЛ, Пономарев СБ, Петров АГ. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца: клинко-эхокардиографические аспекты. *Клин медицина* 2003; 11: 42-46

27. Шипилова Т, Пшеничников И, Волож О и др. Определение массы миокарда левого желудочка и его геометрии по данным эхокардиографии в популяционном исследовании женщин Таллина. *Кардиология* 2002; 11: 52-56

28. Krumholz HM, Larson M, Levy D. Prognosis of left ventricular geometric patterns in Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 884-897

29. Штегман ОА, Терещенко ЮА. Систолическая и диастолическая дисфункции левого желудочка – самостоятельные типы сердечной недостаточности или две стороны одного процесса? *Кардиология* 2004; 2: 82-86

30. Yu C-M, Lin H, Yang H et al. Progression of systolic abnormalities in patients with «isolated» diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation* 2002; 105: 1195-1201

Поступила в редакцию 08.12.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© М.М.Волков, А.В.Смирнов, О.А.Дегтерева, Е.В.Шевякова, И.И.Трофименко, И.Ю.Панина, 2008
УДК 616.126.3-003.84+616.127]:616.61-036.12

*М.М. Волков, А.В. Смирнов, О.А. Дегтерева, Е.В. Шевякова,
И.И. Трофименко, И.Ю. Панина*

КАЛЬЦИНОЗ КЛАПАННОГО АППАРАТА СЕРДЦА И СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ В ДОДИАЛИЗНОМ ПЕРИОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

*M.M. Volkov, A.V. Smirnov, O.A. Degtereva, E.V. Shevyakova, I.I. Trofimenko,
U.Ya. Panina*

CARDIAC VALVULAR CALCIFICATION AND STATE OF THE MYOCARDIUM IN PATIENTS IN THE PREDIALYSIS PERIOD OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить характер связи между кальцинозом митрального (МК) и аортального (АК) клапанов сердца и состоянием миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 317 пациентов в додиализном периоде с ХБП 1-5 стадий, 46,1% мужчин и 53,9% женщин, среднего возраста $50,7 \pm 15,2$ лет с выполненной доплер-эхокардиографией. Пациенты с хроническим гломеруло-нефритом составляли 30,7%, с диабетической нефропатией 29,4%, с гипертонической болезнью 17,7%, с прочими заболеваниями – 22,0%. **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.** Кальциноз сердечных клапанов в обследованной группе выявлен у 22,1% пациентов: АК – у 6,3%, МК – 4,1% и обоих клапанов у 11,7%. При кальцинозе АК и МК чаще отмечался их стеноз ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно) и приклапанная регургитация 1-й и выше степени ($p = 0,002$ и $p = 0,053$). В группе пациентов с наличием кальциноза АК или МК были больше диаметр аорты ($p = 0,005$), левого ($p < 0,001$) и правого предсердий ($p < 0,001$), правого желудочка ($p = 0,007$), толщина стенок правого ($p < 0,001$) и левого желудочков ($p < 0,001$), больше диаметр и давление в легочной артерии ($p < 0,001$), более выражена диастолическая дисфункция по показателю E/A ($p < 0,001$), больше градиенты давления на МК ($p < 0,001$) и АК ($p < 0,001$) и потоки через МК ($p < 0,001$) и АК ($p < 0,001$). По данным многофакторного анализа с кальцинозом клапанов связаны следующие независимые факторы: диаметр предсердий ($p < 0,001$), максимальные градиенты давления на АК ($p < 0,001$), МК ($p < 0,001$), показатель E/A ($p < 0,001$), степень аортальной регургитации ($p = 0,004$), диаметр ЛА ($p = 0,041$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Кальциноз МК и АК независимо от других факторов приводит к стенозу и недостаточности клапанов, повышению максимальных градиентов и максимальных потоков на АК, МК, дилатации предсердий, ЛА, диастолической дисфункции.

Ключевые слова: кальциноз митрального и аортального клапанов, хроническая болезнь почек, додиализный период, доплер-эхокардиография, диастолическая дисфункция, дилатация предсердий, гипертрофия левого желудочка.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine the character of relationship between mitral valve (MV) calcification and aortal valve (AV) calcification and the state of myocardium in patients in the predialysis period of chronic kidney disease (CKD). **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 317 patients in the predialysis period with CKD of the I-V stages, 46.1% of men and 53.9% of women, mean age 50.7 ± 15.2 years with Doppler-echocardiography performed. Patients with chronic glomerulonephritis made up 30.7%, with diabetic nephropathy – 29.4%, with essential hypertension – 17.7%, with other diseases – 22.0%. **RESULTS.** Cardiac valvular calcification was revealed in 22.1% of the examined patients: AV – in 6.3%, MV – 4.1% and of both valves in 11.7%. In calcification of AV and MV their stenosis was noted more often ($p < 0.001$ and $p = 0.002$ respectively) as well as perivalvular regurgitation of the 1 degree and higher ($p = 0.002$ and $p = 0.053$). Patients with calcification of AV and MV had greater diameter of the aorta ($p = 0.005$), left ($p < 0.001$) and right atriums ($p < 0.001$), right ventricle ($p = 0.007$), thickness of walls of the right ($p < 0.001$) and left ($p < 0.001$) ventricles, greater diameter and pressure in the pulmonary artery ($p < 0.001$), more pronounced diastolic dysfunction by the E/A index ($p < 0.001$), higher pressure gradients on MV ($p < 0.001$) and AV ($p < 0.001$) and flows through MV ($p < 0.001$) and AV ($p < 0.001$). By the data of multifactor analysis the following independent factors are associated with valvular calcification: diameter of the atriums ($p < 0.001$), maximum gradient of pressure on AV ($p < 0.001$), MV ($p < 0.001$), the E/A index ($p < 0.001$), the aortal regurgitation degree ($p = 0.004$), LA diameter ($p = 0.041$). **CONCLUSION.** MV and AV calcification, irrespective of other factors, results in insufficiency of the valves, increased maximum gradients and maximum flows on AV and MV, dilatation of the atriums, LA, diastolic dysfunction.

Key words: calcification of the mitral and aortal valves, chronic kidney disease, predialysis period, Doppler-echocardiography, diastolic dysfunction, atrium dilatation, hypertrophy of the left ventricle

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые болезни являются основной причиной смерти больных с хронической болезнью почек (ХБП) [1–3]. Кальциноз клапанного аппарата сердца при ХБП встречается значительно чаще, чем в общей популяции [4], в более молодом возрасте и сочетается с более высокой заболеваемостью и смертностью пациентов, получающих гемодиализ (ГД) [5–9].

Связь между наличием и выраженностью кальциноза клапанов и состоянием внутрисердечной гемодинамики изучена у пациентов, получающих диализное лечение и в общей популяции. В.Ю. Шило с соавт. [10] сравнили группы пациентов с разной выраженностью кальциноза клапанов и обнаружили, что при выраженном кальцинозе были больше размеры левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия (ЛП), ниже фракция выброса (ФВ) ЛЖ, хуже диастолическая функция. Кальциноз митрального клапана (МК) у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, служил индексом снижения систолической функции ЛЖ, дилатации ЛЖ, ЛП и митральной регургитации [11]. Используя многофакторные методы исследования, J.E. Ventura с соавт. [12] обнаружили, что кальциноз аортального клапана (АК) являлся независимым от гипертензии, анемии и гипергидратации фактором развития ГЛЖ, что, по мнению авторов, обусловлено увеличением сопротивления выбросу крови и повышением пиковой скорости кровотока и градиента давления на АК.

При ретроспективном анализе более чем 24 000 доплер-эхокардиографических исследований, выполненных по клиническим показаниям в общей популяции с использованием многофакторных методов, показано, что кальцификация фиброзного кольца МК связана с такими независимыми факторами, как ГЛЖ, митральная и трикуспидальная регургитация, аортальный стеноз, увеличение ЛП, диастолическая дисфункция [13].

Таким образом, в немногочисленных работах обнаружена связь между кальцинозом клапанного аппарата и структурными изменениями сердца. Но следует отметить, что имеющиеся данные относятся к диализному этапу ХБП и общей популяции. Подробного исследования, выполненного на додиализном этапе, нами не обнаружено.

Цель исследования: определить характер связи между кальцинозом МК и АК сердца и состоянием миокарда у пациентов в додиализном периоде ХБП.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 317 пациентов, мужчин 46,1%, женщин 53,9%, в додиализном периоде ХБП, сред-

него возраста $50,7 \pm 15,2$ лет (14–84 года), не страдающих ревматизмом, инфекционным эндокардитом, кардиомиопатиями. Этиология ХБП представлена: хроническим гломерулонефритом – у 30,7% пациентов, хроническим пиелонефритом и тубулоинтерстициальными заболеваниями – у 3,2%, поликистозом почек – у 2,2%, диабетической нефропатией – у 29,4%, гипертонической болезнью – у 17,7%, ишемической болезнью почек – у 6,6%, системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитами – у 9,2%, прочими – у 0,9%. ИБС выявлена клинически и по данным суточного мониторингирования ЭКГ у 41,1% пациентов, сердечная недостаточность II и выше функционального класса по классификации NYHA – у 34,1 % пациентов. По скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определенной по формуле MDRD, 1-я стадия ХБП (СКФ 90 и выше мл/мин) обнаружена у 7,6% пациентов, 2-я стадия (СКФ – 60–89 мл/мин) – у 34,7%, 3-я стадия (СКФ 30–59 мл/мин) – у 31,5%, 4-я стадия (СКФ 15–29 мл/мин) – у 18,3%, 5-я стадия (СКФ 14 мл/мин и менее) – у 7,9%.

Уровни артериального давления оценивали по данным суточного мониторингирования, которое выполнено у 170 пациентов. У 101 пациента определили интактный паратгормон (ПТГ).

Всем пациентам была выполнена доплер-эхокардиография на ультразвуковом сканере Vivid 7Pro (GF) с определением диаметра аорты на уровне АК, размеров полостей ЛП и правого предсердия (ПП), толщины миокарда ЛЖ и правого желудочка (ПЖ), диаметра и давления в легочной артерии (ЛА), максимальных градиентов давления и максимальных скоростей кровотока на всех клапанах. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали по показателю ФВ методом Teihholtz, диастолическую функцию – по соотношению трансмитральных потоков в раннюю и позднюю диастолу (Е/А). Состояние клапанов определяли в В режиме (2D). Изменения АК и МК оценивали как норму, уплотнение, кальциноз клапанных структур (клапанного кольца или створок) без развития стеноза и с формированием стеноза, который диагностировали по уменьшению площади отверстия клапана и повышению на нем максимального градиента давления. Также определяли степень выраженности кальциноза клапанов (1–3-й степени). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.B. Devereux [14], индекс массы ММЛЖ (ИММЛЖ) – как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. У 167 пациентов определили толщину комплекса интима-медия сонных артерий (КИМ) с двух сторон на трех уровнях, учитывали средние значения этого показателя.

Данные доплер-эхокардиографии

Показатель	Средние значения ($\bar{X} \pm SD$)	Пределы колебаний
Диаметр аорты, мм	33,6 $\pm$ 4,3	25-49
ЛП, мм	46,7 $\pm$ 6,2	26-62
ПП продольный размер, мм	49,6 $\pm$ 6,8	32-76
Передняя стенка ПЖ, мм	3,9 $\pm$ 0,9	2,0-8,0
Диаметр ПЖ, мм	26,3 $\pm$ 4,0	16-50
Диаметр ЛЖ диаст., мм	48,1 $\pm$ 6,0	32-78
Межжелудочковая перегородка, мм	12,2 $\pm$ 2,9	6-24
ЛЖ, задняя стенка, мм	11,4 $\pm$ 2,3	6-20
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,48 $\pm$ 0,11	0,26-0,95
ИММЛЖ, г/м ²	117,9 $\pm$ 43,1	41,9-339,5
ЛА, диаметр, мм	24,2 $\pm$ 4,0	16-55
ЛА, давление, мм рт.ст	28,0 $\pm$ 12,8	15,4-100,0
Е/А	1,08 $\pm$ 0,42	0,34-3,11
МК, максимальный поток, см/сек	0,96 $\pm$ 0,21	0,38-2,29
МК, максимальный градиент давления, мм рт.ст	3,84 $\pm$ 1,95	0,57-21
АК, максимальный поток, см/сек	1,67 $\pm$ 0,52	0,59-4,64
АК, максимальный градиент давления, мм рт.ст	11,2 $\pm$ 7,5	1,9-84,9

Таблица 1 явлен у 19,6% пациентов с кальцинозом МК, а без кальциноза МК стеноз не развивался ($\chi^2=13,75$ $p=0,002$). При кальцификации МК митральная регургитация I и более степени имела тенденцию к более частому выявлению (54,0%) по сравнению с группой больных без кальциноза (39,3%: $\chi^2=3,73$ $p=0,053$). Аортальная регургитация I и выше степени при кальцинозе АК определялась у 21,1% пациентов, без кальциноза – у 6,2% ($\chi^2=13,75$ $p=0,002$).

Для определения связи между наличием кальцинации сердечных клапанов и состоянием

Средние значения основных показателей доплер-эхокардиографии показаны в табл. 1.

Статистические методы. Статистическую обработку материала выполняли с использованием программы Statistica v6. Применяли ранговые корреляции Спирмена, U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни для сравнения показателей в 2 группах, χ^2 -критерий Пирсона при сравнении частотных величин, множественный регрессионный анализ, дискриминантный анализ. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Кальциноз клапанов выявлен у 70 пациентов (22,1%), причем чаще обоих клапанов, чем каждого клапана в отдельности (оба клапана по сравнению с АК $\chi^2=5,8$; $p=0,016$; рис.1).

В обследованной группе пациентов стеноз АК обнаружен у 8,5%, МК – у 2,8% больных. Стеноз АК чаще определялся при наличии кальциноза этого клапана (у 50,0% пациентов), чем без кальциноза (1,2%; $\chi^2=119,4$; $p<0,001$). Стеноз МК был вы-

явлен у 19,6% пациентов с кальцинозом МК, а без кальциноза МК стеноз не развивался (табл. 2).

В группе пациентов с кальцинозом клапанов были больше диаметр аорты, размеры полостей обоих предсердий, диаметр ПЖ, толщина стенок обоих желудочков, легочной артерии, максимальная величина градиента давления на МК и АК, максимальная скорость кровотока через АК и МК, была хуже диастолическая функция, оцениваемая по показателю Е/А.

Следует отметить, что эти группы различались по многим важным, влияющим на состояние миокарда, показателям. У пациентов с кальцинозом был старше возраст ($p<0,001$), была больше толщина КИМ ($p<0,001$), отражающая выраженность атеросклероза, чаще встречался сахарный диабет ($p<0,001$), ИБС ($p<0,001$), сердечная недостаточность ($p<0,001$), было выше АД ($p<0,001$), ниже СКФ ($p=0,033$), отмечалась тенденция к более высоким значениям паратгормона ($p=0,089$).

Поэтому для определения независимого от этих факторов влияния кальциноза на состояние миокарда мы использовали многофакторные методы (множественный регрессионный анализ). На размеры ЛП негативно влияли ($R^2=0,28$; $F=37,1$; $p<0,001$): наличие кальциноза клапанов ($t=3,39$; $p<0,001$), высокий уровень систолического АД ($t=7,49$; $p<0,001$). Продольный размер ПП был больше ($R^2=0,21$; $F=18,1$; $p<0,001$): при кальцинозе клапанов ($t=3,97$; $p<0,001$), высоком систолическом АД ($t=5,49$; $p<0,001$), низкой СКФ ($t=3,18$; $p<0,002$). Максимальный градиент давления на МК был больше у пациентов ($R^2=0,27$; $F=23,6$; $p<0,001$): с кальцинозом клапанов ($t=4,96$; $p<0,001$), более высоким уровнем систолического АД ($t=3,63$; $p<0,001$),

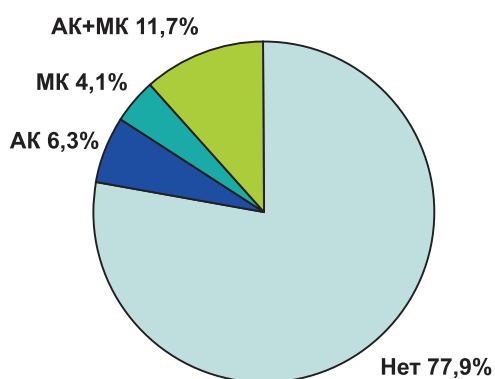


Рис.1. Частота кальциноза сердечных клапанов.

Показатели доплер-эхокардиографии в группах, различающихся по наличию кальциноза клапанов сердца (n=317)

Показатели	Кальциноз есть ($\bar{X} \pm SD$)	Кальциноза нет ($\bar{X} \pm SD$)	Z	p
Диаметр аорты, мм	34,8 $\pm$ 4,2	33,3 $\pm$ 4,3	2,84	0,005
ЛП, мм	45,4 $\pm$ 5,7	40,6 $\pm$ 6,0	5,96	<0,001
ПП, продольный размер, мм	54,0 $\pm$ 7,1	48,7 $\pm$ 6,3	5,20	<0,001
Передняя стенка ПЖ, мм	4,3 $\pm$ 0,8	3,8 $\pm$ 0,9	4,07	<0,001
Диаметр ПЖ, мм	27,3 $\pm$ 3,5	26,1 $\pm$ 4,1	2,70	0,007
Межжелудочковая перегородка, мм	13,9 $\pm$ 2,7	11,8 $\pm$ 2,8	5,61	<0,001
ЛЖ, задняя стенка, мм	12,8 $\pm$ 2,0	11,0 $\pm$ 2,3	5,76	<0,001
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,54 $\pm$ 0,10	0,46 $\pm$ 0,10	5,61	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	136,9 $\pm$ 45,8	110,9 $\pm$ 40,3	5,48	<0,001
ЛА, диаметр, мм	25,6 $\pm$ 3,06	23,8 $\pm$ 4,2	4,25	<0,001
ЛА, давление, мм рт.ст	34,4 $\pm$ 16,1	26,0 $\pm$ 10,8	5,11	<0,001
Е/А	0,84 $\pm$ 0,23	1,14 $\pm$ 0,44	5,10	<0,001
МК, максимальный поток, см/сек	1,09 $\pm$ 0,28	0,92 $\pm$ 0,17	5,28	<0,001
МК, максимальный градиент давления, мм рт.ст	5,07 $\pm$ 3,00	3,48 $\pm$ 1,33	5,20	<0,001
АК, максимальный поток, см/сек	2,03 $\pm$ 0,66	1,57 $\pm$ 0,43	6,70	<0,001
АК, максимальный градиент давления, мм рт.ст	17,6 $\pm$ 13,2	9,3 $\pm$ 2,8	6,98	<0,001

Таблица 2 показателем Е/А ($p < 0,001$), степенью аортальной регургитации ($p = 0,004$), диаметром ЛА ($p = 0,041$).

Проанализированы факторы, связанные с отдельно с кальцинозом МК и АК. По данным дискриминантного анализа, кальциноз АК (изолированный или в сочетании с кальцинозом МК) был связан с группой следующих показателей ($F = 19,2$;

низкими значениями гемоглобина ($t = 5,20$; $p < 0,001$). Максимальный градиент давления на АК оказался выше ($R^2 = 0,11$; $F = 46,8$; $p < 0,001$) при наличии кальциноза клапанов ($t = 6,84$; $p < 0,001$), а уровни АД и гемоглобина влияния не оказывали ($p > 0,1$). ИММЛЖ был выше ($R^2 = 0,28$; $F = 27,1$; $p < 0,001$): у пациентов с более высоким уровнем систолического АД ($t = 5,73$; $p < 0,001$), низкой СКФ ($t = 2,57$; $p < 0,011$), причем кальциноз клапанов независимо от предыдущих факторов на ИММЛЖ не влиял ($p > 0,1$). Показатель Е/А, отражающий диастолическую дисфункцию, оказался ниже ($R^2 = 0,14$; $F = 8,5$; $p < 0,001$): при наличии кальциноза клапанов ($t = 3,33$; $p = 0,001$), низком гемоглобине ($t = 3,18$; $p = 0,002$), низкой СКФ ($t = 4,21$; $p < 0,001$), а уровень АД в этой модели на Е/А не влиял ($p > 0,1$). Диаметр ЛА был больше ($R^2 = 0,17$; $F = 20,4$; $p < 0,001$): при кальцинозе клапанов ($t = 2,50$; $p = 0,013$) высоком систолическом АД ($t = 5,54$; $p < 0,001$). Таким образом, кальциноз клапанов оказывает неблагоприятное влияние на размеры предсердий, ЛА, максимальные градиенты давления на МК и АК, диастолическую функцию независимо от уровня гипертензии, анемии и СКФ. На гипертрофию ЛЖ независимого влияния клапанной кальцификации не выявлено.

Для определения наиболее значимой группы доплер-эхокардиографических показателей, связанных с кальцинозом клапанов, мы использовали многофакторные методы (дискриминантный анализ). Кальциноз аортального, митрального или обоих клапанов был связан с совокупностью следующих независимых факторов ($F = 17,3$; $p < 0,001$): диаметром ЛП ($p < 0,001$), максимальными градиентами давления на АК ($p < 0,001$), МК ($p < 0,001$),

$p < 0,001$): диаметром ЛП ($p = 0,002$), максимальными градиентами давления на АК ($p < 0,001$), МК ($p < 0,001$), величиной Е/А ($p < 0,001$), выраженностью аортальной регургитации ($p = 0,040$). Кальциноз МК (только этого клапана или в сочетании с АК), по данным дискриминантного анализа, ассоциировался со следующими независимыми показателями ($F = 30,0$; $p < 0,001$): диаметром ЛП ($p = 0,0012$), максимальным градиентом давления на МК ($p < 0,001$), значением Е/А ($p < 0,001$). Во всех этих моделях выявлена высокодостоверная независимая связь между клапанным кальцинозом и размером ПП при включении этого показателя в модели дискриминантного анализа вместо показателя диаметра ЛП ($p < 0,001$). Вместе с тем не выявлено независимой от вышеперечисленных факторов связи кальциноза клапанов с гипертрофией ЛЖ. Вероятно, это обусловлено тесной связью ИММЛЖ с другими показателями, в том числе входящими в многофакторные модели дискриминантного анализа: диаметром аорты ($R_s = 0,42$; $p < 0,001$), толщиной передней стенки ПЖ ($R_s = 0,37$; $p < 0,001$), диаметром ЛЖ ($R_s = 0,52$; $p < 0,001$), ФВ ($R_s = -0,23$; $p < 0,001$), размером ПП ($R_s = 0,42$; $p < 0,001$), ЛА ($R_s = 0,52$; $p < 0,001$), Е/А ($R_s = -0,38$; $p < 0,001$), максимальным градиентом давления на АК ($R_s = 0,26$; $p < 0,001$), выраженностью митральной ($R_s = 0,25$; $p < 0,001$) и аортальной регургитации ($R_s = 0,35$; $p < 0,001$).

Следует отметить, что показатели максимальных градиентов давления и максимальных потоков на МК и АК оказались очень тесно взаимосвязаны ($R_s = 0,98$; $p < 0,001$ и $R_s = 0,94$; $p < 0,001$ соответственно), поэтому показатели максимальных скоростей потоков на клапанах также сильно свя-

заны с наличием кальциноза, как и показатели максимальных градиентов давления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Кальциноз сердечных клапанов приводит к повышенной заболеваемости и смертности пациентов с ХБП, получающих диализное лечение [6–9]. Он чаще, чем в общей популяции встречается у пациентов в додиализном периоде ХБП [15] и еще чаще на заместительной почечной терапии [4,10,12,16,17,18].

По нашим данным, кальциноз клапанов на додиализном этапе ХБП был выявлен у 22,1% пациентов: изолированный кальциноз МК – у 4,1%, АК – у 6,3% и обоих клапанов у 11,7% пациентов. У этих пациентов чаще отмечалась приклапанная регургитация и стенозирование клапанов, что подтверждалось более высокими значениями максимального давления и максимальных потоков на клапанах.

Мы сравнили показатели в группах пациентов с кальцинозом и без кальциноза клапанов и обнаружили, что в первой группе были больше размеры обоих предсердий, ПЖ, значительнее гипертрофия ЛЖ и ПЖ, больше диаметр и давление в ЛА, более выражена диастолическая дисфункция ЛЖ по показателю Е/А, выше максимальные градиенты давления и максимальные потоки через МК и АК. При использовании многофакторных методов было выявлено, что кальциноз клапанов (МК, АК или обоих) был связан с совокупностью следующих независимых эхокардиографических показателей: размерами предсердий, ЛА, величиной максимальных градиентов давления на АК и МК, выраженностью диастолической дисфункции. Обнаруженная нами зависимость между кальцинозом клапанов и дилатацией левого предсердия, а также более выраженной диастолической дисфункцией соответствует данным ряда авторов [10,11,13]. Но мы в отличие от этих исследователей не нашли связи кальциноза с размерами и ФВ ЛЖ. При изучении факторов, связанных с кальцинозом АК, мы также как и J.E. Ventura и соавт. [12] обнаружили связь между кальцинозом АК и повышением максимальных градиентов давления и потоков на АК, что, очевидно, обусловлено формированием клапанного стеноза. При сравнении групп пациентов с кальцинозом и без кальциноза клапанов, мы так же как и другие исследователи [12,13], выявили более выраженную ГЛЖ при кальцинозе, связанную предположительно с более частым формированием стенозов и недостаточности клапанов. По нашим данным ИММЛЖ и толщина стенок ЛЖ значительно различались в группах с

кальцинозом и без кальциноза клапанов. Однако при дискриминантном анализе оказалось, что показатель ИММЛЖ не является независимым фактором, связанным с кальцинацией клапанного аппарата. Этот парадоксальный факт можно объяснить тем, что ИММЛЖ тесно коррелирует с другими значимыми показателями, входящими в многофакторную модель дискриминантного анализа.

С помощью многофакторных моделей мы обнаружили некоторые особенности показателей, ассоциированных с кальцинозом АК и МК в отдельности. Так, кальциноз АК был тесно связан с максимальным градиентом давления на АК (что подтверждается данными J.E. Ventura и соавт. [12]), кальциноз МК – соответственно на митральном. Эти изменения, вероятно, связаны со стенозированием кальцинированных клапанов. Аортальная регургитация оказалась более выраженной у пациентов с кальцинозом как АК, так и МК, в то время как наличие и выраженность митральной регургитации не были связаны с кальцинацией клапанов. Эти результаты, вероятно, обусловлены более частым стенозированием кальцинированных аортальных клапанов по сравнению с митральными.

Важно отметить, что больные с кальцинозом и без кальциноза клапанов различаются по многим показателям, способным оказывать существенное негативное влияние на состояние миокарда. По нашим данным и литературным источникам, кальциноз клапанов тесно связан с атеросклерозом и артериосклерозом. Поэтому определяется сильная связь кальциноза клапанов с ИБС [16,19,20], кальцификацией сосудов [21], повышенной жесткостью артериальной стенки [22], то есть с факторами, неблагоприятно влияющими на состояние миокарда. У пациентов в додиализном периоде ХБП и на ГД с кальцинированными клапанами был старше возраст [10,16,17,19,20], выше уровень артериального давления [16,19,20,23], больше выражен фосфорно-кальциевый дисбаланс [17,20,23,24,25,26], ниже скорость клубочковой фильтрации [19,27,28], чаще наблюдался гиперпаратиреоз [23,25,26,29], дефицит активной формы витамина D [29]. Витамин D оказывает ряд важных кардиопротективных эффектов. Доказано, что при его дефиците повышается активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [30, 31], что приводит к росту артериального давления у пациентов [32,33]. Противовоспалительный эффект активной формы витамина D – кальцитриола, имеет прямое отношение к развитию атеросклероза, кальцификации сосудов [34] и сердечных клапанов [29]. Благодаря антипролиферативному эффекту витамин D тормозит прогрессиру-

ние гипертрофии миокарда [35], улучшает сократительную способность миокарда и уменьшает выраженность сердечной недостаточности [36]. Не удивительно, что эти эффекты витамина D приводят к снижению заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов на ГД, получавших лечение кальцитриолом и его дериватами [37, 38]. Таким образом, поражение миокарда обусловлено не только изменениями гемодинамики за счет кальциноза клапанов, а также другими многочисленными факторами. Для того чтобы определить, оказывает ли кальциноз клапанов независимое от перечисленных факторов влияние на состояние миокарда, мы использовали множественный регрессионный анализ. Обнаружено, что кальцификация клапанов неблагоприятно влияет на состояние миокарда (размеры предсердий, ЛА, максимальные градиенты давления на клапанах, диастолическую функцию) независимо от уровня гипертензии, анемии, СКФ. Независимо от влияния кальциноза на ГЛЖ не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кальциноз МК и АК независимо от других факторов приводит к стенозу и недостаточности клапанов, повышению максимальных градиентов и максимальных потоков на АК, МК дилатации предсердий, ЛА, диастолической дисфункции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-1305
- Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int* 1995;47:186-192
- Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kid Dis* 1998; 32: 853-906
- Mazzaferro S., Coen G, Bandini S et al. Role of ageing, chronic renal failure and dialysis in the calcification of mitral annulus. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8(4):335-340
- Hutting J. Predictive value of mitral and aortic valve sclerosis for survival in end-stage renal disease on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 1993;64(1):63-68
- Kushiya F, Wada H, Sakakura M et al. Prognostic impact of aortic calcification index and ankle-arm blood pressure index in patients under hemodialysis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2005;11(2):161-169
- Baglin A, Hanslik T, Vaillant J et al. Severe valvular heart disease in patients on chronic dialysis. A five-year multicenter French survey. *Ann Med Interne Paris* 1997; 148(8):521-526
- Wang AY, Wang M, Woo J et al. Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):159-168
- Sharma R, Pellerin D, Gaze DC et al. Mitral annular calcification predicts mortality and coronary artery disease in end stage renal disease. *Atherosclerosis* 2007;191(2):348-354
- Шило ВЮ, Гендлин ГЕ, Перекокин ЮН и др. Кальциноз структур сердца у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска и показателями внутрисердечной гемодинамики. *Нефрология и диализ* 2003; 5(1) [приложение 1]:58-66
- Hutting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994;105(2):383-388
- Ventura JE, Tavella N, Romero C et al. Aortic valve calcification is an independent factor of left ventricular hypertrophy in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(10):1795-1801
- Movahed MR, Saito Y, Ahmadi-Kashani M, Ebrahimi R. Mitral annulus calcification is associated with valvular and cardiac structural abnormalities. *Ultrasound* 2007;5:14
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57(6):450-458
- Raj Dominic SC, Somiah S, Mani K et al. Valvular dysfunction in uraemia. *Indian J Med Res* 1996;103:98-102
- Volgina G, Tomilina N, Lebedev S et al. Cardiac valve calcification in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 [suppl 4]: iv 405
- Rufino M, Garcia S, Jimenez A et al. Heart valve calcification and calcium x phosphorus product in hemodialysis patients: analysis of optimum values for its prevention. *Kidney Int* 2003; 85 [Suppl]:S115-118
- Raggi P, Bommer J, Chertow GM. Valvular calcification in hemodialysis patients randomized to calcium-based phosphorus binders or sevelamer. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(1):134-141
- Волков ММ, Дегтерева ОА, Смирнов АВ и др. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2007;11(4):47-54.
- Волгина ГВ, Перепеченых ЮВ, Бикбов БТ. Кальцификация клапанов сердца у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2001; 3(1)
- Wang AY, Ho SS, Wang M et al. Cardiac valvular calcification as a marker of atherosclerosis and arterial calcification in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2005;165(3):327-332
- Перекокин ЮН, Шило ВЮ, Гендлин ГЕ и др. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики. *Нефрология и диализ* 2004; 6(1):62-69
- Ribeiro S, Ramos A, Brandao A et al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8): 2037-2040
- Wang AY, Woo J, Wang M et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(9):1927-1936
- Raas V, Jeren-Strujic B, Antos M, Horvatin-Godler S. Frequency of mitral annular calcification in patients on hemodialysis estimated by 2-dimensional echocardiography. *Acta Med Croatica* 1996;50(4-5):179-183
- Malergue MC, Urena P, Prieur P et al. Incidence and development of aortic stenosis in chronic hemodialysis. An ultrasonographic and biological study of 112 patients. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1997;90(12):1595-1601
- Ix JH, Shlipak MG, Katz R et al. Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2007; 50(3): 412-420
- Jesri A, Braitman LE, Pressman GS. Severe mitral annular calcification predicts chronic kidney disease. *Int J Cardiol* 2007 Jul 19; [Epub ahead of print]
- Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G et al. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated

with calcific aortic stenosis. *Circ J* 2008;72(2):245-250

30. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Ann Intern Med* 1986; 105(5): 649-654

31. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990;3(12 Pt 1):903-905

32. Kristal-Bohen E, Froom P, Harari G et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997;30:1289-1294

33. Lind L, Hanni A, Lithell H et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995;8(9):894-901

34. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997 16;96(6):1755-1760

35. Park CW, Oh YS, Shin YS et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999;33(1):73-81

36. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003 1;41(1):105-112

37. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1115-1125

38. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(1):179-84

Поступила в редакцию 11.12.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© С.В.Талалаев, А.В.Лепилов, В.П.Булгаков, Я.Ф.Зверев, В.В.Лампатов, Н.В.Лель, Ю.Г.Мотин, 2008
УДК 612.46:612.824]:66.062.59-092.4

С.В. Талалаев, А.В. Лепилов, В.П. Булгаков, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, Н.В. Лель, Ю.Г. Мотин

ОБРАТИМОСТЬ СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ КРЫС, ВЫЗВАННЫХ СУБХРОНИЧЕСКИМ ПРИЕМОМ ЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ

S.V. Talalaev, A.V. Lepilov, V.P. Bulgakov, Ya.F. Zverev, V.V. Lampatov, N.V. Lel, Yu.G. Motin

REVERSIBILITY OF STRUCTURAL CHANGES OF THE RATS KIDNEY MEDULLA CAUSED BY SUBCHRONIC INTAKE OF ETHYLENE GLYCOL

Кафедры гистологии, патологической анатомии и фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, отдел биотехнологии Биолого-почвенного института ДВО РАН, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось комплексное морфофункциональное изучение воздействия этиленгликоля на мозговое вещество почки, оценка обратимости вызываемых изменений и особенностей распределения кальциевых депозитов в условиях экспериментального нефролитиаза. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Эксперимент был поставлен на 20 самцах крыс Wistar массой 200-250 г. Все животные были разделены на 4 группы, по 5 крыс в каждой. Крысы 1-й группы получали в качестве питья чистую воду, 2-й группы – 1% раствор этиленгликоля в течение 21 сут., что индуцировало развитие экспериментального нефролитиаза. Животным 3-й группы, предварительно получавшим этиленгликоль на протяжении 21 суток, по окончании этого периода в течение 3-х недель через зонд вводили в желудок в 2%-й крахмальной взвеси препарат из культуры тканей Марены сердцелистной (*Rubia Cordifolia*) в дозе 75 мг/кг. Животные 4-й группы одновременно получали препарат Марены сердцелистной и 1%-й раствор этиленгликоля в течение 21 дня. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показана обратимость морфологической перестройки почки, вызванной субхроническим воздействием этиленгликоля, и протективное действие приема препарата из культуры тканей Марены сердцелистной. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Введение препарата из культуры тканей Марены сердцелистной приводит к обратимости морфологических изменений мозгового вещества почки, вызванных субхроническим приемом этиленгликоля.

Ключевые слова: почка, соли кальция, камнеобразование.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was a complex morpho-functional study of the action of ethylene glycol on the kidney medullary substance, estimation of reversibility of the resulting changes and specificities of the distribution of calcium deposits under conditions of experimental nephrolithiasis. **MATERIAL AND METHODS.** The experiment was carried out in 20 male Wistar rats, body mass 200-250 g. The animals were divided into 4 groups, 5 rats in each. Rats of the 1st group were given pure water, 2nd group – 1% of ethylene glycol during 21 days that induced the development of experimental nephrolithiasis. The 3rd group animals, previously given ethylene glycol during 21 days, after this period received 2% starch suspension with a preparation from tissue culture of *Rubia Cordifolia* in dosage 75 mg/kg during 3 weeks. The 4th group animals simultaneously received the preparation from *Rubia Cordifolia* and a 1% solution of ethylene glycol during 21 days. **RESULTS.** The work has shown reversibility of the morphological alterations in the kidney caused by subchronic effects of ethylene glycol, and protective action of the preparation from tissue culture of *Rubia Cordifolia*. **CONCLUSION.** Administration of the preparation from tissue culture of *Rubia Cordifolia* results in reversible morphological alterations to the medullary substance of the kidney caused by subchronic intake of ethylene glycol.

Key words: kidney, calcium salts, nephrolithiasis.

ВВЕДЕНИЕ

В экономически развитых странах мира до 10% населения страдают мочекаменной болезнью [1–4]. Одним из индукторов нефролитиаза является этиленгликоль, широко используемый в химическом производстве, (производство полиэфирных резин, волокон и пленок). Этиленгликоль содержится в различных антифризах, в том числе и автомобильных, противообледеняющих жидкостях, по-

верхностно-активных веществах, сурфактантах и эмульгаторах. Использование соединений этиленгликоля в качестве автомобильных охлаждающих жидкостей, определяет широкий спектр негативных воздействий на человеческий организм. Как показал ряд исследований, при отравлении этиленгликолем чаще всего поражаемым органом является почка. Токсические повреждения этого органа при субхроническом воздействии этиленглико-

ля обусловлены формированием кристаллов оксалата и других соединений кальция [5]. Взаимодействие последних с эпителием почечных канальцев играет значимую роль в патогенезе нефролитиаза.

Целью настоящей работы явилось комплексное морфофункциональное изучение воздействия этиленгликоля на мозговое вещество почки, оценка обратимости вызываемых изменений и особенностей распределения кальциевых депозитов в условиях экспериментального нефролитиаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперимент был поставлен на 20 самцах крыс Wistar массой 200–250 г. Все животные были разделены на 4 группы, по 5 крыс в каждой. Исследование проведено согласно правилам работы с лабораторными животными. Крысы 1-й группы получали в качестве питья чистую воду, мочекаменная болезнь не инициировалась, данная группа оставалась интактной и использовалась в качестве контрольной. Животные 2-й группы на фоне стандартной диеты получали в качестве питья 1%-й раствор этиленгликоля в течение 21 сут., что индуцировало развитие экспериментального нефролитиаза. Данная модель мочекаменной болезни является общепринятой и наиболее адекватно имитирует нефролитиаз человека [6–8]. Животным 3-й группы, предварительно получавшим этиленгликоль на протяжении 21 суток, по окончании этого периода в течение 3 недель через зонд вводили в желудок в 2%-й крахмальной взвеси препарат из культуры тканей Марены сердцелистной (*Rubia Cordifolia*) в дозе 75 мг/кг. Животные 4-й группы одновременно получали препарат Марены сердцелистной и 1%-й раствор этиленгликоля в течение 21 дня.

Для гистологического исследования животных декапитировали под легким эфирным наркозом по общепринятым методам. Материалом исследования послужила почка крысы. Орган фиксировали в 10% растворе формалина, обрабатывали по стандартной методике, заливали в парафин. Поперечные срезы через почечный сосочек толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Оценивали характер изменений коркового и мозгового вещества почки: состояние сосудистых клубочков,

капсулы почечного тельца, канальцев нефронов, собирательных трубок.

Гистохимическое исследование проводили на парафиновых и криостатных срезах толщиной 15–20 мкм. Для определения соединений кальция использовали методику Косса, основанную на превращении соединений кальция в соединения серебра, которые под действием света вновь восстанавливались в металлическое серебро. Оценивали характер отложения и распределения кальциевых депозитов, их средние размеры, особенности локализации в мозговом веществе почки и обратимость вызванных этиленгликолем изменений.

Морфометрические исследования проводили с использованием программных пакетов ImageJ 1.34 [9] и AxioVision 3.1. В каждом случае проводили 30 морфометрических измерений каждого показателя. Результаты работы представлены в виде значений $\bar{X}$ (средняя), m (ошибка средней), $p < 0,05$. Оценку межгрупповых различий проводили по критерию Холма-Сидака при нормальном распределении признака и равенстве дисперсий или по критерию Дана (SigmaStat 3.5 для Windows, Systat Software, Inc., США, 2006).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы (группа 1) наблюдали нормальную гистологическую картину строения коркового и мозгового вещества почки. Диаметр собирательных трубочек на вершине и по ходу почечного сосочка характеризовался однородностью, в среднем составлял $19,33 \pm 1,41$ мкм (таблица). Кальциевые депозиты у крыс интактной группы гистохимически не верифицированы.

У группы животных с экспериментально вызванным нефролитиазом (группа 2) в корковом веществе наблюдались деформация почечных телец, расширение капиллярных петель сосудистых клубочков, в отдельных случаях – локальное утолщение и деструкция наружного листка капсулы почечного тельца. Отмечены дистрофические изменения эпителия канальцев нефронов, в виде гидропической дистрофии, расширение канальцевой системы, слущенный эпителий и белковые депозиты в просвете канальцев.

Размеры просвета собирательных трубок и кальциевых депозитов, $\bar{X} \pm m$

Морфометрические показатели	Интактная группа	Экспериментальный нефролитиаз	Группа лечения	Группа профилактики
Средний размер просвета собирательных трубок, мкм	$19,33 \pm 1,41$	$40,93 \pm 2,1^*$	$33,41 \pm 2,21^*$	$17,04 \pm 0,52$
Средний размер кальциевых депозитов, мкм	-	$10,1 \pm 0,62$	$7,5 \pm 1,09$	$8,17 \pm 0,48$

Примечание: * - данные достоверно отличны от показателей контрольной группы, $p < 0,05$.

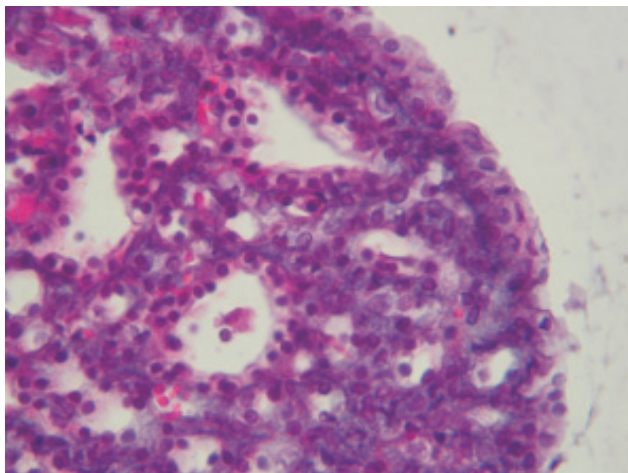


Рис. 1. Экспериментальный нефролитиаз. Гидропическая дистрофия эпителия, слущенные эпителиоциты и белковые депозиты в просвете собирательных трубок. Окраска гематоксилином и эозином. X400.

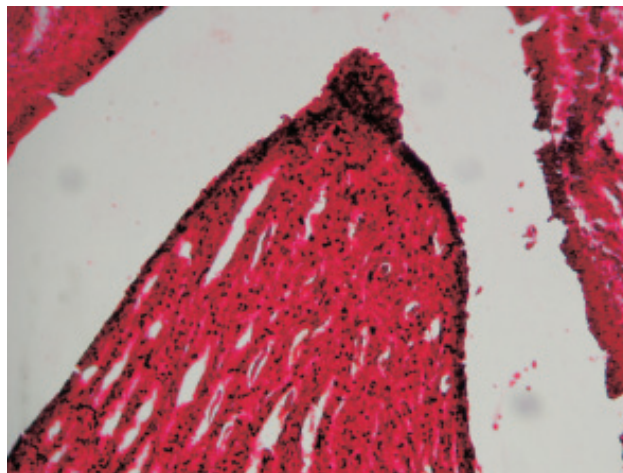


Рис. 4. Экспериментальный нефролитиаз. Кальциевые депозиты (черные) в интерстиции почечного сосочка, по поверхности эпителия, с преимущественной локализацией на вершине почечного сосочка. Слущенные эпителиоциты в просвете расширенных собирательных трубочек. Окраска по методу Косса. X200.

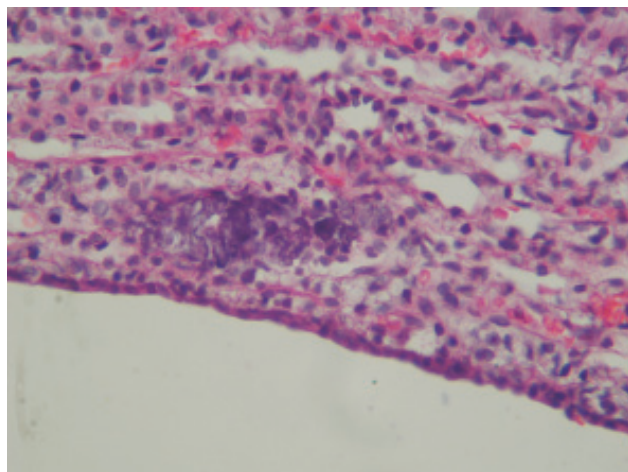


Рис. 2. Слущивание переходного эпителия с обнажением базального слоя. Лимфогистиоцитарная инфильтрация в прилежащих отделах интерстиция почки. Окраска гематоксилином и эозином. X200.

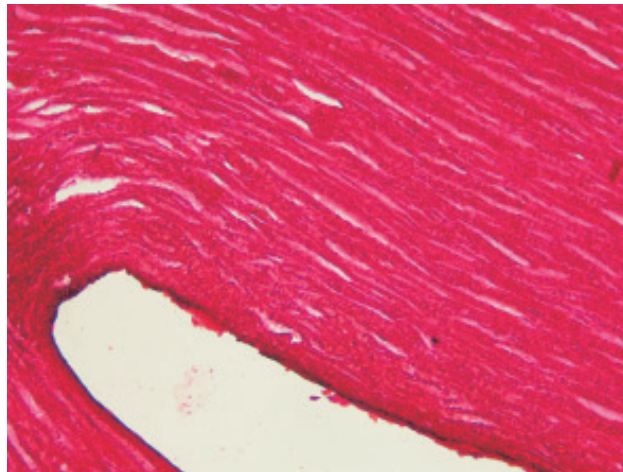


Рис. 5. Локализация кальциевых депозитов на поверхности эпителия почечной чашечки. Окраска по методу Косса. X200.

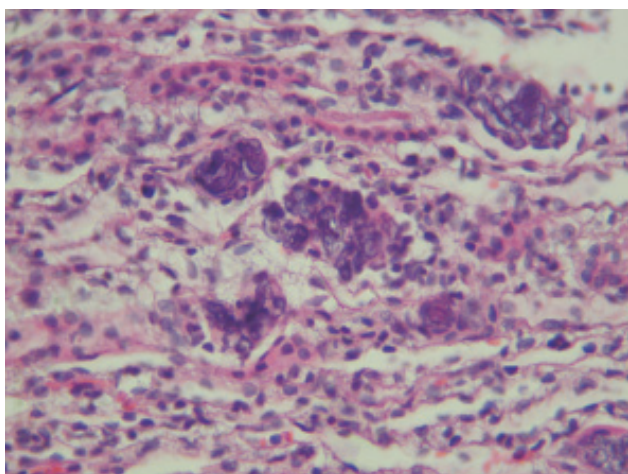


Рис. 3. Экспериментальный нефролитиаз. Очаговая лимфогистиоцитарная инфильтрация интерстиция почки. Окраска гематоксилином и эозином. X200.

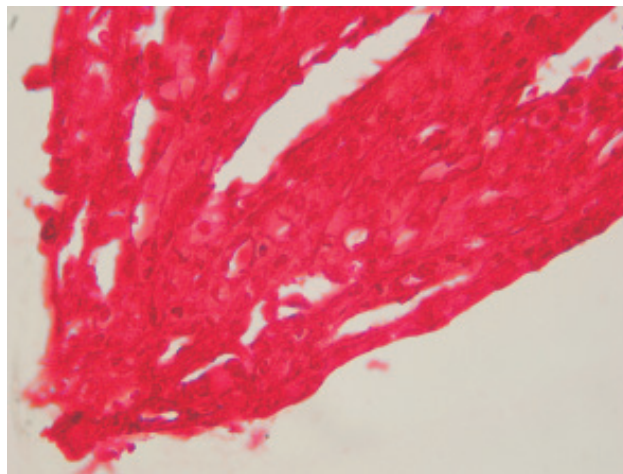


Рис. 6. Вершина почечного сосочка. Единичные интерстициально расположенные кальциевые депозиты. Окраска по методу Косса. X400.

В мозговом веществе в целом отмечали расширение системы собирательных трубочек (см. таблицу), причем наибольшего размера были собирательные трубки на вершине почечного сосочка (до 83,9 мкм). На светооптическом уровне были выявлены дистрофические изменения эпителия, его десквамация и белковые депозиты в просвете собирательных трубок (рис. 1), слущивание переходного эпителия почечного сосочка и лоханки, обнажение базального слоя эпителия (рис. 2). Характерной чертой являлась очаговая интерстициальная и субэпителиальная (под переходным эпителием) лимфогистиоцитарная инфильтрация паренхимы мозгового вещества почки (рис. 2, 3).

Гистохимически определяли значительное количество кальциевых депозитов (до 100 и более в поле зрения). Последние были неправильной округлой формы, часто с образованием «шипиков», боковых выростов. Кристаллы располагались в интерстиции коркового и мозгового вещества почки, с преимущественной локализацией в интерстиции почечного сосочка, на вершине сосочка по поверхности эпителия (рис. 4). В единичных случаях отмечено наличие соединений кальция в просвете собирательных трубок. Средний размер кальциевых депозитов составил $10,1 \pm 0,62$ мкм.

В случае приема препарата с 21-го дня (группа лечения, группа 3) обнаруживали дистрофические изменения эпителия собирательных трубок, слущивание эпителия с расположением эпителиоцитов в просвете собирательных трубок. На вершине почечного сосочка отмечали расширение их просвета (72,14 мкм). Переходный эпителий почечного сосочка уплощен, местами слущен с обнажением клеток базального слоя. Характерно выраженное снижение количества кальциевых депозитов (10–20 в поле зрения) в интерстиции мозгового вещества почки. Отмечена преимущественная локализация соединений кальция в области лоханки, в отдельных случаях наблюдался Са-позитивный материал на вершине сосочка, как в интерстиции, так и по поверхности эпителия (рис. 5). Такие единичные образования встречались и в просвете собирательных трубок. Средний размер кальциевых депозитов составил $7,5 \pm 1,09$ мкм.

В случае профилактического приема препарата из культуры тканей Марены сердцелистной с первого дня эксперимента (группа 4) отмечены умеренно выраженные дистрофические изменения почечного эпителия с единичными слущенными клетками в просвете собирательных трубок. Переходный эпителий начальных отделов мочевыводящих путей (чашечно-лоханочная система почки) сохранен. Отмечена однородность размеров

просвета собирательных трубочек почечного сосочка, средние значения составили $17,04 \pm 0,52$ мкм. При гистохимическом исследовании выявляли единичные (до 5 в поле зрения) кальций-позитивные образования на вершине и в интерстиции почечного сосочка (рис. 6). Средний размер кальциевых депозитов составил $8,17 \pm 0,48$ мкм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные морфологические изменения в группах исследования и варианты распределения кальциевых депозитов имели отличительные особенности в зависимости от сроков воздействия этиленгликоля на организм животного, а также схемы приема препарата из культуры тканей Марены сердцелистной.

Наблюдаемые при воздействии этиленгликоля изменения системы собирательных трубок почки в виде гидropической дистрофии и слущивания эпителия, выраженное расширение их просвета на вершине почечного сосочка, лимфогистиоцитарные инфильтраты свидетельствуют о наличии процессов нефролитиаза. Это подтверждается гистохимическим верифицированием большого количества соединений кальция с преимущественной локализацией в области вершины почечного сосочка. Данные факты соответствуют литературным данным, согласно которым агрегаты кристаллов кальция вначале фиксируются на апикальных мембранах поврежденных эпителиальных клеток, затем транспортируются в интерстиций и концентрируются в основном на поверхности почечного сосочка, где и происходит последующее формирование камней [10–12].

Обратимость вызванных этиленгликолем морфофункциональных изменений почки при приеме препарата из культуры тканей Марены сердцелистной иллюстрируется значительным снижением степени выраженности структурных изменений почки, уменьшением количества кальциевых депозитов более чем в 5 раз и их размеров у животных группы лечения (группа 3).

Показано протективное действие данного препарата на паренхиму почки при профилактическом, одновременном приеме препарата из культуры тканей Марены сердцелистной и этиленгликоля. В этих условиях отмечены минимальные среди экспериментальных групп морфологические изменения почки, которые характеризовались умеренно выраженными дистрофическими изменениями эпителия, однородным просветом собирательных трубок на протяжении внутренней и наружной зоны мозгового вещества почки, единичными кальциевыми депозитами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение препарата из культуры тканей Маре-ны сердцелистной приводит к обратимости морфологических изменений мозгового вещества почки, вызванных субхроническим приемом этиленгликоля. Профилактический прием данного препарата оказывает не только лечебный, но и протективный эффект на почку.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. Мочекаменная болезнь. СПб., 2000; 3-12
2. Coe FL, Evan A, Wocester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115(10): 2598-2608
3. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005; 39(6): 209-231
4. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007; 177: 31-38
5. Cruzan G, Corley RA, Hard DC et al. Subchronic toxicity

of ethylene glycol in Wistar and F-344 rats related to metabolism and clearance of metabolites. *Toxicol Sci* 2004; 81 (2): 502-511

6. Khan SR, Hacklett RL. Calcium oxalate urolithiasis in the rat: is it a model for human stone disease? A review of recent literature. *Scan Electron Microsc* 1985; Pt.2: 759-774

7. Khan SR. Animal models of kidney stone formation: an analysis. *World J Urol* 1997; 15(4): 236-243

8. Yamaguchi S, Wiessner JH, Hasegawa AT et al. Study of a rat model for calcium oxalate crystal formation without severe renal damage in selected conditions. *Int J Urol* 2005; 12 (3): 290-298

9. Abramoff MD, Magelhaes PJ, Ram SJ. Image processing with image. *J Biophotonics International* 2004;11(7): 36-42

10. Kumar S, Sigmon D, Miller T et al. A new model of nephrolithiasis involving tubular dysfunction/injury. *J Urol* 1991; 146(5): 1384-1389

11. Khan SR. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. *Scanning Microsc* 1995; 9(1): 89-100

12. Bushinsky DA. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 602-605

Поступила в редакцию 23.11.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, О.С.Талалаева, В.В.Лампатов, А.Ю.Жариков, С.В.Талалаев, Я.С.Булгакова, 2008
УДК 616.613-003.7:612.015.32]-092.4

*Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, О.С. Талалаева, В.В. Лампатов,
А.Ю. Жариков, С.В. Талалаев, Я.С. Булгакова*

О РОЛИ ПРОЦЕССОВ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

*Ya.F. Zverev, V.M. Bryukhanov, O.S. Talalaeva, V.V. Lampatov, A.Yu. Zharikov,
S.V. Talalaev, Ya.S. Bulgakova*

ON THE ROLE OF PROCESSES OF FREE RADICAL OXIDATION IN THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL NEPHROLITHIASIS

Кафедры фармакологии и гистологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение процесса свободно-радикального окисления в почках и крови крыс с экспериментальной мочекаменной болезнью. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Эксперименты проведены на самцах крыс Wistar, получавших в виде питья на протяжении 21 дня 1%-й раствор этиленгликоля. Гистохимически в почечных срезах определяли наличие кристаллов оксалата кальция. Биохимическими методами оценивали оксидантный (тиобарбитуратреактивные продукты, общая оксидантная активность) и антиоксидантный (каталаза, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, общая антиоксидантная активность) статусы почек и крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В ходе экспериментов в срезах почек всех крыс, потреблявших этиленгликоль, зафиксировали значительное количество Са-позитивных кристаллов, локализованных преимущественно на поверхности почечного сосочка. Развитие нефролитиаза сопровождалось мощной активацией свободно-радикального окисления как в почках, так и в крови животных. Одновременно выявлялось ослабление антиоксидантной защиты, обусловленное в основном угнетением активности глутатионпероксидазы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза у крыс происходит активация свободно-радикального окисления в почках и крови животных. Этот процесс сопровождается ослаблением активности глутатионпероксидазы, одного из основных антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: экспериментальный нефролитиаз, свободно-радикальное окисление.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the process of free-radical oxidation in the kidneys and blood of rats with experimental urolithiasis. **MATERIAL AND METHODS.** Experiments were carried out in male Wistar rats given 1% solution of ethylene glycol in drinking water during 21 days. The presence of calcium oxalate crystals in kidney slices was determined histochemically. Biochemical methods were used to assess the oxidant (thiobarbiturate reactive products, total oxidant activity) and antioxidant (catalase, superoxiddismutase, glutathione peroxidase, total antioxidant activity) status of the kidneys and blood. **RESULTS.** Considerable number of Ca-positive crystals localized mainly on the surface of the renal papilla was determined in kidney slices of all rats receiving ethylene glycol. Progression of nephrolithiasis was accompanied by intense activation of free-radical oxidation both in the kidneys and in blood. Abatement of antioxidant defense was simultaneously observed due to the inhibition of activity of glutathione peroxidase. **CONCLUSION.** Thus, activation of free-radical oxidation in the kidneys and blood of animals takes place under conditions of experimental oxalate nephrolithiasis in rats. This process is followed by weakened activity of glutathione peroxidase as one of the main antioxidant enzymes.

Key words: experimental nephrolithiasis, free-radical oxidation.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы предпринимаются интенсивные усилия, направленные на выяснение патогенеза мочекаменной болезни (МКБ), которой страдает до 10% населения развитых стран мира [1–4]. Несмотря на существенный прогресс в лечении, обусловленный широким внедрением методов удаления камней (операция, дробление, литолиз и их разновидности), позволяющих с успехом избавляться от образовавшихся почечных конкрементов, патофизиологические механизмы, обусловли-

вающие развитие нефролитиаза, выяснены не до конца, что чревато появлением возвратных камней, т.е. рецидивированием заболевания [5].

Сегодня рядом исследователей выдвинуто предположение о том, что ключевая роль в патогенезе наиболее распространенного оксалатного нефролитиаза принадлежит активным формам кислорода (АФК), генерируемым в почке в результате активации свободно-радикального окисления (СРО), возникающей в процессе взаимодействия кристаллов оксалата кальция с клетками эпителия

почечных канальцев. Причем прямые и косвенные подтверждения этого предположения получены как *in vitro* на клеточных культурах, имитирующих различные отделы нефрона, так и *in vivo* в экспериментах на животных и в ходе клинических наблюдений [6–14].

Целью настоящей работы явилась оценка оксидантного и антиоксидантного статуса крови и почек крыс в условиях развития экспериментального оксалатного нефролитиаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мочекаменную болезнь инициировали у самцов крыс Wistar массой 200–250 г, потреблявших на протяжении 3 недель в качестве питья 1%-й раствор этиленгликоля.

Активность процессов СРО оценивали по совокупности показателей оксидантного и антиоксидантного статуса.

Показатели оксидантного статуса определяли в гомогенате коркового вещества почек и в плазме крови. Суммарный показатель концентрации всех прооксидантов и свободно-радикальных метаболитов – общую оксидантную активность (ОАА) – оценивали по интенсивности окраски флуоресцентного комплекса, образующегося при взаимодействии продуктов перекисного окисления ТВИН-80 с тиобарбитуровой кислотой. Дополнительно определяли концентрацию в ткани малонового диальдегида (МДА) и других тиобарбитурат-реактивных продуктов окисления жирных кислот (ТБРП).

Активность антиоксидантной системы исследовали в гомогенате коркового вещества почек и в гемолизате эритроцитов. Для оценки антиоксидантного статуса клеток определяли показатели общей антиоксидантной активности (ОАА) и активности антиоксидантных ферментов: каталазы (КАТ), супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО). ОАА оценивали по степени ингибирования Fe^{2+} /аскорбат-индуцированного

окисления ТВИН-80 гомогенатом ткани (гемолизатом эритроцитов). Активность КАТ определяли по подавлению ферментом окисления молибдата натрия перекисью водорода. Активность СОД оценивали по содержанию в пробе нитроформазана, окрашенного продукта восстановления нитротетразолия супероксидантными радикалами. Маркером активности ГПО служило определение неокисленного глутатиона по цветной реакции с реактивом Эллмана.

Морфологическое исследование почек крыс производили с использованием светооптической микроскопии. В качестве фиксирующей жидкости использовали 10%-й раствор формалина. Для оценки изменений коркового и мозгового вещества почки срезы ткани толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. На срезах толщиной 10–15 мкм гистохимическим методом Косса определяли наличие соединений кальция. В результате фиксируются отложения кальция черного цвета, ядра – красные, остальные тканевые структуры – розовые. Увеличение $\times 100$, $\times 400$.

Данные, полученные у животных с экспериментальной мочекаменной болезнью, сравнивали с показателями интактных крыс.

Результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение активности процессов свободно-радикального окисления в физиологических условиях выявило ряд особенностей оксидантного и антиоксидантного статуса почек и крови. Как видно из таблицы, концентрация МДА и других тиобарбитуратреактивных продуктов перекисного окисления липидов в гомогенате коркового вещества почек в три раза превышала уровень ТБРП в плазме крови. Интересно, что при этом у интактных животных общая оксидантная активность почек достоверно не отличалась от соответствующего

Показатели свободно-радикального окисления у крыс с экспериментальной мочекаменной болезнью ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Почки		Кровь	
	интактные крысы	крысы с нефролитиазом	интактные крысы	крысы с нефролитиазом
ТБРП, мкМ	7,3 $\pm$ 0,40	12,9 $\pm$ 1,03*	2,6 $\pm$ 0,26	3,9 $\pm$ 0,42*
ОАА, %	54,3 $\pm$ 2,36	66,8 $\pm$ 1,67*	51,6 $\pm$ 3,69	73,4 $\pm$ 0,92*
КАТ, %	13,2 $\pm$ 0,66	15,5 $\pm$ 1,06	15,6 $\pm$ 0,69	22,0 $\pm$ 1,99*
СОД, %	19,6 $\pm$ 1,85	18,4 $\pm$ 1,90	24,8 $\pm$ 2,53	16,4 $\pm$ 1,99*
ГПО, %	45,2 $\pm$ 1,89	30,1 $\pm$ 1,85*	57,8 $\pm$ 2,04	32,3 $\pm$ 3,29*
ОАА, %	20,9 $\pm$ 2,69	18,2 $\pm$ 1,73	67,9 $\pm$ 0,90	60,1 $\pm$ 1,17*

Примечание: ТБРП – тиобарбитуратреактивные продукты, ОАА – общая оксидантная активность, КАТ – каталаза, СОД – супероксиддисмутаза, ГПО – глутатионпероксидаза, ОАА – общая антиоксидантная активность. Звездочками отмечены достоверные изменения в сравнении с показателями интактных животных.

показателя в крови. Вместе с тем, интегративный показатель антиоксидантной активности ОАА в нефроцитах, как следует из таблицы, был почти в три раза ниже, чем в крови. Различия активности ГПО в почках и в крови были выражены значительно меньше. Сравнение показателей КАТ и СОД нефроцитов и крови интактных животных не выявило существенных отличий в активности исследуемых антиоксидантных ферментов.

Длительное потребление этиленгликоля привело к развитию выраженной кристаллурии, подтверждается данными морфологического исследования. Если в почках интактных животных не выявлялось достоверных признаков наличия кальциевых депозитов, то при исследовании срезов почек всех крыс с МКБ была зафиксирована иная картина. В почках последних отмечено большое количество включений «кальций-позитивного материала» (до 100 и более в поле зрения) неправильной округлой формы, часто с «выпячиваниями» в интерстиций коркового и мозгового вещества почки, с преимущественной локализацией в интерстиции почечного сосочка, на его вершине по поверхности эпителия. В единичных случаях отмечено наличие «кальций-позитивного материала» в просвете собирательных трубок. Средний размер описанных включений составил $10,1 \pm 2,79$ мкм.

На фоне развившегося нефролитиаза были зарегистрированы признаки мощной активации свободно-радикального окисления как в почках, так и в крови животных. Оказалось, что накопление оксалатов в почечной ткани повышает общую оксидантную активность нефроцитов на 10%, а крови – на 20% по сравнению с показателями интактных крыс. При этом концентрация МДА и других тиобарбитуратреактивных продуктов перекисного окисления липидов в пораженных почках выросла в два раза (см. таблицу). Достоверный рост показателя ТБРП отмечался и в крови животных с МКБ.

Изменение антиоксидантного статуса почек в условиях экспериментальной мочекаменной болезни заключалось главным образом в подавлении активности глутатионпероксидазы. Согласно полученным результатам, представленным в таблице, показатель активности ГПО в почках животных, пораженных нефролитиазом, был на 33% ниже соответствующих значений у здоровых животных. При этом существенное уменьшение активности ГПО не отразилось на показателе общей антиоксидантной активности почек. Как видно из таблицы, активность КАТ и СОД в почках животных с экспериментальной мочекаменной болезнью также достоверно не отличалась от значений в органах интактных крыс.

В то же время, в крови крыс, потреблявших этиленгликоль, выявлялись более существенные изменения антиоксидантной активности. Как и в почках, наибольшие изменения коснулись глутатионпероксидазы. Активность этого фермента в крови животных с МКБ снижалась на 44%. Одновременно фиксировалось значительное (на 33%) угнетение активности сукцинатдегидрогеназы. Указанные изменения, по-видимому, обеспечили существенное снижение интегративного показателя общей антиоксидантной активности эритроцитов. Вместе с тем, в крови крыс с экспериментальной мочекаменной болезнью регистрировался достоверный рост активности каталазы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате потребления 1%-ного раствора этиленгликоля на протяжении 21 дня у всех крыс развился выраженный нефролитиаз. Использованная нами модель мочекаменной болезни является общепринятой и наиболее адекватно имитирует оксалатный нефролитиаз человека [15–19]. Попадая в организм животного, этиленгликоль быстро всасывается и метаболизируется в печени до гликолевой кислоты. Последняя окисляется до глиоксильной кислоты с последующим образованием щавелевой кислоты, соли которой и обеспечивают создание в почках гипероксалатурии, условия, необходимого для инициирования процесса нуклеации, агрегации и роста кристаллов оксалата кальция с последующим отложением соответствующих камней. Вначале агрегаты кристаллов фиксируются на апикальных мембранах поврежденных клеток почечного эпителия, затем транспортируются в интерстиций и концентрируются в основном на поверхности почечного сосочка, где и происходит последующее формирование камней [2, 18, 20–23].

Эксперименты на животных показали, что в физиологических условиях в почках и в крови здоровых животных соотношение оксидантного и антиоксидантного статусов несколько отличается. Если в нефроцитах преобладал уровень оксидантной активности, то в крови интактных крыс показатели антиоксидантного статуса относительно превосходили значения оксидантного.

Заметим, что содержание свободных радикалов и концентрация тиобарбитуратреактивных продуктов перекисной окисления липидов в почках интактных животных варьирует в широких пределах. Ранее нами было показано, что хотя ООА почек здоровых животных может превышать значения показателя в крови, а содержание ТБРП в нефроцитах не всегда достигает такого высокого уровня, как в настоящем исследовании [24]. И все же, несмотр-

ря на указанные колебания показателей оксидантного статуса, активность процессов СРО в почках несколько выше, чем в крови. Возможно, усиленное образование активных форм кислорода (АФК) обусловлено высоким уровнем метаболизма в почке. Не исключено, что рост показателей оксидантной активности здесь обеспечивают не только свободные радикалы, образующиеся в нефроцитах, но и прооксиданты, выводимые с мочой. Накоплению в почках свободных радикалов и их метаболитов может способствовать и более низкая антиоксидантная активность нефрона.

И действительно, показатель ОАА в почках интактных крыс был существенно ниже, чем в крови, что, по-видимому, в значительной степени определялось более низким уровнем активности глутатионпероксидазы, считающейся главным антиоксидантным ферментом почки. Активность каталазы и супероксиддисмутазы в почках и крови здоровых крыс существенно не различалась. Здесь уместно напомнить, что интегративный показатель общей антиоксидантной активности отражает уровень как ферментных, так и неферментных антиоксидантов в ткани. При этом антиоксидантные ферменты выполняют свою функцию внутри клеток, а низкомолекулярные жир- и водорастворимые антиоксиданты нейтрализуют свободные радикалы во внеклеточном секторе, так что более низкая ОАА в почках, кроме уменьшения активности ГПО, вполне может зависеть и от уровня неферментной антиоксидантной защиты.

Одним из наиболее впечатляющих результатов 3-недельного приема этиленгликоля, наряду с образованием и отложением кристаллов оксалата кальция, явилась параллельная активация свободно-радикального окисления. При этом образование АФК было индуцировано как в почках, так и в крови животных. Как видно из таблицы, это привело к резкому увеличению содержания тиобарбитурат-реактивных продуктов, особенно в почечной ткани (рост в 1,75 раза), а также общей оксидантной активности, наиболее выраженное в крови (рост на 42%). Большинство исследователей, занимающихся данной проблемой, полагают, что сверхнасыщение канальцевой мочи солями щавелевой кислоты (гипероксалурия) является необходимым условием образования и выпадения кристаллов, которые вступают в непосредственное взаимодействие с эпителием почечных канальцев. Это взаимодействие и является индуктором свободно-радикального окисления, что приводит к генерированию АФК и развитию в почке оксидативного стресса. Образовавшиеся свободные радикалы, в свою очередь, оказывают прямое воздействие на мембраны ка-

нальцевых клеток, вызывая их повреждение и инициируя процесс воспалительной инфильтрации. А поврежденные участки канальцев являются идеальным местом для прикрепления кристаллов оксалата с их последующим ростом и образованием агрегатов. Исследования, проведенные на клеточных культурах и моделях нефролитиаза у крыс, подтвердили, что кристаллурия ведет к развитию оксидативного стресса, который проявляется в виде накопления в почечных клетках, крови и моче тиобарбитуратреактивных продуктов, диеновых конъюгатов, супероксидного и гидроксильного радикалов, перекиси водорода, а также генерирующих их ферментов [6, 14, 25–29]. Параллельно в моче наряду с гипероксалурией выявляется увеличение экскреции маркерных ферментов, свидетельствующих о повреждении канальцевого эпителия и развитии апоптоза [7, 8, 11, 16, 19, 30–32].

Анализируя уровень антиоксидантной защиты, отметим, что основным эффектом, зафиксированным нами в условиях экспериментальной МКБ, явилось существенное подавление активности глутатионпероксидазы в крови и почках подопытных животных. Снижение активности ГПО – наиболее часто встречающееся изменение среди антиоксидантных ферментов при мочекаменной болезни. Этот эффект был зафиксирован как в эксперименте, так и в клинике [7, 8, 14, 27]. Как известно, глутатионпероксидаза является важным антиоксидантным ферментом, субстратом которого выступают самый реактивный вид кислорода – гидроксильный радикал, а также перекись водорода и различные гидроперекиси липидов. По всей вероятности, столь существенное снижение активности этого фермента в наших экспериментах связано с изменением редокс-баланса глутатиона (GSH), возникающим при МКБ. Общеизвестно, что GSH, небелковый компонент тиолдисульфидной системы, играет важную роль в регенерации неферментных антиоксидантов. Одновременно его восстановленная форма является компонентом, обеспечивающим нормальное функционирование ряда глутатионзависимых ферментов, в том числе и ГПО. Особое значение при этом имеет баланс окисленной и восстановленной форм GSH. Восстанавливая активность других неферментных антиоксидантов в условиях оксидативного стресса, глутатион переходит в окисленную форму, а возникающий дефицит восстановленного GSH, вероятнее всего, и является причиной снижения активности глутатионпероксидазы. И действительно, при мочекаменной болезни факт снижения содержания глутатиона и изменения его редокс-баланса в сторону преобладания окисленной формы зарегистрирован многими авторами [7, 8, 14, 27, 30, 33, 34].

Относительно других антиоксидантных ферментов не существует столь однозначного мнения. В наших экспериментах не выявлено существенных изменений активности каталазы и супероксиддисмутазы в почках крыс с нефролитиазом, а в крови на фоне снижения СОД активность КАТ даже достоверно возросла. Имеющиеся литературные сведения носят противоречивый характер. В одних экспериментах показано снижение активности СОД и КАТ [8, 27], в других – в начале болезни (7 день) обнаруживалось повышение, а в конце периода наблюдения (42-й день) – снижение этих показателей [26], в-третьих – активность каталазы варьировала от сниженной до повышенной в зависимости от использованного типа клеточных культур [7]. Так что не исключено, что активность этих антиоксидантных ферментов зависит от стадии заболевания и от отдела нефрона, где развивается патологический процесс, хотя последнее представляется нам весьма сомнительным.

В заключение отметим, что прямая связь, выявленная между развитием оксалатного нефролитиаза и активацией свободно-радикального окисления открывает новые многообещающие перспективы в лечении этой распространенной почечной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза у крыс происходит активация свободно-радикального окисления в почках и крови. Этот процесс сопровождается ослаблением активности глутатионпероксидазы, одного из основных антиоксидантных ферментов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. *Мочекаменная болезнь*. Питер, СПб., 2000; 3-12
2. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (10): 2598-2608
3. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005; 39 (6): 209-231
4. Matlaga BR, Coe FL, Evan AP, Lingeman JE. The role of Randall's plaques in the pathogenesis of calcium stones. *J Urol* 2007; 177: 31-38
5. Кадыров ЗА, Истратов ВГ, Сулейманов СИ. Некоторые вопросы этиологии и патогенеза мочекаменной болезни. *Урология* 2006; 5: 98-101
6. Thamilselvan S, Selvan R. Effect of vitamin E and mannitol on renal calcium oxalate retention in experimental nephrolithiasis. *Indian J Biochem Biophys* 1997; 34 (3): 319-323
7. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Cells of proximal and distal tubular origin respond differently to challenges of oxalate and calcium oxalate crystals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 [Suppl 14]: S452-S456
8. Thamilselvan S, Khan SR, Menon M. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res* 2003; 31 (1): 3-9
9. Huang HS, Chen CF, Chien CT, Chen J. Possible biphasic changes of free radicals in ethylene glycol-induced nephrolithiasis in rats. *BJU Int* 2000; 85 (9): 1143-1149
10. Huang HS, Ma MC, Chen J, Chen CF. Changes in renal hemodynamics and urodynamics in rats with chronic hyperoxaluria and after acute oxalate infusion: role of free radicals. *Neuronal Urodyn* 2003; 22 (2): 176-182
11. Huang HS, Ma MC, Chen CF, Chen J. Lipid peroxidation and its correlations with urinary levels of oxalate, citric acid, and osteopontin in patients with renal calcium oxalate stones. *Urology* 2003; 62 (6): 1123-1128
12. Aihara K, Byer KJ, Khan SR. Calcium phosphate-induced renal epithelial injury and stone formation: involvement of reactive oxygen species. *Kidney Int* 2003; 64 (4): 1283-1291
13. Sumitra K, Pragasam V, Sakthivel R et al. Beneficial effect of vitamin E supplementation on the biochemical and kinetic properties of Tamm-Horsfall glycoprotein in hypertensive and hyperoxaluric patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (7): 1407-1415
14. Tungsanga K, Sriboonlue P, Futrakul P et al. Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment. *Urol Res* 2005; 33 (1): 65-69
15. Khan SR, Hackett RL. Calcium oxalate urolithiasis in the rat: is it a model for human stone disease? A review of recent literature. *Scan Electron Microsc* 1985; Pt 2: 759-774
16. de Water R, Boeve ER, van Miert PP et al. Experimental nephrolithiasis in rats: the effect of ethylene glycol and vitamin D₃ on the induction of renal calcium oxalate crystals. *Scanning Microsc* 1996; 10 (2): 591-601
17. Khan SR. Animal models of kidney stone formation: an analysis. *World J Urol* 1997; 15 (4): 236-243
18. Green ML, Hatch M, Freel RW. Ethylene glycol induces hyperoxaluria without metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F536-F543
19. Yamaguchi S, Wiessner JH, Hasegawa AT et al. Study of a rat model for calcium oxalate crystal formation without severe renal damage in selected conditions. *Int J Urol* 2005; 12 (3): 290-298
20. Kumar S, Sigmon D, Miller T et al. A new model of nephrolithiasis involving tubular dysfunction/injury. *J Urol* 1991; 146 (5): 1384-1389
21. de Bruijn WC, Boeve ER, van Run PR et al. Etiology of calcium oxalate nephrolithiasis in rats. II. The role of the papilla in stone formation. *Scanning Microsc* 1995; 9 (1): 115-124
22. Khan SR. Experimental calcium oxalate nephrolithiasis and the formation of human urinary stones. *Scanning Microsc* 1995; 9 (1): 89-100
23. Bushinsky DA. Nephrolithiasis: site of the initial solid phase. *J Clin Invest* 2003; 111(5): 602-605
24. Рытикова ОС, Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Госсен ИЕ. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе неподдерживаемой ишемии почки в эксперименте. *Нефрология* 2004; 8 (4): 115-116
25. Muthukumar A, Selvan R. Renal injury mediated calcium oxalate nephrolithiasis: role of lipid peroxidation. *Ren Fail* 1997; 19 (3): 401-408
26. Huang HS, Ma MC, Chen J, Chen CF. Changes in the oxidant-antioxidant balance in the kidney of rats with nephrolithiasis induced by ethylene glycol. *J Urol* 2002; 167 (6): 2584-2593
27. Selvan R. Calcium oxalate stone disease: role of lipid peroxidation and antioxidants. *Urol Res* 2002; 30 (1): 35-47
28. Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98 (2): e55-e60
29. Khan SR. Hyperoxaluria-induced oxidative stress and antioxidants for renal protection. *Urol Res* 2005; 33 (5): 349-357
30. Rashed T, Menon M, Thamilselvan S. Molecular mechanism of oxalate-induced free radical production and glutathione redox imbalance in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Am J Nephrol* 2004; 24 (5): 557-568
31. Huang HS, Chen J, Chen CF, Ma MC. Vitamin E attenuates crystal formation in rat kidneys: roles of renal tubular cell death and crystallization inhibitors. *Kidney Int* 2006; 70 (4):

699-710

32. Veena CK, Josephine A, Preetha SP et al. Renal peroxidative changes mediated by oxalate: the protective role of fucoidan. *Life Sci* 2006; 79 (19): 1789-1795

33. Thamilsulvan S, Menon M. Vitamin E therapy prevents hyperoxaluria-induced calcium oxalate crystal deposition in the kidney by improving renal tissue antioxidant status. *BJU Int* 2005; 96 (1): 117-126

34. Meimaridou E, Lobos E, Hothersall JS. Renal oxidative vulnerability due to changes in mitochondrial-glutathione and energy homeostasis in a rat model of calcium oxalate urolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F731-F740

Поступила в редакцию 11.12.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© А.Ж.Карабаева, М.М.Парастаева, О.Н.Береснева, А.В. Смирнов, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, 2008
УДК 616.61-008.64-036.92+616.127-003.826]:615.254.1-092.4

*А.Ж. Карабаева, М.М. Парастаева, О.Н. Береснева, А.В. Смирнов,
А.М. Есаян, И.Г. Каюков*

ВЛИЯНИЕ СПИРОНОЛАКТОНА НА ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ГИПЕРТРОФИЮ МИОКАРДА У КРЫС WISTAR

*A.Zh. Karabaeva, M.M. Parastaeva, O.N. Beresneva, A.V. Smirnov,
A.M. Essaian, I.G. Kayukov*

THE INFLUENCE OF SPIRONOLACTONE ON THE COURSE OF EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE AND MYOCARDIUM HYPERTROPHY IN WISTAR RATS

Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Оценить влияние терапии спиронолактоном на течение экспериментальной хронической почечной недостаточности (ХПН) и гипертрофию миокарда у крыс. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследование выполнено на крысах линии Wistar с экспериментальной ХПН (модель 5/6 нефрэктомии). Первую группу составили животные, которые получали после нефрэктомии спиронолактон (0,2 мг/сут), вторую – животные с ХПН, не получавшие препарат, третью (контрольную) – ложнопериовариованные крысы. Перед забоем у всех животных измеряли среднее артериальное давление (АД), регистрировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), собирали суточную мочу. В сыворотке крови, взятой во время забоя, определяли содержание альдостерона, мочевины, креатинина, электролитов, общего белка. После забоя рассчитывали индекс гипертрофии миокарда. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В 1-й группе индекс гипертрофии миокарда достоверно не отличался от 3-й группы ($2,52 \pm 0,06$ и $2,35 \pm 0,09$ соответственно, $p > 0,05$), в то время как во 2-й группе ($2,8 \pm 0,11$) была получена достоверная разница относительно контроля ($p < 0,05$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Блокада рецепторов альдостерона спиронолактоном обеспечивает кардиопротективный эффект у крыс линии Wistar с 5/6 нефрэктомией.

Ключевые слова: альдостерон, спиронолактон, артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, экспериментальная хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to estimate the influence of spironolactone therapy on progression of experimental chronic renal failure (CRF) and myocardium hypertrophy in rats. **MATERIAL AND METHODS.** The investigation was performed in Wistar rats with experimental CRF (model of 5/6 nephrectomy). The first group of animals was given spironolactone (0.2 mg/day) after nephrectomy. The animal of the second group did not receive spironolactone. The third group (control) consisted of sham-operated rats. Mean arterial pressure and heart rate were measured, daily urine was collected. In the blood serum taken during killing the content of aldosterone, urea, creatinine, electrolytes and total protein were determined. **RESULTS.** The myocardium hypertrophy index in the first group did not reliably differ from the third group (2.52 ± 0.06 and 2.35 ± 0.09 respectively, $p > 0.05$), while in the second group (2.8 ± 0.11) a reliable difference was obtained relative to control ($p < 0.05$). **CONCLUSION.** Blockade of aldosterone receptors with spironolactone provides a cardioprotective effect in Wistar rats with 5/6 nephrectomy.

Key words: aldosterone, spironolactone, arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, experimental chronic renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Кардиоваскулярные нарушения часто выявляются у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [1, 2, 3], а сердечно-сосудистая смертность нефрологических больных в 10–20 раз превышает аналогичные показатели в общей популяции [4, 5].

Патологические процессы в миокарде при ХБП включают развитие гипертрофии, интерстициального миокардиального фиброза, изменение артери-

ол и капиллярного ложа [6, 7]. Перечисленные структурные отклонения способствуют уменьшению перфузии миокарда [8], изменению метаболизма в кардиомиоцитах: перераспределению кальция внутри клеток [9], нарушению адренергического ответа [10], окислительных процессов [11] и энергодифициту [12], приводя со временем к систолической и диастолической дисфункции. К началу почечной заместительной терапии более поло-

вины пациентов с ХБП имеет признаки сердечно-сосудистой патологии, обусловленной действием совокупности таких факторов, как гипертензия, анемия, гиперлипидемия, атеросклероз, уремические токсины, средние молекулы, вторичный гиперпаратиреоз, обусловленный нарушениями фосфорно-кальциевого гомеостаза [6, 8, 12]. В прогрессировании ХБП и развитии кардиоваскулярных изменений существенную роль играет также ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). При этом основными факторами, определяющими повреждение почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП, считают ангиотензин II и альдостерон [13]. Установлено, что повышение концентраций альдостерона и ангиотензина II тормозит выработку ренина. Однако значению альдостерона в качестве независимого фактора развития кардиоваскулярных и почечных повреждений внимание стали уделять сравнительно недавно [14].

Свое специфическое действие гормон оказывает через минералкортикоидные рецепторы (МР), расположенные в клетках эпителия (эпителиальные клетки дистального отдела нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез), осуществляющих транспорт Na^+ . В настоящее время, кроме классических эпителиальных идентифицированы и неэпителиальные МР, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках (ГМК) сосудов, почках и центральной нервной системе. Обнаружен локальный синтез альдостерона в ГМК сосудов и миокарде [15, 16, 17]. Полагают, что именно с воздействием на неэпителиальные МР и связан патологический эффект гормона на сердечно-сосудистую систему [18]. Получены доказательства его влияния на процесс ремоделирования и формирования коллагена в органах, на изменение эндотелиальной функции, прогрессирование почечных и кардиоваскулярных поражений [19, 20, 21, 22].

С целью коррекции нарушений сердечно-сосудистой системы пациентам с хронической сердечной недостаточностью назначают блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон [23]. Проведены исследования применения спиронолактона у пациентов на хроническом гемодиализе. Показано, что малые дозы препарата, не оказывая значительного влияния на уровень калия, способствуют блокированию неблагоприятных эффектов альдостерона в неэпителиальных тканях [24]. Однако исследования эти немногочисленны и выполнены лишь на нескольких пациентах.

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение влияния блокатора рецепторов

альдостерона спиронолактона на течение уремии и состояние сердечно-сосудистой системы у крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 47 взрослых самцах крыс (масса 180–200 г) Wistar (питомник Рапполово). С целью создания почечной недостаточности животных подвергли хирургическому вмешательству – резекции 5/6 почечной ткани. Операции проводили в два этапа с интервалом в 1 неделю. В качестве наркоза применяли тиопентал натрия (50 мг/кг). Для доступа к почкам использовали заднепоясничный разрез. На первом этапе выполняли резекцию 2/3 массы левой почки по методике С. Harris [25]. Второй этап заключался в удалении всей правой почки. С целью сохранения надпочечников перед резекцией почки декапсулировали. Операционный гемостаз осуществляли с помощью медицинской гемостатической губки и временного пережатия почечной артерии мягким зажимом, время ишемии почки составляло 3–5 минут.

На следующий день после второго этапа операции крысы в соответствии с целью исследования были разделены на экспериментальные группы. Животные первой группы с питьевой водой получали блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон (Gedeon Richter, Венгрия) в дозе 0,2 мг/сут. С целью предупреждения гиперкалиемии крысам давали фуросемид (Aventis Pharma Ltd, Индия) в дозе 0,25 мг/сут. Вторую группу составили животные с экспериментальной ХПН, не получавшие спиронолактон. Контролем являлись ложнооперированные крысы (третья группа). Наблюдение за животными проводили 10 недель после второго этапа нефрэктомии, что соответствовало примерно 7 годам жизни человека (продолжительность жизни крысы – около 2,5–3 лет).

Перед забоем у всех крыс измеряли среднее системное артериальное давление (АД) манжеточным методом, подсчитывали частоту сердечных сокращений (ЧСС). Электрограмму и кривую давления в окклюзионной манжете регистрировали на самописце Н-338-2П при скорости протяжки ленты 10 мм/с. Уровень АД соответствовал величине давления в манжете в момент прекращения пульсовых колебаний. Для каждого животного выполняли 4–5 измерений.

За сутки до окончания срока наблюдения крыс помещали в индивидуальные метаболические камеры для сбора мочи. Забор крови осуществляли в момент забоя животных. В плазме крови опре-

Таблица 1

**Биохимические показатели сыворотки крови
крыс с экспериментальной уреимией
и ложнооперированных крыс, $\bar{X} \pm m$**

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	Контроль (n=17)
Альдостерон, пг/мл	281,67±39,02*	207,55±32,86	145,42±17,41
Калий, ммоль/л	7,91±0,3*	7,73±0,2*	4,51±0,22
Натрий, ммоль/л	149,5±1,5	152,3±1,5	149±1,6
Мочевина, ммоль/л	18,6±2,5**	18,7±0,9**	6,1±0,2
Креатинин, ммоль/л	0,07±0,003**	0,07±0,003**	0,04±0,002
Общий белок, г/л	62,9±1,2	62,8±1,8	63,6±1,9

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,05$ относительно группы контроля.

Таблица 2

**Биохимические показатели мочи крыс
с экспериментальной уреимией
и ложнооперированных крыс, $\bar{X} \pm m$**

Показатель	1 группа (n=15)	2 группа (n=15)	Контроль (n=17)
Калий, ммоль/24 ч	2,02±0,15**	2,1±0,21*	0,92±0,08
Натрий, ммоль/24 ч	0,16±0,03	0,24±0,07	0,26±0,07
Мочевина, ммоль/24 ч	5,66±0,9	6,54±0,45	4,4±0,62
Креатинин, моль/24 ч	0,08±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01
Протеинурия, ммоль/24 ч	0,04±0,01***	0,07±0,02*	0,01±0,001
Суточный диурез, мл	13,56±1,78***	12,16±1,26***	3,79±0,36

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,01$ относительно группы контроля.

деляли концентрацию альдостерона (КАП) – иммуноферментным методом, в сыворотке крови и моче измеряли концентрации мочевины, креатинина, калия, натрия, общего белка. При оценке показателей мочи учитывали объем суточного диуреза каждой крысы. Степень гипертрофии миокарда левого желудочка оценивали по индексу гипертрофии, определяемому как отношение массы левого желудочка к массе тела животного [26, 27].

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Различия признавали достоверными при $p < 0,05$. Значимость различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные биохимических показателей сыворотки крови и КАП у крыс с экспериментальной уреимией и крыс контрольной группы представлены в табл. 1.

Из результатов, приведенных в таблице, следует, что у животных 1-й и 2-й групп в сравнении с контрольной группой отмечены достоверно большие показатели мочевины, креатинина, калия. Кроме того, во всех опытных группах КАП превышает уровень контрольной группы. Однако в группе крыс, получавших после нефрэктомии спиронолактон, в сравнении с контрольными животными отмечена достоверно большая КАП.

В ходе эксперимента у животных также была

измерена суточная экскреция электролитов, азотистых метаболитов и белка. Данные приведены в табл. 2. Из результатов, представленных в таблице, следует, что в опытных группах отмечена достоверно большая суточная экскреция калия и белка с мочой в сравнении с контрольной группой. Однако в группе 1 протеинурия была выражена в меньшей степени, чем в группе 2. Кроме того, у всех животных с нефрэктомией отмечен достоверно более высокий суточный диурез по сравнению с контрольными крысами. Значимого различия по этому показателю между группами 1 и 2 не выявлено.

В данной работе также оценивали влияние терапии спиронолактоном на массу миокарда крыс с экспериментальной ХПН. В качестве показателя использовали индекс гипертрофии миокарда левого желудочка (МЛЖ). Выяснилось, что в группе

животных, принимавших спиронолактон, индекс гипертрофии МЛЖ достоверно не отличается от соответствующего индекса в контрольной группе. В то же время у крыс с уреимией, не получавших блокатор альдостероновых рецепторов, отмечено достоверное увеличение массы миокарда через 10 недель после нефрэктомии. Результаты приведены на рисунке.

Результаты измерения среднего АД и ЧСС у экспериментальных животных представлены в табл. 3. Исследование показало, что к концу срока наблюдения у всех животных, подвергнутых 5/6 не-

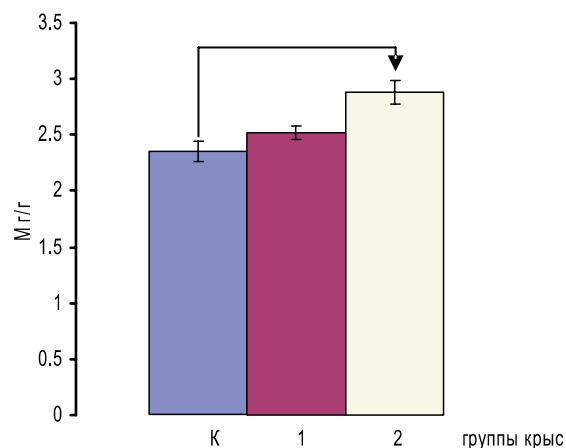


Рисунок. Индекс гипертрофии миокарда левого желудочка крыс. К – контрольная группа; 1 – группа крыс с ХПН, получавшая спиронолактон; 2 – группа крыс с ХПН, не получавшая спиронолактон; → – различия достоверны, $p < 0,05$.

Таблица 3

Показатели АД и ЧСС у крыс с экспериментальной уреимией, $\bar{X} \pm m$

Группа крыс	АД, мм рт. ст.	ЧСС/мин
1-я группа	151,3 $\pm$ 2,7*	393,8 $\pm$ 17,6
2-я группа	151,4 $\pm$ 2,3*	369 $\pm$ 14,1
Контроль	121,15 $\pm$ 1,8	347,8 $\pm$ 10,3

Примечание: * – $p < 0,001$ относительно группы контроля.

фрэктомии, происходит достоверный рост уровня АД относительно контрольной группы. Значимых различий по этому показателю между группами 1 и 2 в нашем эксперименте не отмечалось. ЧСС во всех группах достоверно не отличалась.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у экспериментальных животных отмечается повышение уровней мочевины и креатинина в сыворотке крови, суточной экскреции калия и белка с мочой, уровня АД, что обусловлено снижением массы действующих нефронов и развитием почечной недостаточности на фоне нефрэктомии. Полученные нами результаты согласуются с данными других экспериментальных исследований [28].

Кроме того, у животных 2-й группы отмечена достоверно большая КАП, объясняемая приемом спиронолактона. Так как спиронолактон находится в конкурентных взаимоотношениях с альдостероном в отношении минералкортикоидных рецепторов, то при экзогенном введении он связывает эти рецепторы, что приводит к подавлению механизма обратной связи и повышению КАП [29].

В нашем исследовании у всех животных с экспериментальной ХПН развивалась гипертрофия миокарда. Следует подчеркнуть, что патогенез гипертрофии миокарда при уремии до настоящего времени недостаточно ясен. На начальном этапе развития почечной недостаточности она может рассматриваться как компенсаторная реакция на увеличение преднагрузки на сердце в условиях формирующейся артериальной гипертензии. Однако по мере прогрессирования ХПН адаптивные механизмы переходят в дезадаптивные, и гипертрофия выступает в качестве одной из основных причин нарушения функции левого желудочка [11, 19]. Кроме того, при всей важности артериальной гипертензии в развитии гипертрофии МЛЖ следует все же отметить, что это не единственная причина ее возникновения.

В течение последнего десятилетия пересмотрен вопрос некоторых патогенетических аспектов кардиоваскулярных осложнений при заболеваниях почек. В частности установлено, что не только

ангиотензин II, но и альдостерон выступает в качестве повреждающего фактора, причем альдостерон проявляет свои неблагоприятные эффекты как в совокупности с ангиотензином II, так и самостоятельно [30, 31]. В экспериментальных работах показано, что альдостерон является одним из ведущих факторов гипертрофии и фиброзирования миокарда, сосудов и почек в условиях почечной недостаточности [30]. Он проявляет свое неблагоприятное действие через классический минералкортикоидный механизм. Связываясь с минералкортикоидными рецепторами, данный гормон запускает ряд патологических процессов, морфологическим субстратом действия которых являются воспаление и фибриноидный некроз мелких артерий и артериол, стимуляция трансформирующего фактора роста- β , накопление экстрацеллюлярного матрикса. Под влиянием альдостерона развиваются апоптоз кардиомиоцитов, изменения капиллярного ложа, угнетение системы фибринолиза [30, 32]. Одним из механизмов, с помощью которого гормон вызывает повреждение миокарда и сосудов, может быть его воздействие на систему активаторов плазминогена. Увеличивая экспрессию PAI-1 в эндотелиальных клетках, ГМК сосудов, альдостерон способствует фиброзированию тканей, развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, гипертрофии и ремоделирования миокарда и сосудов [33, 34].

Не исключено, что гормон участвует в процессе фиброгенеза и за счет прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле сосудистых фибробластов. При активации данные рецепторы теряют соответствующий белок (heat shock protein) и их мономерные формы проникают в клеточное ядро, связываются там с участком ДНК, ответственным за экспрессию mPНК коллагена I типа [14].

Открытие патогенетической роли альдостерона в развитии фиброза сердца и сосудов способствовало изучению влияния антагонистов альдостероновых рецепторов на проявления сердечной недостаточности и профилактику сердечно-сосудистых осложнений. Однако необходимо отметить, что нет полной ясности в механизмах патогенеза этих осложнений, в связи с чем они остаются предметом исследований и на сегодняшний день.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что в группе животных, получавших блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон, индекс гипертрофии миокарда достоверно не отличался от индекса гипертрофии миокарда животных контрольной группы. Наши данные соотносятся с данными других авторов и подтверждают, что

блокада минералкортикоидных рецепторов способствует снижению ГЛЖ и, соответственно, снижает риск развития кардиоваскулярных осложнений [31, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ полученных нами результатов позволяет заключить, что альдостерон является важным фактором развития и прогрессирования гипертрофии миокарда при ХПН, а блокада рецепторов альдостерона спиронолактоном у крыс линии Wistar с 5/6 нефрэктомией обеспечивает кардиопротективный эффект.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патологические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-153
- Шишкин АН. Современные проблемы уремии кардиопатии. *Нефрология* 2003; 7(1): 14-20
- McMahon AC, Greenwald SE, Dodd SM et al. Prolonged calcium transient and myocardial remodeling in early experimental uremia. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(5): 759-7642
- Кутырина ИМ, Руденко ТЕ, Швецов МЮ, Кушнир ВВ. Факторы риска сердечно-сосудистых осложнений у больных на додиализной стадии хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2006; 5: 45-50
- Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ, Томилина НА и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности. *Рос Мед Журнал* 2005; 2: 4-8
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ и др. Факторы риска ИБС у больных, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2003; 7(приложение 1): 7-13
- Amann K, Ritz E. Cardiac disease in chronic uremia: pathophysiology. *Advanc renal replacement ther* 1997; 4(3): 2212-2246
- Ishikawa M, Akishita M, Kozaki K et al. Amino-terminal fragment (1-34) of PTH inhibits migration and proliferation of cultured vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1998; 136(1): 59-66
- Qing DP, Ding H, Vadgama J et al. Elevated myocardial cytosolic calcium impairs insulin-like growth factor-1-stimulated protein synthesis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 19(1): 84-92
- Dhein S, Rohnert P, Markau S. Cardiac beta-adrenoceptors in chronic uremia: studies in humans and rats. *J Am Col Cardiol* 2000; 36(2): 608-617
- Hatori N, Havu N, Hofman-Bang C et al. Myocardial morphology and cardiac function in rats with renal failure. *Jap Circ J* 2000; 64(8): 606-610
- Cortassa S, Aon MA, Marban E. An integrated model of cardiac mitochondrial energy metabolism and calcium dynamics. *Biophys J* 2003; 84(4): 2734-2755
- Norris K, Vaughn C. The role of renin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1(1): 51-63
- Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med* 2001; 40(7): 573-583
- Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334
- Wehling M, Spes CH, Win N et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-3522
- Arima S, Kohagura K, Xu HL et al. Nongenomic vascular action of aldosterone in glomerular microcirculation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(9):2253-2255
- Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227-1246
- Epstein M. Aldosterone as a determinant of cardiovascular and renal dysfunction. *J R Soc Med* 2001; 94(8): 378-383
- Nishiyama A, Abe Y. Aldosterone and renal injury. *Folia Pharmacol Jap* 2004; 124(2):101-109
- Oberleithner H, Ludwig T, Iethmuller C et al. Human endothelium: target for aldosterone. *Hypertension* 2004; 43(5): 952-957
- Jucknevičius I, Segal Y, Kren S et al. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol* 2004; 286(6): F1059-F1062
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717
- Gross F, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of spironolactone on blood pressure and the renin-angiotensin-aldosterone system in oligo-anuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1): 94-101
- Harris C, Meyer T, Brenner BM. Nephron ablation to renal injury. The Kidney. Eds. Brenner BM, Rector FC. Philadelphia, London, Tokyo 1986; 1555-1565
- Okoshi K, Ribero HB, Okoshi MP et al. Improved systolic ventricular function with normal myocardial mechanics in compensated cardiac hypertrophy. *Jpn Heart J* 2004; 45(4): 647-656
- Sevilla M, Voces F, Carron R et al. Amlodipine decreases fibrosis and cardiac hypertrophy in spontaneously hypertensive rats: persistent effects after withdrawal. *Life Sci* 2004; 75(2): 881-891
- Rocha R, Martin-Berger CL, Yang P et al. Selective aldosterone blockade prevents angiotensin II/salt-induced vascular inflammation in the rat heart. *Endocrinology* 2002; 143: 4828-4836
- Barr CS, Lang CC, Hanson J et al. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery diseases. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1259-1265
- London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial* 2003; 16(2): 85-94
- Rocha R, Stier CTJ, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878
- Struthers AD. Aldosterone an important mediator of cardiac remodeling in heart failure. *Br J Cardiol* 2005; 12(3): 211-218
- Connell JCM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005; 186: 1-20.
- Cases A, Bragulat E, Serradell M et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Nephrologia* 2003; 23(4): 42-51.
- Weber KT. Targeting pathological remodeling. Concepts of cardioprotection and reparation. *Circulation* 2000; 102: 1342-1345

Поступила в редакцию 27.11.2007 г.
Принята в печать 19.02.2008 г.

© В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, В.В.Лампатов, А.Ю.Жариков, О.В.Азарова, Ю.Г.Мотин, 2008
УДК 616.613-003.7:616.61-072.72]-092.4

В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов, А.Ю. Жариков, О.В. Азарова, Ю.Г. Мотин

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

V.M. Bryukhanov, Ya.F. Zverev, V.V. Lampatov, A.Yu. Zharikov, O.V. Azarova, Yu.G. Motin

FUNCTION OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL OXALATE NEPHROLITHIASIS

Кафедры фармакологии и гистологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение функции почек крыс в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Самцы крыс Wistar на протяжении 3 недель получали в виде питья 1%-ный раствор этиленгликоля. В моче, собранной за сутки, определяли концентрацию оксалата, кальция и фосфора, а также активность маркерных ферментов лактатдегидрогензы (ЛДГ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) и N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы (НАГ). Гистохимически методом Косса на почечных срезах крыс определяли наличие кальций-позитивных отложений. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ежедневное употребление крысами этиленгликоля сопровождалось развитием гипероксалурии, что обусловлено повышенным образованием в печени ионов оксалата и созданием оксалатного перенасыщения в канальцевой моче. В ходе экспериментов выяснилось, что ферментативная активность мочи на фоне этиленгликоля существенно увеличивалась. Активность НАГ выросла почти в 20 раз, ГГТ – в 3,7 раза. Активность ЛДГ, повышавшаяся к исходу первой недели в 7,5 раза, затем постепенно возвращалась к исходному уровню. Эти изменения свидетельствуют о повреждении мембран клеток канальцев, сопровождающимся цитолизом, а также о выраженном нарушении функции почечных канальцев. Морфологическое исследование срезов почек показало наличие многочисленных кальций-позитивных депозитов, локализованных в основном на поверхности почечного сосочка. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В результате экспериментов с длительным потреблением крысами этиленгликоля получены неопровержимые свидетельства развития кальций-оксалатного нефролитиаза. На это указывают развившиеся гипероксалурия, ферментурия и наличие кальций-позитивных включений на поверхности почечных сосочков. Перечисленные изменения являются признаками экспериментальной мочекаменной болезни у крыс.

Ключевые слова: этиленгликоль, нефролитиаз, функция почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study kidney functions in rats under conditions of experimental oxalate nephrolithiasis. **MATERIAL AND METHODS.** Male Wistar rats were given drinking water with 1% solution of ethylene glycol during 3 weeks. The concentration of oxalate, calcium and phosphorus was determined in daily urine. Activity of marker enzymes lactate dehydrogenase (LDG), γ -glutamyl transferase (GGT) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) was also determined. The presence of calcium-positive deposits on kidney slices was determined by the Koss histological method. **RESULTS.** Daily using ethylene glycol by rats was followed by the development of hyperoxaluria, which was due to increased formation of oxalate ions in the liver and appearance of oxalate supersaturation in tubule urine. In the experiments it was shown that enzymatic activation of urine against the background of ethylene glycol was substantially increased. Activity of NAG became 20 times higher, GGT – 3.7 times higher. LDG activity which had become 7.5 times higher by the end of the first week, then gradually returned to the initial level. These changes are evidence of injuries to the tubule cell membranes, followed by cytolysis and of pronounced impairment of the renal tubule function. Morphological investigation of kidney slices has detected numerous calcium-positive deposits localized mainly on the renal papilla surface. **CONCLUSION.** Experiments with continuous intake by rats of ethylene glycol have given an irrefutable proof of progression of calcium-oxalate nephrolithiasis. It points to the developed hyperoxaluria, fermenturia and the presence of calcium positive inclusions on the renal papilla surface. The above changes are signs of experimental urolithiasis in rats.

Key words: ethylene glycol, urolithiasis, kidney function.

ВВЕДЕНИЕ

Оксалатный нефролитиаз – наиболее часто встречающийся тип мочекаменной болезни (МКБ). В современном мире на его долю приходится более 50% пациентов, страдающих МКБ [1–3]. По-

этому проблема лечения и профилактики оксалатного нефролитиаза остается весьма актуальной, несмотря на появление в последние годы новых достаточно эффективных и радикальных методов разрушения и удаления мочевых конкрементов.

Тем не менее, эти методы не ликвидируют причину заболевания, что обуславливает продолжение поисков лекарственных средств, обеспечивающих возможности патогенетического лечения МКБ. Одной из предпосылок этого является создание адекватных моделей заболевания для изучения новых терапевтических подходов в условиях доклинических испытаний [4–9]. Целью настоящей работы явилось моделирование мочекаменной болезни у крыс с помощью этиленгликоля и исследование функции почек в условиях экспериментального кальций-оксалатного нефролитиаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проводились на самцах крыс Wistar, которые находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи в условиях стандартной диеты. В течение трех недель животные получали в виде питья 1%-й раствор этиленгликоля. Через каждые 7 дней производили суточный сбор мочи, в которой определяли показатели суточной экскреции ионов оксалата, фосфата и кальция. Оксалаты в моче определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием в качестве элюентов 80%-го раствора ацетонитрила при градиенте от 0 до 100% и фосфатного буфера (pH=7). Детектирование проводилось при длине волны $\lambda=210$ нм. Для расчетов применялся калибровочный график, который строили, используя стандартный раствор оксалат-иона в концентрации 4 мг/мл. Определение фосфатов осуществляли методом фотоэлектрориметрии (ФЭК) при длине волны $\lambda=590$ нм. Методика основана на реакции образования фосфорно-молибдено-ванадиевого комплекса, который имеет характерную желтую окраску. Ионы кальция в моче определялись методом пламенной фотометрии.

Одновременно в моче производили измерение ферментативной активности. В качестве показателей были выбраны три фермента: лактатдегидрогеназа – ЛДГ (КФ1.1.1.27), γ -глутамилтрансфераза – ГГТ (КФ2.3.2.2), N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза – НАГ (КФ3.2.1.52), которые являются типичными маркерами повреждения эпителия почечных канальцев. Активность ЛДГ определялась методом спектрофотометрии при длине волны $\lambda=340$ нм. В основе метода лежит реакция восстановления пирувата до молочной кислоты. Эта реакция катализируется ЛДГ, а ее скорость пропорциональна активности фермента. Каталитическая активность ГГТ, для измерения которой использовался метод ФЭК, рассчитывалась пропорционально количеству p-нитроанилина, образующегося в

результате реакции взаимодействия L- γ -глутамил-3-карбокси-4-нитроанилида и глицилглицина. Детектирование p-нитроанилина осуществляли на фотоэлектрориметре при длине волны $\lambda=400$ нм. Определение НАГ проводилось по модифицированной методике Maruch [10]. Согласно этой методике активность НАГ пропорциональна количеству p-нитрофенола, образующегося в результате реакции гидролиза p-нитро-N-ацетил- β -глюкозамида, которую катализирует указанный фермент. Измерение количества p-нитрофенола производилось спектрофотометрически при длине волны $\lambda=400$ нм. Активность всех определяемых ферментов рассчитывалась относительно концентрации креатинина в моче, выражавшейся в мг/л, и обозначалась в единицах, как U/мг креатинина.

Морфологическое исследование почек крыс производили с использованием светооптической микроскопии. В качестве фиксирующей жидкости применяли 10%-й раствор формалина. Для оценки изменений коркового и мозгового вещества почки срезы ткани толщиной 4–6 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. На срезах толщиной 10–15 мкм гистохимическим методом Косса определяли наличие соединений кальция. В результате фиксируются отложения кальция черного цвета, ядра – красные, остальные тканевые структуры – розовые. Увеличение X100, X400.

Полученные результаты обрабатывали статистическим методом вариационных рядов с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Применение этиленгликоля привело к развитию у всех животных выраженного оксалатного нефролитиаза. Динамика экскреции с мочой исследуемых ионов представлена в табл. 1.

Из таблицы видно, что длительное потребление этиленгликоля приводило к существенному увеличению экскреции с мочой ионов оксалата. Уже к концу первой недели эксперимента выделение солей щавелевой кислоты в 2,3 раза превосходило исходный уровень. К окончанию же периода наблюдения экскреция оксалатов была выше контрольных значений более чем в 3 раза. Экскреция других фиксируемых ионов не изменялась столь существенно, хотя была подвержена довольно значительным колебаниям. По всей вероятности, последнее было обусловлено соответствующими колебаниями скорости клубочковой фильтрации (СКФ), зафиксированными по ходу эксперимента. Так, к концу второй недели наблюдения падение СКФ обусловило снижение экскреции всех определяемых ионов.

Таблица 1

Динамика экскреции ионов кальция, фосфора и оксалата у крыс в условиях приема этиленгликоля ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Первая неделя	Вторая неделя	Третья неделя
Экскреция креатинина, мкм/сутки	9,8±1,19	7,7±1,85	5,0±0,56*	12,3±2,19
Экскреция кальция, мМ/сутки	2,5±0,43	3,5±0,77	1,4±0,30	1,9±0,23
Экскреция фосфора, мг/сутки	16,7±1,78	28,3±5,49	13,4±2,76	20,1±2,22
Экскреция оксалата, мг/сутки	28,4±3,97	66,0±11,5*	53,8±10,1*	91,8±13,5*

Примечание: здесь и в таблице 2 звездочками обозначены достоверные отличия от исходных данных.

Таблица 2

Динамика ферментурии у крыс в условиях приема этиленгликоля ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Исходные данные	Первая неделя	Вторая неделя	Третья Неделя
Экскреция креатинина, мкм/сутки	9,8±1,19	7,7±1,85	5,0±0,56*	12,3±2,19
Экскреция ЛДГ	0,32±0,02	2,42±0,21*	1,71±0,29*	0,38±0,08
Экскреция ГГТ	0,70±0,14	1,39±0,24*	2,60±0,28*	2,42±0,20*
Экскреция НАГ	0,0077±0,0021	0,13±0,013*	0,16±0,019*	0,13±0,018*

Примечание: количественные показатели экскреции всех ферментов даны в пересчете на экскрецию креатинина и приведены в единицах У/мг креатинина в сутки.

В табл. 2 представлены результаты изменения выделения из организма основных маркерных ферментов, показывающих наличие повреждения почечного эпителия, по ходу употребления крысами этиленгликоля. Из данных, представленных в таблице, следует, что применение этиленгликоля привело к развитию выраженной ферментурии. Уже к исходу первой недели эксперимента экскреция ЛДГ проявила наивысшую чувствительность в сравнении с другими ферментами, достигнув максимума. Затем в процессе адаптации почки к патологическим условиям активность лактатдегидрогеназы в моче постепенно снижалась и к окончанию третьей недели практически возвращалась к исходным значениям. Динамика ГГТ несколько отличалась. Для этого фермента было характерно менее интенсивное нарастание экскреции с мочой, когда через неделю после начала приема этиленгликоля этот показатель «лишь» в 2 раза превос-

ходил исходный уровень. Затем выделение γ -глутамилтрансферазы продолжало возрастать, превосходя исходные значения уже в 3,8 раза, и устанавливалось примерно на этом же уровне вплоть до конца периода наблюдения. Наиболее впечатляющий прирост был характерен для экскреции НАГ. Показатель активности этого фермента в моче, установившись к концу первой недели на уровне в 13–15 раз превышающем контрольный, сохранялся в этих пределах на протяжении всего эксперимента.

Таким образом, в экспериментах с длительным приемом крысами этиленгликоля было зафиксировано резкое увеличение экскреции с мочой таких маркерных ферментов, как лактатдегидрогеназа, γ -глутамилтрансфераза и N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза, что свидетельствует о значительных нарушениях функции почек. Косвенно это может указывать и на прогрессирование мочекаменной болезни.

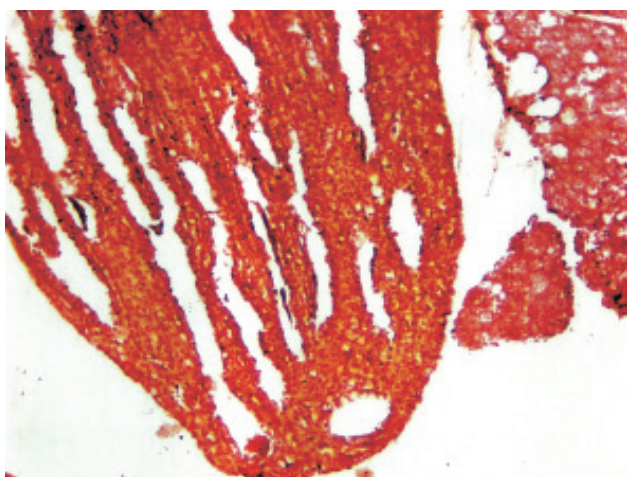


Рис. 1. Вершина почечного сосочка. Негативная реакция на соединения кальция. Окраска по методу Косса. $\times 200$.

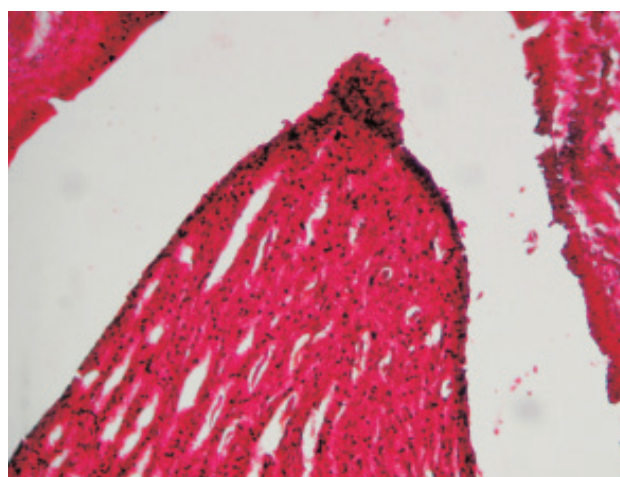


Рис. 2. Скопление кальциевых депозитов на поверхности эпителия и на вершине почечного сосочка. Слученный эпителий и белковые депозиты в просвете собирательных трубок. Окраска по методу Косса. $\times 200$.

Прямые доказательства развития нефролитиаза в ходе наших экспериментов были получены в результате морфологического исследования. На рис. 1 представлен срез почки интактной крысы, на котором достоверного наличия кальциевых депозитов не выявляется. На рис. 2 представлен типичный срез почки крысы, на протяжении трех недель потреблявшей этиленгликоль. На срезе отмечено наличие «кальций-позитивного материала» (до 100 и более включений в поле зрения) неправильной формы, часто с выпячиваниями в интерстиций коркового и мозгового вещества почки с преимущественной локализацией в интерстиции почечного сосочка, на вершине сосочка по поверхности эпителия. В единичных случаях отмечено наличие «кальций-позитивного материала» в просвете собирательных трубок. Средний размер Са-позитивных включений составил $10,1 \pm 2,79$ мкм.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что одним из основных звеньев патогенеза мочекаменной болезни является образование в почечных канальцах нерастворимых соединений, которые при определенных изменениях физико-химических условий окружающей среды, накапливаясь, могут связываться между собой и формировать крупные кристаллы (камни), повреждающие стенки канальцев. При этом более 80% всех почечных камней состоят из нерастворимых солей кальция, чаще всего представленных оксалатом. Поэтому при моделировании нефролитиаза создаются такие экспериментальные условия, которые провоцируют усиленное образование в почках соли CaC_2O_4 . Одним из таких условий является вторичная искусственная гипероксалурия. По современным представлениям вторичная гипероксалурия может возникать в результате применения этиленгликоля [11,12]. Этиленгликоль – это низкомолекулярный двухатомный спирт, одним из продуктов метаболизма которого является оксалат-ион. Попадая в организм, этиленгликоль окисляется до глиоксалевой кислоты, из которой затем образуется оксалат-ион. Этот процесс протекает в цитоплазме и пероксисомах гепатоцитов, где катализируется двумя разными ферментами: лактатдегидрогеназой и гликолатоксидазой соответственно [12,13]. Поэтому хроническое применение данного вещества приводит к развитию вторичной гипероксалурии.

Проведенные нами эксперименты показали, что в условиях длительного непрерывного употребления крысами 1%-го раствора этиленгликоля происходит значительное увеличение экскреции оксалатов с мочой. Исходя из полученных результа-

тов, можно с полным основанием полагать, что резкое увеличение выделения оксалатов из организма (гипероксалурия) обусловило создание их высокой концентрации в просвете почечных канальцев вплоть до сверхнасыщения, что, в свою очередь, обеспечило условия для выпадения кристаллов и последующего образования камней.

Как известно, существуют механизмы гормональной регуляции обмена фосфора и кальция. Поэтому мы изначально предполагали, что на фоне употребления крысами этиленгликоля, который не влияет прямо на этот обмен, скорее всего не произойдет существенных изменений динамики кальцийуреза. Это предположение подтвердилось в ходе наших экспериментов – все изменения почечной экскреции фосфора и кальция носили недостоверный характер, хотя выделение этих ионов из организма и подвергалось колебаниям. Тем не менее, проведенные опыты показали, что количество ионов Ca^{2+} , выделяющегося за сутки с мочой в условиях длительного непрерывного употребления крысами этиленгликоля, вполне достаточно, чтобы прореагировать с повышенным количеством оксалата и образовать нерастворимую соль CaC_2O_4 в почечных канальцах. Наши расчеты показали, что согласно стехиометрии данной реакции для связывания 90 мг оксалат-иона, т.е. того количества, которое характеризует максимальный уровень гипероксалурии в наших экспериментах, необходимо лишь 1,02 ммоль ионов кальция, а мы зафиксировали значения, колебавшиеся в диапазоне 1,4 – 3,5 ммоль/сутки.

Важно отметить, что изменения экскреторной активности почек крыс на фоне этиленгликоля сопровождалось увеличением ферментативной активности мочи. Одним из ключевых ферментов, позволяющих оценить функциональное состояние нефрона, является N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза. Активность этого фермента локализована в лизосомах. При этом НАГ, имея достаточно большую молекулярную массу (130–160 kDa), в норме практически не проникает через базальную мембрану и не обнаруживается в моче [14]. Эти данные нашли подтверждение и в наших экспериментах – в контроле активность НАГ была очень незначительна. Однако уже к исходу первой недели употребления крысами этиленгликоля она возросла многократно и затем на протяжении всего эксперимента оставалась на неизменно высоком уровне. Учитывая, что выделение лизосомальных ферментов в мочу может происходить без нарушения целостности плазматической мембраны клеток канальцев, т.е. путем внутриклеточной секреции и экзоцитоза, активность НАГ в моче может свиде-

тельствовать в первую очередь о функциональном нарушении почек [14–20]. Поэтому мы полагаем, что зафиксированная в ходе наших опытов повышенная активность данного фермента объясняется серьезной дисфункцией почечных канальцев.

В ходе наших экспериментов наблюдалось увеличение активности в моче еще одного фермента – γ -глутамилтрансферазы. Подобная картина наблюдалась и другими авторами [16, 21, 22]. Гамма-глутамилтрансфераза – мембранносвязанный фермент, который встречается во многих паренхиматозных органах. Однако наибольшее его количество обнаруживается в почках. Отметим, что в условиях ежедневного употребления крысами этиленгликоля наблюдался существенный последовательный рост активности ГГТ на протяжении всего опыта, что, по-видимому, обусловлено повреждением мембран клеток почечных канальцев, возникающим в наших экспериментальных условиях.

Картину изменения ферментативной активности мочи крыс на фоне этиленгликоля дополняет динамика активности лактатдегидрогеназы. Оказалось, что первая неделя эксперимента сопровождалась почти пятикратным увеличением таковой, что может свидетельствовать о значительном цитолизе клеток канальцев, поскольку ЛДГ – это цитозольный фермент, и в моче его повышенная активность наблюдается лишь в условиях разрушения клеток. Усиление высвобождения ЛДГ из клеточных культур под влиянием кристаллов оксалата и повышение активности фермента в моче *in vivo* в условиях оксалатного нефролитиаза так же было зафиксировано рядом исследователей [15, 23–26]. Однако, начиная со второй недели употребления крысами этиленгликоля, активность ЛДГ поступательно снижалась, и в результате к концу опытов она уменьшилась до контрольных значений. По всей видимости, это объясняется тем, что процесс цитолиза постепенно ослабевает, вероятно, в результате активизации защитных систем, предотвращающих разрушение клетки.

Таким образом, исходя из анализа полученных результатов, можно предположить, что на фоне ежедневного употребления крысами этиленгликоля возникает вторичная гипероксалурия, что, по-видимому, обусловлено повышенным образованием ионов оксалата в результате метаболизма этиленгликоля в печени, которые в большинстве своем выделяются из организма с мочой. Как следствие этого, в нефроне возникало выраженное повреждение клеточных мембран, сопровождающееся цитолизом на ранних этапах эксперимента. Все это проявлялось существенным нарушением функции

клеток почечных канальцев. Развитие нефролитиаза подтвердилось в ходе гистохимического исследования срезов почек крыс, получавших этиленгликоль. Множественные кальций-позитивные депозиты выявлялись главным образом на поверхности почечного сосочка, что полностью соответствует обычной локализации кристаллов оксалата как у людей, так и у экспериментальных животных [4, 6, 16, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате экспериментов с длительным потреблением крысами этиленгликоля получены неопровержимые свидетельства развития у всех использованных животных кальций-оксалатного нефролитиаза. На это указывают развившиеся гипероксалурия, ферментурия и наличие кальций-позитивных включений на поверхности почечных сосочков. Перечисленные изменения являются признаками экспериментальной мочекаменной болезни у крыс.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. *Мочекаменная болезнь*. Питер, СПб., 2000; 3-12
2. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (10): 2598-2608
3. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005; 39 (6):209-231
4. Khan SR, Hackett RL. Calcium oxalate urolithiasis in the rat: is it a model for human stone disease? A review of recent literature. *Scan Electron Microsc* 1985; Pt 2: 759-774
5. Kumar S, Sigmon D, Miller T et al. A new model of nephrolithiasis involving tubular dysfunction/injury. *J Urol* 1991; 146 (5): 1384-1389
6. Khan SR. Animal models of kidney stone formation: an analysis. *World J Urol* 1997; 15 (4): 236-243
7. Hennequin C, Tardivel S, Medetognon J et al. A stable animal model of diet-induced calcium oxalate crystalluria. *Urol Res* 1998; 26 (1): 57-63
8. Bushinsky DA, Asplin JR, Grynpas MD et al. Calcium oxalate stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int* 2002; 61: 975-987
9. Khan SR, Glenton PA, Byer KJ. Modeling of hyperoxaluric calcium oxalate nephrolithiasis: experimental induction of hyperoxaluria by hydroxyl-L-proline. *Kidney Int* 2006; 70 (5): 914-923
10. Maruch D. Rapid colorimetric assay of β -galactosidase and N-acetyl- β -glucosaminidase in human urine. *Clin Chim Acta* 1976; 73 : 453-446
11. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Lipid peroxidation in ethylene glycol induced hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 157 (3): 1059-1063
12. Green ML, Hatch M, Freel RW. Ethylene glycol induces hyperoxaluria without metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F536-F543
13. Poore RE, Hurst CH, Assimosis DG, Holmes RP. Pathways of hepatic oxalate synthesis and their regulation. *Am J Physiol* 1997; 1: 289-294
14. Бабаева НИ, Липицкая ИЯ, Творогова МГ, Титов ВИ. Диагностическое значение исследования активности N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы в моче (обзор литературы). *Лаб дело* 1991; 1: 9-16
15. Фидиркин АВ, Неймарк АИ, Звягинцев ЕН, Симонова ОГ. Экскреция оксалатов и активность некоторых фер-

ментов мочи у лиц, страдающих мочекаменной болезнью. В: *Перспективные методы функциональной диагностики*. Барнаул, 1994; 132

16. de Water R, Boeve ER, van Miert PP et al. Experimental nephrolithiasis in rats: the effect of ethylene glycol and vitamin D₃ on the induction of renal calcium oxalate crystals. *Scanning Microsc* 1996; 10 (2): 591-601

17. Bazzi C, Petrini C, Rizza V et al. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase excretion is a marker of tubular cell dysfunction and a predictor of outcome in primary glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (11): 1890-1896

18. Sikora P, Glatz S, Beck BB et al. Urinary NAG in children with urolithiasis, nephrocalcinosis, or risk of urolithiasis. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (10): 996-999

19. Yamaguchi S, Wiessner JH, Hasegawa AT et al. Study of a rat model for calcium oxalate crystal formation without severe renal damage in selected conditions. *Int J Urol* 2005; 12 (3): 290-298

20. Skalova S, Kutilek S. Renal tubular impairment in children with idiopathic hypercalciuria. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2006; 49 (2): 109-111

21. Muthukumar A, Selvan R. Renal injury mediated calcium

oxalate nephrolithiasis: role of lipid peroxidation. *Ren Fail* 1997; 19 (3): 401-408

22. Veena CK, Josephine A, Preetha SP et al. Renal peroxidative changes mediated by oxalate: the protective role of fucaidan. *Life Sci* 2006; 79 (19): 1789-1795

23. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Cells of proximal and distal tubular origin respond differently to challenges of oxalate and calcium oxalate crystals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 [Suppl 14]: S452-S456

24. Thamilselvan S, Khan SR, Menon M. Oxalate and calcium oxalate mediated free radical toxicity in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Urol Res* 2003; 31 (1): 3-9

25. Rashed T, Menon M, Thamilselvan S. Molecular mechanism of oxalate-induced free radical production and glutathione redox imbalance in renal epithelial cells: effect of antioxidants. *Am J Nephrol* 2004; 24 (5): 557-568

26. Green ML, Freel RW, Hatch M. Lipid peroxidation is not the underlying cause of renal injury in hyperoxaluric rats. *Kidney Int* 2005; 68 (6): 2629-2638

Поступила в редакцию 19.12.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© С.Х.Аль-Шукри, В.Н.Ткачук, В.Г.Иванов-Тюрин, 2008
УДК 616.617-003.7-06:616.343-002-003.7]-089

С.Х. Аль-Шукри, В.Н. Ткачук, В.Г. Иванов-Тюрин

МЕСТО ЭНДОВИДЕОХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ УРЕТЕРОЛИТИАЗОМ

S.Kh. Al-Shukri, V.N. Tkachuk, V.G. Ivanov-Tyurin

PLACE OF ENDOVIDEOSURGERY IN TREATMENT OF URETEROLITHIASIS

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

Ключевые слова: уретеролитиаз, эндовидеохирургия.

Key words: uriterolithiasis, endovideosurgery.

Применение эндовидеохирургических технологий при операциях на органах брюшинного пространства является весьма перспективным. Это связано с тем, что этот оперативный прием минимален по уровню инвазивности, а высокая травматичность операций на органах брюшинного пространства объясняется, в основном, хирургическим доступом [1–3].

Первые шаги эндовидеохирургии неразрывно связаны с урологией: первая диагностическая лапароскопия была выполнена в 1901 году, а первая лечебная лапароскопия, произведенная через 30 лет, была выполнена привычным для урологов цистоскопом [4,5,6,7,8].

Наряду с освоением новых методик операций на органах брюшной полости, и как логическое продолжение лапароскопии в последние годы стала стремительно развиваться эндовидеохирургия брюшинного пространства трансперитонеальным доступом [1,8,10].

В настоящее время лапароскопическим доступом осуществляют уретеролитотомию многие авторы [1,2,3,8,9,12,15,17,19,20,23,29].

Все авторы отмечают значительное улучшение результатов оперативного лечения камней мочеточников с применением эндовидеохирургических методик по сравнению с традиционной хирургией. В частности I.Eraky [1] провел анализ результатов открытых уретеролитотомий (23 наблюдения) и лапароскопических (20 наблюдений). Несмотря на значительно большую продолжительность лапароскопической уретеролитотомии (355 мин. против 165 мин. при открытой), срок пребывания в стационаре и полная реабилитация наступала раньше при лапароскопическом доступе.

Трансперитонеальные методики при лечении камней мочеточников освоены настолько хорошо, что I. Eraky [1] считает трансперитонеальный доступ альтернативой открытой хирургии, что совпадает с мнением ряда других авторов [13,15].

Наряду с развитием трансперитонеального доступа к органам брюшинного пространства интенсивно развивается и экстраперитонеальный доступ.

Впервые прямую люмбоскопию (ретроперитонеоскопию) с целью выполнения симпатэктомии в 1969 г. осуществил M. Bartel. В нашей стране М.Н. Зельберманом и И.В. Баевым [5] была разработана методика прямой люмбоскопии с целью доступа к почкам и мочеточникам. Они исследовали и анатомически обосновали возможности внебрюшинного оперативного доступа к органам брюшинного пространства и разработали методику прямой ретроперитонеоскопии.

В настоящее время ретроперитонеальный эндовидеохирургический доступ широко используют для выполнения уретеролитотомии многие авторы [3,8,9,12,15,17,20,23].

В.П. Рублевский [9] провел сравнительный анализ между трансабдоминальным и ретроперитонеальным доступами при выполнении уретеролитотомии. При этом средняя кровопотеря составляла 450мл и 92 мл соответственно, средняя длительность лапароскопической уретеролитотомии составила 3,2 часа, в то время как люмбоскопическая – 2,2 часа.

Н.Т. Gangal и соавт. [17] представили применение ретроперитонеального доступа в качестве стандарта при уретеролитотомии по поводу мочекаменной болезни. D.D. Gaur [18] считает, что основ-

ным препятствием к ретроперитонеальному доступу является трудность создания и удержания рабочей полости. Для этой цели они предложили баллонный диссектор и усовершенствовали методику операции путем создания ретроперитонеума, поддержанную многими исследователями [5, 17, 22].

С. Rioja Sanz и соавт. [23], анализируя недостатки ретроперитонеального доступа, рекомендовали использовать комбинированный подход. Авторы предложили начинать операцию с люмбоскопии, но в технически сложных случаях переходить на лапароскопический доступ.

Р. Escovar Diaz и соавт. [15], исследуя закономерности применения ретроперитонеального доступа у тучных пациентов, показали, что избыточный вес является фактором, удлиняющим операцию, но не удлиняющим период реабилитации.

После достижения определенного опыта эндовидеохирургии при камнях мочеточника были проанализированы осложнения этого метода лечения и меры их профилактики. Большинство публикаций свидетельствует о более редком развитии осложнений при эндовидеохирургических операциях по сравнению с традиционными, что связано с их малой инвазивностью [16,21,25,26,27].

Показаниями к применению эндовидеохирургического способа операции являются классические показания к открытому оперативному лечению камней мочеточников, но при уверенности хирурга в возможности выполнения операции предложенным способом. Многие авторы считают, что чем проще предлагаемая операция, тем предпочтительнее становится использование эндовидеохирургической методики [1,3,8,9,12].

Противопоказанием к применению эндовидеохирургического доступа при камнях мочеточников на сегодняшний день, с учетом хирургического опыта оперирующей бригады и инструментальной базы, являются факторы, затрудняющие и удлиняющие операцию: ожирение, рубцовый процесс вследствие перенесенных ранее операций в этой области. В случае проведения эндовидеохирургической операции в сложных условиях и в течение длительного времени, во-первых, повышается риск возникновения осложнений, во-вторых, сомнительной становится малоинвазивность. При невозможности достичь цели операции – удалить камень из мочеточника или ликвидировать возникшее во время операции осложнение эндовидеохирургическим методом, хирург должен быть всегда готов вернуться к традиционному доступу [10,11,12,14,18,22].

Эндовидеохирургические технологии при уретеролитиазе обладают рядом неоспоримых пре-

имуществ в связи со снижением травматичности операции. Боль в послеоперационном периоде выражена меньше, чем при традиционных вмешательствах; значительно сократилась интраоперационная кровопотеря; снизилась частота и тяжесть осложнений, продолжительность нахождения в стационаре сократилась до 5 раз, а период нетрудоспособности в 3–4 раза по сравнению с обычными вмешательствами; на 20–25% снизилась стоимость лечения; снизилась потребность в медикаментах [7,9,13,15,24,29].

Вместе с тем, проблема применения экстраперитонеального доступа при эндовидеохирургических операциях, преимущество которых бесспорно по сравнению с традиционными доступами, находится на уровне поиска оптимальных методик [18,20,21].

При люмбоскопическом доступе к органам забрюшинного пространства больной может находиться в положении на спине, на боку и на животе. Латеропозиция позволила решить многие вопросы – органы брюшной полости смещаются под воздействием собственной тяжести, что снижает напряжение с париетальной брюшины. Достаточную для манипуляции полость в забрюшинной клетчатке удастся создать при минимальном давлении инсулируемого газа – 6–8 мм Hg. Это важно с точки зрения профилактики таких осложнений, как торакоцervикальная эмфизема, эмфизема средостения, пневмоторакс, газовая эмболия; при малых цифрах давления газа уменьшается абсорбция CO₂. Даже в случае перфорации брюшины полость никогда полностью не спадается и сохраняется возможность манипуляций. В латеропозиции пациента по сравнению с дорсальной и вентральной, появляется гораздо больше возможностей для маневра инструментами. Она более универсальна в плане доступа к любой точке мочеточника в забрюшинном пространстве [3,4,5,6,7,8,14,18,20].

Для подхода к верхним и средним отделам мочеточника в классической оперативной урологии в основном используется разрез по Федорову – от костовертебрального угла в косопоперечном направлении в сторону пупка, а также разрез по методу Бергмана–Израэля – от середины XII ребра книзу и впереди по направлению к гребню подвздошной кости, отступая от него кнутри на 3–4 см [1,2,5,7].

Для определения локализации эндопорта при эндохирургических вмешательствах при камнях мочеточника необходимо соблюдение двух основных условий: первое – минимальная травматизация тканей, в частности, отсутствие нарушения целостности брюшины, плевры и крупных сосудов,

второе – адекватность доступа щели операции, т.е. создание условий для отчетливой визуализации и возможности необходимых манипуляций [12, 21, 25, 26, 27, 28].

Анатомически оптимальная точка установки эндовидеосистемы должна располагаться на 2–3 см ниже реберной дуги по средней подмышечной линии. Пункция в этой точке безопасна для плевры, крупных сосудов и нервов. Для достижения цели операции необходима установка инструментальных эндопортов. Оптимально для оператора, если инструменты сходятся в зоне операции под прямым углом. Учитывая возможность конверсии, точки троакарных пункций желательно свести к проекции анатомически обоснованных, классических люмботомических разрезов. Оптимальной локализацией инструментальных эндопортов являются проекции разрезов – по Федорову или Бергману–Израэлю [1,2,10,14,20].

Сама эндовидеохирургическая операция условно может быть разделена на следующие этапы: создание первичной полости; создание направленного ретроперитонеума; выполнение оперативного приема (достижение цели операции); завершение операции [12,15,18,20].

Для выполнения уретеролитотомии при локализации камня от нижнего полюса почки до перекреста мочеточника с подвздошными сосудами обычно достаточно наложение эндопортов по передней, средней и задней аксиллярным линиям в проекции разреза по Израэлю [6,7,19,22].

Проходимость мочеточника вверх и вниз проверяется катетером, введенным через рабочий троакар. С помощью этого катетера можно промыть мочеточник для удаления из него кристаллов солей, слизи, застойной мочи. [7,22,23].

Если камень был крупным, вызвал изменение стенки мочеточника и окружающих тканей, потребовал большого разреза, в который пролабировала слизистая, необходимо ушивать мочеточник одним-двумя швами из рассасывающихся нитей, сводя адвентицию, при этом, стараясь не сузить просвета органа. В том случае, когда края раны мочеточника соприкасаются, швы на него можно не накладывать [2,15,20,22].

Всем пациентам эндовидеохирургическая уретеролитотомия чаще всего выполняется под эндотрахеальным наркозом [1,2,3,7,12,17]. При локализации конкремента в верхней и средней трети мочеточника применяется люмбоскопический ретроперитонеальный доступ. При расположении конкрементов в нижней трети мочеточника используется трансперитонеальный доступ [4]. Обычно устанавливаются три-четыре эндопорта [12,22].

Особенностью ретроперитонеального доступа является создание достаточного пространства – полости для манипуляций и выхода через фасцию Герота на зоны мочеточника. До операции части пациентов устанавливают стент [6,7,8,23,29].

Эндовидеохирургический метод лечения больных с мочекаменной болезнью после дистанционной ударноволновой литотрипсии является современным перспективным малоинвазивным вмешательством, позволяющим удалить камень и восстановить функцию почек [23].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Eraky I. Penal Access by urologist or radiologist for percutaneous ureterolithotomy is it still an issue. *J Urol* 1995; 167: 141-144
2. Raboy A, Ferzli GS, Loffreda R, Albert PS. Laparoscopic ureterolithotomy. *European Urology* 1992; 39 (3): 223-225
3. Антонов АВ. Эндовидеохирургические операции на почках и мочеточниках ретроперитонеальным доступом. Автореф. Дис. канд. мед. наук. СПб, 1999
4. Гэри Дж Винд. Прикладная лапароскопическая анатомия: Брюшная полость и малый таз. Медицинская литература 1999; 366
5. Зильберман МН, Баев ВА. Прямая ретроперитонеоскопия: Метод. Рекомендации для врачей. Оренбург. 1978; 61
6. Курбатов ДГ. Применение ретроперитонеоскопа в хирургии органов забрюшинного пространства. Автореф. Дис. канд. мед. наук. Кемерово, 1994
7. Курбатов ДГ, Рублевский ВП. Метод ретроперитонеоскопии в хирургии органов забрюшинного пространства. *Урология и нефрология* 1998;(5):35-36
8. Аль-Шукри СХ, Антонов АВ, Новиков ПБ, Островская АА. Новые возможности в лечении мочекаменной болезни. *Нефрология* 2004;8 (1):77-80
9. Рублевский ВП. Клиническое обоснование и применение ретроперитонеоскопии в лечении больных уретеролитиазом. Автореф. дис. канд. мед. наук. Киев.1990; 19
10. Степанов ВН, Кадыров ЗА. Атлас лапароскопических операций в урологии. М. «Миклош» 2001;121
11. Bartel M. Die retroperitoneoskopie. *Zentralbl Chir* 1969; 94 (12):377-383
12. Bellman GC, Smith AD. Special considerations in the technique of laparoscopic ureterolithotomy. *J Urol* 1994; 151 (1):146-149
13. Coptcoat MJ. The future of laparoscopy in urology. *Ann Urol (Paris)* 1995; 29 (2):117-121
14. Reddick EY. *Atlas of laparoscopic surgery*. New York: Raven Press 1993;128
15. Escovar Diaz P, Rey Pacheco M, Lopez Escalante JR et al. Ureterolithotomy laparoscopica. *Arch Esp Urol* 1993; 46(7): 633-637
16. Freid RM, Smith AD Les complications de la chirurgie laparoscopique en urologie. *Progr Urol* 1993; 3 (2): 284-291
17. Gangal HT, Gangal PH, Gangal MH. An attempt at a percutaneous retroperitoneoscopic approach to ureterolithotomy. *Surg Endosc* 1993; 7 (5):455-458
18. Gaur DD. Laparoscopic operativ retroperitoneoscopy: use of new device. *J Urol* 1992; 148 (14): 1137-1139
19. Gaur DD. Retroperitoneal surgery of the kidney, ureter and adrenal gland. *Endosc Surg Allied Technol* 1995; 3 (1): 3-8
20. Holman E, Salah MA, Toth C. Endoscopic clip knot suturing technique. Preliminary report of application in retroperitoneal ureterolithotomies. *J Laparoendosc Surg* 1995; 5 (3): 177-180
21. Matsuda T, Uchida J, Muguruma K et al. Complications in urological laparoscopic surgery. *Hinyokika Kiyo* 1993; 39 (4): 337-343

22. Борисов АЕ. Эндовидеохирургия органов забрюшинного пространства. СПб., 2000; 379 – 414
23. Rioja Sanz C, Mingues Peman J, Blas Marin M et al. UreterolitECTomia laparoscopica: un nuevo recurso. *Atlas Urol Esp* 1992;16 (4): 280-283
24. Coptcoat MJ. The future of laparoscopy in urology. *Ann Urol (Paris)* 1995; 29 (2):117-121
25. Marti-Vicente A, Garcia V, Toro H et al. Accidentes y complicaciones de la laparoscopia. Revision de 8.915 casos. *Rev Esp Enferm Dig* 1992; 82 (6): 411-417
26. Bremner WG, Kumar CM. Delayed surgical emphysema, pneumo-mediastinum and bilateral pneumothoraces after postoperative vomiting. *Br J Clin Anaesth* 1993; 71 (2):296-297
27. Knos GB, Sung YF, Toledo A. Pneumopericardium associated with laparoscopy. *J Clin Anaesth* 1991; 3 (1): 56-59
28. Седов ВМ, Стрижелецкий ВВ. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика. СПб. Медицинское издательство, 2002;1-180
29. Антонов АВ, Аль-Шукри СХ. Эндовидеохирургические операции на верхних мочевых путях (наш первый опыт). *Избранные вопросы урологии и андрологии: диагностика и лечение*. Материалы III Дальневосточной конференции урологов. Владивосток, 2003;11-17

Поступила в редакцию 21.12.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© Ж.Б.Бекназаров, А.Т.Таджибаев, 2008
УДК 616.32-053.2-089

Ж.Б. Бекназаров, А.Т. Таджибаев

НОВЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЭКСТРОФИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ

Zh.B. Beknazarov, A.T. Tadzhibaev

NEW METHODS OF SURGICAL CORRECTION IN EXSTROPHY OF THE URINARY BLADDER IN CHILDREN

Кафедра хирургии с курсом детской хирургии Ташкентского института усовершенствования врачей, Кафедра госпитальной хирургии детского возраста Ташкентского педиатрического медицинского института, Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Обоснование новых методов оперативных вмешательств при экстрофии мочевого пузыря. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучены результаты 45 операций у детей с экстрофией мочевого пузыря. Применены модифицированные методы оперативного устранения дефектов мочевого пузыря, передней брюшной стенки и лобковых костей. Больные были распределены на 3 группы: 1-я группа – 16 больным проведена одноэтапная операция с приближением лобковых костей без остеотомии; 2-я группа – 22 больным проведена цистосфинктероуретропластика с приближением лонного сочленения без остеотомии и поперечным ушиванием апоневроза наружной косой и прямых мышц живота; 3-я группа – одноэтапная операция с приближением лобковых костей без остеотомии в модификации клиники, была проведена 7 больным. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В первой группе отмечалось высокое число различных осложнений; в раннем послеоперационном периоде их было 15, что составило 93,75%, в более позднем периоде 19 – 118,75%. Во второй группе, в раннем послеоперационном периоде осложнений не было, в более позднем периоде было всего 12 осложнений – 54,54%. У больных третьей группы, оперированных новым методом приближения лобковых костей, осложнений в раннем послеоперационном периоде не было. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При экстрофии мочевого пузыря у детей показана ранняя одноэтапная оперативная коррекция порока. Эффективность данной методики прямо пропорциональна возрасту больного и является основной причиной успешности реконструктивно-пластических операций при экстрофии мочевого пузыря. Все лечебные мероприятия экстрофии мочевого пузыря необходимо заканчивать к дошкольному возрасту. К отведению мочи в кишечник необходимо прибегать только после неудачно выполненных реконструктивно-пластических операций.

Ключевые слова: экстрофия мочевого пузыря, пластика мочевого пузыря, пластика передней брюшной стенки, остеотомия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to substantiate new methods of operative interventions in cases of exstrophy of the urinary bladder. **PATIENTS AND METHODS.** Results of 45 operations in children with exstrophy of the urinary bladder were analyzed. Modified methods were used for elimination of defects of the urinary bladder, anterior abdominal wall and share bones. The patients were divided into 3 groups: the first group consisted of 16 patients; in them a one-stage operation was performed for bringing near the share bones without osteotomy. In the second group (22 patients) cystosphincterourethroplasty was made for bringing near symphysis pubis without osteotomy and with transversal suture of aponeurosis of the external oblique and rectal abdominal muscles. In the third group (7 patients) a one-stage operation was performed for bringing near the share bones without osteotomy in the clinic's modification. **RESULTS.** High incidence of different complications was noted in the first group; there were 15 (93.75%) complications in the early postoperative period, in the later period there were 19 (118.75%). In the second group there were no complications in the early postoperative period, and in the late period there were only 12 complications (54.54%). In the patients of the third group operated by the new modified method of bringing share bones nearer there were no complications in the early postoperative period. **CONCLUSION.** Early one-stage operative correction of the defect is indicated in children with exstrophy of the urinary bladder. Effectiveness of this technique is in direct proportion to the patient's age and is the main cause of successful reconstructive plastic operations for exstrophy of the urinary bladder. All medical measures for exstrophy of the urinary bladder must be completed by the preschool age. Diversion of urine into intestine should be used but after failed reconstructive-plastic operations.

Key words: exstrophy of the urinary bladder, urinary bladder plasty, plasty of the anterior abdominal wall, osteotomy.

ВВЕДЕНИЕ

Экстрофия мочевого пузыря (ЭМП) является наиболее тяжелым урогенитальным пороком, который характеризуется незаращением передней брюшной стенки, мочевого пузыря, уретры и тазового кольца.

ЭМП – редкий порок развития, встречается 1

на 30–50 тысяч новорожденных [1]. Этот порок наблюдается у мальчиков в 2–6 раз чаще, чем у девочек [2], по нашим данным 4:1. Половина детей с ЭМП не доживают до 10-летнего возраста, а 2/3 погибают к 20 годам. В литературе встречаются описания единичных случаев, когда неоперированные больные живут 50 лет и более, однако у

них нередко (1,1–4%) развиваются злокачественные опухоли открытого органа [3].

Лечение ЭМП только хирургическое, оно должно разрешать следующие задачи: 1. Создание соответствующего резервуара, собирающего мочу и опорожняемого по желанию больного; 2. Пластику дефекта передней брюшной стенки; 3. Формирование наружных половых органов; 4. Приближение лобковых костей [4].

Эти положения не потеряли актуальности и до настоящего времени. Несмотря на значительные успехи медицины, и детской урологии в частности, данная проблема остается наиболее сложной. Все хирургические вмешательства при ЭМП можно разделить на три основные группы: 1 – реконструктивно-пластические операции, 2 – отведение мочи в кишечник и 3 – создание изолированного мочевого пузыря [5].

В разное время исследователи выбирали различные методы хирургического вмешательства. Операции проводились в 2–3 этапа. Первым этапом проводили цистопластику, вторым этапом сфинктеропластику с приближением лонных костей различными способами и третьим этапом уретропластику. Экстрофированный пузырь имеет нормальное кровообращение и нормальный нейромышечный аппарат, а потому, как только производится пластика пузыря, он способен иметь полноценную функцию детрузора [6]. В последние два десятилетия многие хирурги стали отдавать предпочтение проведению одноэтапных операций [7, 8]. После всех реконструктивно-пластических операций отмечаются различные осложнения. Одним из основных осложнений являются недержание и неудержание мочи, расхождение послеоперационной раны, уретральные и пузырно-шеечные свищи, пузырно-мочеточниковые рефлюксы, камни мочевого пузыря, пиелонефрит и цистит.

Проведенные морфологические исследования показали, что хаотическое расположение мышечных волокон сочетается с отсутствием и недоразвитием нервных ганглиев, а также с тяжелыми склеротическими изменениями стенки мочевого пузыря, и эти процессы усугубляются, если проводить операции в более поздние сроки [9]. Однако правильные показания, совершенствование оперативной техники, тщательное наблюдение и уход в послеоперационном периоде обеспечивают хорошие результаты реконструктивных операций [10].

Таблица 1

Распределение детей с экстрофией мочевого пузыря по возрасту и полу

Пол	Возраст детей					Количество
	1-30 дней	1-12 месяц	1-3 лет	4-7 лет	8-14 лет	
Мальчики	5	16	10	4	1	36
Девочки	1	4	2	2	–	9
Всего	6	20	12	6	1	45

Таблица 2

Распределение больных с экстрофией мочевого пузыря по группам в зависимости от вида операции и возраста

Группы	Возраст детей					Всего
	1-30 дней	1-12 месяц	1-3 лет	4-7 лет	8-14 лет	
I группа	1	8	3	2	1	16
II группа	2	9	8	4	–	22
III группа	3	3	1	–	–	7
Всего	6	20	12	6	1	45

Целью настоящего исследования явилось обоснование новых методов оперативных вмешательств при ЭМП для профилактики вышеописанных осложнений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В нашей клинике с 1992 года ведется разработка ранних оперативных вмешательств – в период новорожденности. За этот период в нашей клинике были изучены результаты 45 операций больных детей с ЭМП в возрасте от периода новорожденности до 14 лет (табл. 1).

К моменту выполнения одноэтапной реконструктивно-пластической операции при ЭМП у детей наша клиника прошла несколько этапов своего развития. Традиционно мы придерживаемся физиологичного восстановления мочеиспускания и континенции у детей путем восстановления анатомически нормальной синтопии мочевого пузыря, приближения лобковых костей, физиологичного положения мышц и апоневроза передней брюшной стенки из местных тканей.

Первый этап продолжался до 1992 года. За этот период 24 больным пересадили мочеточники в сигмовидную кишку с антирефлюксным механизмом в модификации клиники. При изучении отдаленных результатов у этих больных отмечался хронический пиелонефрит, их мы не включили в наше исследование.

С 1996 года, начало второго этапа развития, всем больным использовали одноэтапную реконструктивно-пластическую операцию собственными тканями мочевого пузыря и передней брюшной стенки – цистосфинктероуретропластику (ЦСУП).

Мы применили одноэтапную реконструктивно-

Распределение больных с экстрофией мочевого пузыря в зависимости от расхождения симфиза и возраста

	Возраст детей					Всего
	1-30 дней	1-12 месяц	1-3 лет	4-7 лет	8-14 лет	
Количество больных	2	8	3	2	1	16
Диастаз симфиза	4,6 и 5,2	4,2±0,8	4,9±0,6	7,4±0,5	7,3	4,9±0,8

пластическую операцию 16 больным с приближением лобковых костей без остеотомии.

Поступившие больные в нашу клинику были всесторонне обследованы, затем в зависимости от состояния слизистой оболочки, размера экстрофированного мочевого пузыря и расхождения лобковых костей проводилось оперативное лечение (табл. 2).

У I группы всем больным была осуществлена ЦСУП с приближением лобковых костей без остеотомии (табл. 3).

Оперативное лечение начинали с закрытия мочевого пузыря с приближением лонных костей без остеотомии. После обычной цистопластики ассистент ротирует (мануально) большие вертелы с обеих сторон, чтобы сблизить лонные кости. И горизонтальным матрацным швом накладывали латерально нейлоновую нить 2/0, в кальцифицированной части кости, узлом кпереди, чтобы предотвратить эрозию в уретру, и специальным приспособлением фиксировали в этом положении, затем проводили сфинктероуретропластику с обычной продольной пластикой передней брюшной стенки. В раннем и в более позднем послеоперационном периоде у больных отмечались различные осложнения.

С 2001 года начинается второй этап развития реконструктивно-пластической операции: выполнение 22 больным одноэтапной операции по Г.А. Баринову в модификации клиники, в возрасте от периода новорожденности до 6 лет.

Учитывая опыт результатов операций у предыдущей группы мы несколько изменили некоторые принципы реконструктивно-пластической операции: 1 – щадящим и частичным выделением поперечно-полосатой наружной мышцы шейки мочевого пузыря от внутренней поверхности лонных костей, мы ушивали ее над сформированной шейкой мочевого пузыря с последующим гофрированием по Державину; 2 – апоневроз наружной косой и прямой мышцы живота и кожу над ней ушивали поперечно.

При недоразвитии лонного сочленения и диастаза между ними более 5 см приближение симфиза без остеотомии представляет большие трудности. Однако и передняя, и задняя остеотомии яв-

ляются чрезвычайно травматичной операцией. При большом расхождении симфиза, когда диастаз достигает 7–9 см, попытка приближения симфиза и ушивание его обычно бывает неудач-

ным. Часто в раннем послеоперационном периоде происходит расхождение лонного сочленения, и он принимает свое первоначальное положение. Поэтому при больших расхождениях симфиза после выполнения ЦСУП закрытие передней брюшной стенки осуществляется ушиванием апоневроза в поперечном направлении. При этом края прямых мышц живота ушиваются продольно и по возможности без натяжения.

После восстановления целостности мочевого пузыря, сфинктера и уретры, медиальные листки мышечно-апоневротической пластинки подшиваются к расщепленным пучкам апоневроза, прикрепляемого к нижнему краю лонного сочленения в поперечном направлении, образуя искусственные связки шейки мочевого пузыря. Над ним поперечно ушиваются подкожно-жировой слой и кожа.

Нами был разработан новый способ закрытия дефекта мочевого пузыря и передней брюшной стенки из местных тканей с приближением лобковых костей без остеотомии. Предложенные способы отличаются тем, что после соответствующей мобилизации мочевого пузыря производится Y-образное ушивание этих краев, викрилом или проленом (7/0), без захвата слизистой оболочки до шейки мочевого пузыря.

Разрезом, выполненным по границе перехода слизистой мочевого пузыря на кожу передней брюшной стенки, выделяются края стенки мочевого пузыря и ушиванием этих краев Y-образным швом восстанавливается целостность пузыря, затем проводится сфинктероуретропластика (патент на изобретение IAP 03079, 27.06.2006). После восстановления целостности мочевого пузыря, сфинктера и уретры проводили приближение симфиза лобковых костей. Прошивая хрящевую часть лобковых костей П-образным швом, синтетической нитью 2/0, и закрепляя специальным аппаратом, нам удалось сократить диастаз от 4 до 2 см. Эффективность методики зависела от возраста и величины диастаза лобковых костей. После чего медиальные листки мышечно-апоневротической пластинки сверху подшиваются к расщепленным пучкам апоневроза, прикрепляемого к нижнему краю лонного сочленения в поперечном направлении, что снимало напряжение передней брюшной

стенки и образовывало искусственную связку шейки мочевого пузыря. Над ним поперечно ушиваются подкожно-жировой слой и кожа. Эффективность методики обусловлена в предотвращение отрицательного влияния внутрибрюшного давления и напряжения мышечного слоя на линию шва, что предотвращает расхождение раны и лонных костей (патент на изобретение IAP 03153, 01.06.2006).

С конца 2004 года начинается следующий, третий, этап – выполнение одномоментной ЦСУП с приближением симфиза лобковых костей в модификации клиники. Так как одним из основных проблем при ЭМП в нашем исследовании, явилось приближение симфиза лобковых костей, что только после этого возможно физиологичное, анатомическое взаимоотношение внутренних половых органов, мочевого пузыря, апоневроза передней брюшной стенки и прямых мышц живота, нами был разработан новый метод приближения симфиза лобковых костей. После проведения одноэтапной ЦСУП, производили приближение симфиза лобковых костей проведением через запираемые отверстия таза с обеих сторон в безсосудистой зоне трех лавсановых нитей 2/0 под элементами семенного канатика у мальчиков и над круглой связкой матки у девочек и завязывали их узлом кпереди симфиза, чтобы предотвратить эрозию в уретру. Упругие свойства лавсановой нити прочно фиксируют лонное сочленение в заданном положении, и препятствуют расхождению симфиза без использования специальных аппаратов (положительное решение на заявку IAP 2006 0243). Нам удалось снизить размеры диастаза от 3 до 1 см. После приближения лобковых костей проводили пластику передней брюшной стенки продольным ушиванием. По данной методике оперировано 7 больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 16 детей первой группы отмечались следующие осложнения: в раннем послеоперационном периоде у 1 новорожденного и 8 детей годовалого возраста (56,25%) произошло расхождение лонного симфиза, а также полное расхождение раны у новорожденного. У детей от 1 года до 3-х лет из 3 больных после сближения лона расхождение произошло у 2 пациентов (12,5%). В следующих возрастных группах больных от 4 до 14 лет ни у одного больного из 3 также не удалась попытка сближения лонного симфиза. Всего 15 осложнений – 93,75%. В более позднем послеоперационном периоде отмечались следующие осложнения: пузырно-шеечные свищи – 4 (25%), инфекция мочевых путей – 2 (12,5%), малые размеры мочевого пу-

зыря – 2 (12,5%), недержание мочи – 2 (12,5%), недержание мочи – 3 (18,75%), камни мочевого пузыря – 3 (18,75%), пузырно-мочеточниковый рефлюкс – 3 (18,75%). Всего 19 осложнений – 118,75%.

Во время второго этапа развития – проведения одномоментной цистосфинктероуретропластики с поперечным ушиванием передней брюшной стенки 22 больным отмечались следующие осложнения: кожно-пузырные свищи – 3 (13,64%), кожно-уретральные свищи – 4 (18,18%), инфекция мочевых путей – 2 (9%), недержание мочи – 1 (4,54%), недержание мочи – 2 (9%). Всего 12 осложнений – 54,54%.

Во время третьего этапа развития – выполнения одномоментной цистосфинктероуретропластики 7 больным, с приближением лобковых костей по вышеописанной методике, ближайшие и отдаленные результаты показали достаточно хорошую эффективность одномоментной реконструктивно-пластической операции. Никаких вышеописанных осложнений и расхождения лобковых костей не отмечалось ни у одного больного, что составило 100% хорошего результата.

ОБСУЖДЕНИЕ

По-видимому, из-за большого расхождения лобковых костей в раннем периоде после операции наблюдались различные осложнения.

В развитии пузырно-мочеточникового рефлюкса играет большую роль анатомическая особенность: величина угла соединения юкставезикального и интрамурального отделов мочеточника, которая с возрастом ребенка меняется. У детей младшего возраста и новорожденных этот угол близок к вертикальному, тогда как у детей старшего возраста и взрослых пузырно-мочеточниковый сегмент располагается под косым углом, что предотвращает развитие ПМР, чего мы и добиваемся наложением Y-образного шва.

Недоразвитие трех плоских боковых мышечных пар и двух прямых мышц живота создают большую проблему пластики передней брюшной стенки. В норме шесть мышечных групп с огромной силой пытаются растянуть белую линию живота, две же напряженных прямых мышцы живота противодействуют этой силе, разгружая белую линию. При продольном ушивании эта сила приводит к нарушению статики брюшной стенки, из-за отсутствия двух прямых мышц живота, в связи с чем отмечается склонность к расхождению послеоперационных швов, кроме того, после операции затрудняется кашель и акт дефекации, усиливается опасность возникновения пневмонии. Эффективность методики заключается в предотвращении

отрицательного влияния внутрибрюшного давления и напряжения мышечного слоя на линию шва, и соответственно предотвращает расхождение раны.

Y-образный шов, накладываемый на мочевой пузырь, предотвращает образование пузырно-мочеточникового рефлюкса, обусловленный формированием положения antiflexio мочевого пузыря. При этом мы исходили из того, что одномоментная операция позволила нам снизить общее количество оперативных вмешательств. Также этот метод операции позволил нам создать дополнительное препятствие естественной деривации мочи, что стимулировало увеличение объема мочевого пузыря.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди факторов, определяющих успех ранней операции, выделяются: отсутствие инфицирования верхних мочевыводящих путей и воспаления слизистой мочевого пузыря; пузырный эпителий не перерожден; сближение лонных костей у новорожденных достигается без остеотомии; операция, произведенная в первые часы и дни жизни предохраняет от восходящей инфекции, нормализация анатомических соотношений ведет к гармоничному развитию ребенка.

При ЭМП показана ранняя оперативная коррекция порока, так как эффективность раннего оперативного вмешательства, включая приближение лобковых костей без остеосинтеза, при пластике мочевого пузыря у детей прямо пропорциональна возрасту больного. Разработанные способы закрытия дефекта передней брюшной стенки и мочевого пузыря с приближением лобковых костей являются основной причиной успешности реконструктивно-пластических операций при ЭМП. Акушерам-

гинекологам, неонатологам, педиатрам и другим практическим врачам, которые работают с новорожденными, рекомендуется раннее направление детей с ЭМП в специализированный стационар. Все лечебные мероприятия при ЭМП необходимо заканчивать к дошкольному возрасту. К отведению мочи в кишечник необходимо прибегать только после неудачно выполненных реконструктивно-пластических операций.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ramualdi P. Intervento sulla exstrosia vesicale. *Minerva Pediatrica* 1972;2(28): 1168–1169
2. Куц НЛ, Бондарь ГВ. К хирургическому лечению экстрофии мочевого пузыря. В: *Вопросы реконструктивно – восстановительной хирургии у детей*. Л., 1969; 222–223
3. Пушкина ТМ. Пороки развития мочеполовых органов таза. В: Жданова МН, ред. *Травмы и хирургические заболевания органов таза и наружных половых органов*. Медицина, Л., 1969; 5–83
4. Баиров ГА, Осипов ИБ, Ахмеджанов И, Баблюян АС. Хирургическое лечение недержания мочи. В: *Советская педиатрия. Выпуск 6*. Медицина, М., 1988; 126–139
5. Баиров ГА, Осипов ИБ, Ахмеджанов И. Результаты отведения мочи в кишечник при экстрофии мочевого пузыря у детей. *Вестн Хирургии* 1986;(2): 86–89
6. Shapiro E, Jeffs RD, Gearhart JP, Lepor H. Muscarinic cholinergic receptors in bladder exstrophy: Insights into surgical management. *J Urol* 1985; 134:308–310
7. Canning DA, Gearhart JP. Экстрофия мочевого пузыря. В Ашкрафт КУ, Холдер ТМ, ред. *Детская хирургия*. СПб, 1999, Т. 3; 11–27
8. Исаков ЮФ, Ерохин АП. Гипоспадия, эписпадия, экстрофия мочевого пузыря, эктопия устьев мочеточников. В: *Основы детской урологии и нефрологии*. Здоров'я, Киев; 131–136
9. Rudin L, Tannenbaum M, Lattimer JK. Histological diagnosis of the exstrophied bladder after anatomical closure. *J Urol* 1972; 108(5): 803–807
10. Баиров ГА, Ахмеджанов И, Осипов ИБ. Реконструктивно-пластические операции при экстрофии мочевого пузыря у детей. *Вестн Хирургии* 1986(6): 105–108

Поступила в редакцию 26.11.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© Г.-Й.Грене, Е.Кисс, 2008
УДК 616.61-008.6-079.4

Г.-Й. Грене, Е. Кисс

НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 3: МЕМБРАНОЗНО-
ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, IgA НЕФРОПАТИЯ,
ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ, АМИЛОИДОЗ,
ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ НЕФРОПАТИЯ

H.-J.Gröne, E.Kiss

NEPHROTIC SYNDROME: HISTOPATHOLOGICAL DIFFERENTIAL
DIAGNOSTICS. PART 3: MEMBRANOUS PROLIFERATIVE
GLOMERULONEPHRITIS, IGA NEPHROPATHY, DIABETIC NEPHROPATHY,
AMYLOIDOSIS, POST-TRANSPLANT NEPHROPATHY

Отдел клеточной и молекулярной патологии германского онкологического научного центра, Гейдельберг, Германия

Ключевые слова: нефротический синдром, определение, классификация, морфология, патофизиология, диагностика.

Key words: nephrotic syndrome, definition, classification, morphology, pathophysiology, diagnostics.

**МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ**

Большинство детских и юношеских случаев мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МПГН) являются идиопатическими. Вторичные формы, преобладающие во взрослой популяции, связаны или с криоглобулинемией или HCV инфекцией (табл. 7). У примерно 50% пациентов отмечается либо нефротический уровень протеинурии, либо явный нефротический синдром, ассоциированный с гематурией, гипертензией и умеренным ухудшением функции почек.

Патогенез

Считается, что в патогенезе МПГН типа 1 основной является гломерулярная депозиция иммунных комплексов из микроциркуляции. Иммунные комплексы преимущественно локализуются в мезангии и субэндотелиальном пространстве.

Таблица 7

Вторичные формы МПГН

Инфекции

Хронические гепатиты В и С, бактериальные эндокардиты, инфицированные желудочко-предсердные шунты, лепра, малярия, микоплазма, ВИЧ

Аутоиммунные заболевания

Смешанная криоглобулинемия, СКВ, ревматоидный артрит, синдром Сьегрена

Злокачественные новообразования

Лимфомы, лейкомии

Иммунные комплексы активируют комплемент через классический путь, ведущий к генерации хемотоксических факторов (C5a), опсонинов (C3a) и мембран атакующего комплекса (C5b – C9). Хемотоксические факторы опосредуют накопление лейкоцитов и тромбоцитов. Лейкоциты высвобождают оксиданты и протеазы, которые опосредуют повреждение капиллярной стенки и вызывают протеинурию. Цитокины и факторы роста, высвобождающиеся как экзогенными, так и эндогенными гломерулярными клетками, приводят к мезангиальной пролиферации и экспансии матрикса.

Патофизиологическая основа МПГН связана с неконтролируемой системной активацией альтернативного пути каскада комплемента. У некоторых пациентов утрата регуляции системы комплемента вызывается C3 нефритическим фактором – аутоантителом, направленным против C3 конвертазы альтернативного пути. Было найдено, что гомозиготный дефицит фактора H – растворимого регулятора системы комплемента, образующегося в печени, часто ассоциирован с МПГН типа 2.

Высокая частота рецидивов в почечных трансплантатах подтверждает роль *циркулирующего фактора* в патогенезе МПГН типа 2.

Патология

Светооптически повреждения характеризуются признаками мезангиальной пролиферации и утол-

Таблица 8

Заболевания, связанные с гломерулярными отложениями IgA

Первичные причины

- IgA нефропатия
- Пурпура Шенляйн–Геноха

Вторичные причины

- Заболевания печени: алкогольный цирроз, гепатит В, хронический шистозоматоз
- Заболевания кишечника: целиакия, хронический язвенный колит, болезнь Крона
- Заболевания кожи: герпетический дерматит, псориаз
- Заболевания легких: саркоидоз, гемосидероз, кистозный фиброз
- Опухоли: карцинома легкого, гортани, поджелудочной железы, фунгоидный микоз
- Системные иммунные расстройства: псориазный артрит, анкилозирующий спондилит, синдром Сьегрена, синдром Бехчета, синдром Рейтера, семейная иммунная тромбоцитопения.
- Заболевания, сочетающиеся с IgA нефритом: болезнь минимальных изменений, ANCA-позитивный васкулит, диабетическая нефропатия, мембранозная нефропатия, гранулематоз Вегенера.

щением мембран капилляров клубочка вследствие наличия периферических иммунных депозитов капиллярной стенки и усиления контура («трамвайные рельсы») гломерулярных базальных мембран (ГБМ). Каждый из этих признаков может быть выражен в различной степени. При идиопатическом МПГН пролиферация имеет типичную единообразную диффузную форму, в отличие от нерегулярной вовлеченности в процесс, наблюдаемой при пролиферативной форме волчаночного нефрита. Полулуния могут быть как при идиопатическом, так и при вторичном вариантах. При прогрессировании повреждений наблюдается уменьшение клеточности, накопление матрикса или, при длительном течении, нарастание признаков склерозирования.

Позже, по мере прогрессирования заболевания, выявляются тубулярная атрофия, интерстициальный и сосудистый фиброз.

МПГН типа 1 (мезангиокапиллярный ГН; 80% случаев МПГН) ультраструктурно характеризуется субэндотелиальными иммунокомплексными отложениями, которые в свою очередь стимулируют репликацию материала базальной мембраны и некоторых субэпителиальных депозитов.

Для МПГН типа 2 (болезнь плотных депозитов; 10-20% случаев МПГН) патогномоничны интрамембранозные плотные депозиты внутри базальной мембраны клубочков, канальцев и капсулы Боумена.

При МПГН типа 1 иммуногистологически отмечаются мезангиальное и субэндотелиальное окрашивание гранулярных отложений на IgG, M, C1q и C3, а также более слабое и вариабельное окрашивание на IgA и фибриноген. В случае МПГН типа 2 находят депозиты вдоль периферических гломерулярных и тубулярных базальных мембран.

Прогноз

МПГН типа 1 имеет тенденцию к медленному прогрессированию с незначительным количеством спонтанных ремиссий. Сообщалось, что десятилетняя выживаемость составляет 50%. Повторная биопсия, проведенная после длительного курса терапии, документировала регрессию мезангиокапиллярных повреждений, но с частой персистенцией мезангиальной гиперклеточности.

МПГН типа 2 обычно протекает более агрессивно, чем МПГН типа 1. Хотя, примерно у 20% пациентов с МПГН типа 2 может наблюдаться относительно стабильное течение. Более благоприятный результат свойственен пациентам с асимптоматической гематурией и субнефротической протеинурией, которые имеют фокальные и умеренные мембранопротеративные признаки при

нефробиопсии. МПГН рецидивирует в почечных трансплантатах с частотой 20–30% при типе 1 и 80–100% при типе 2. Однако клиническая значимость рецидивирования умеренна и менее чем в 10–20% случаев рецидив ответственен за отторжение трансплантата.

IgA НЕФРОПАТИЯ

IgA нефропатия (IgАН) – мезангиопротеративный гломерулонефрит, являющийся наиболее частым гломерулярным заболеванием. В подавляющем большинстве случаев IgАН – первичное изолированное заболевание почек. Тем не менее имеется немало клинических ситуаций, которые, по-видимому, предрасполагают к вторичной IgАН (табл. 8). Клинические проявления первичной IgАН нефропатии обычно возникают во второй или третьей декаде жизни, преимущественно у лиц мужского пола.

Приблизительно у 40–50% пациентов имеется рецидивирующая макроскопическая гематурия, которая обычно сочетается с инфекцией респираторного тракта. Асимптоматическая гематурия с протеинурией или без нее отмечается в 30–50% случаев. Нефротический синдром имеет место только у 5% всех больных с IgA и более характерен для детей и подростков.

Патогенез

Потенциальные механизмы, лежащие в основе депозиции IgA и прогрессии поражения почек, представлены на рис 3.

У людей продуцируется два изотипа иммуноглобулина А подклассов IgA 1 и IgA 2. Плазматические клетки, ассоциированные с гастроинтести-

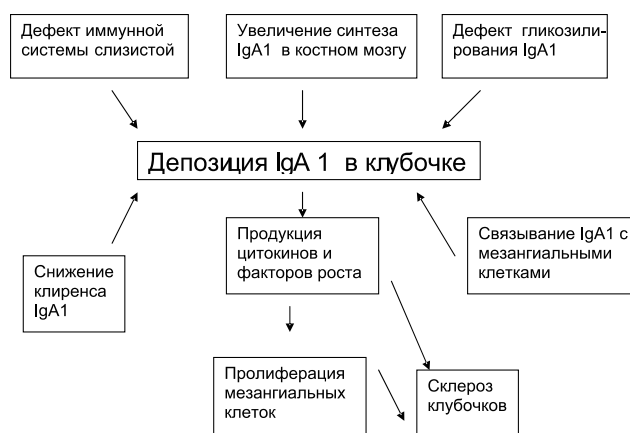


Рис. 3. Потенциальные механизмы, обуславливающие гломерулярную депозицию IgA и прогрессию почечного заболевания при IgAN [Donadio J, Grande JP. 2002; *NEJM* 10:738-748].

нальным и респираторным трактом, продуцируют IgA1 и IgA 2, тогда как плазматические клетки костного мозга, лимфатических узлов и селезенки продуцируют преимущественно IgA1. Гломерулярные депозиты IgA в IgAN, по-видимому, относятся исключительно к подклассу IgA1.

Начало IgAN может быть связано с инфекцией респираторного тракта. Имеющиеся данные позволяют полагать, что иммунитет слизистых, который частично осуществляется IgA, снижается у пациентов с IgAN. Сниженный ответ IgA на антигены слизистой может запускать увеличение продукции полимерной формы IgA1 костным мозгом, что приводит к нарастанию сывороточного уровня IgA1. Однако только увеличение продукции IgA, по-видимому, недостаточно для развития IgAN, так как у пациентов с IgA-секретирующей миеломой наблюдаются повышенные уровни сывороточного IgA, но редко развивается IgAN.

Недавние исследования показали, что имеется дефект в галактозилировании IgA 1 как в сыровотке, так и в почке у пациентов с IgAN. Дефектное галактозилирование IgA1 возможно благодаря уменьшению β 1,3-галактозил трансферазной активности, что может снижать печеночный клиренс IgA 1 и запускать связывание IgA1 комплексов с гломерулярными мезангиальными клетками. Депозиты IgA1 в почке стимулируют продукцию различных цитокинов и факторов клетками почки и циркулирующими клетками воспаления, приводя к характерным гистопатологическим признакам мезангиально-клеточной пролиферации и экстрацеллюлярной депозиции в матриксе.

Мезангиальные отложения IgA часто сопровождаются депозитами C3, давая основания полагать, что система комплемента также вовлекается в почечное повреждение. Мезангиальная IgA акти-

вация C3, возможно, реализуется через альтернативный, маннозо-связывающий- лектиновый (MBL) путь, и это в обязательном порядке ведет к генерации C5b-9 комплекса, который в сублитических концентрациях может стимулировать мезангиальные клетки к продуцированию воспалительных медиаторов. Существование семейных форм IgAN предполагает вовлечение генетических составляющих в патогенез IgA нефропатии. Звеньевой анализ генома (genome-wide linkage analysis), проведенный в недавнем мультицентровом исследовании показал, что наличие в 60% внутриродственной связи при IgAN по 6q22-23 локусу.

Патология

При световой микроскопии изменения могут быть минимальны. Наиболее обычным проявлением является мезангиальная пролиферация, которая может быть фокально-сегментарной, но часто бывает диффузной и глобальной. Полулуния могут усугублять диффузный мезангиопротрофативный гломерулонефрит. В сравнении с другими хроническими гломерулярными заболеваниями гломерулосклероз с тубулярной атрофией и интерстициальным фиброзом при IgAN не являются характерными световыми признаками.

Иммуногистология: мезангиальные IgA депозиты являются определяющим признаком данного заболевания. IgA 1 депозиты могут иногда наблюдаться в стенках капилляров гломерул и их присутствие ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев отложение IgM сопровождается IgA. C3 депозиты обычно выявляются и имеют такое же распределение, как и IgA. Так же может наблюдаться позитивное окрашивание на C4 и C1q. Мезангиальные и парамезангиальные электронноплотные депозиты являются ультраструктурным проявлением IgAN. Иногда может наблюдаться фокальное истончение базальной мембраны.

Дифференциальный диагноз

IgAN нефропатия должна быть дифференцирована от пурпуры Шенляйн-Геноха.

Пурпура Шенляйн-Геноха (*Schonlein-Henoch purpura*) характеризуется наличием системных симптомов (мелкоточечной пурпуры, артралгии, абдоминальных болей) и морфологическими изменениями в почечном биоптате, похожими на IgAN. При биопсии кожи больных с пурпурой Шенляйн-Геноха в сосудах часто находят депозиты IgA. На основе семейных исследований было отмечено, что пурпура Шенляйн-Геноха и IgAN могут быть вариантами одного и того же патологического процесса. Однако факторы, приводящие к системной активации IgA-содержащих иммунных комплексов

Таблица 9

Прогностические маркеры при IgAN [Barratt J, Feehally J. JASN 2005; 16: 2088-2097]

Клинические	Гистопатологические
Плохой прогноз Пожилой возраст Длительность симптоматики Существенная протеинурия Гипертензия Почечная недостаточность Увеличение индекса массы тела	Полохой прогноз Светооптическая микроскопия Спайки с капсулой и полулуния Гломерулярный склероз Тубулярная атрофия Интерстициальный фиброз Утолщение сосудистой стенки
Хороший прогноз Рецидивирующая микроскопическая гематурия	Иммунофлуоресценция Отложение IgA в капиллярных петлях
Не влияет на прогноз Пол Этнос Уровень IgA	Ультраструктура Мезангиолизис Дефекты ГБМ Хороший прогноз Минимальные светооптические нарушения Не влияет на прогноз Интенсивность отложений IgA1 Дополнительное отложение IgM, IgG, C3

при пурпуре Шенляйн-Геноха, или локализованной активации при IgAN выявлены не были.

При IgAN, как при волчаночном нефрите, отмечается значительная степень варибельности гистологических изменений. C1q депозиты характерны для пациентов с волчаночным нефритом и менее часто выявляются при IgAN. Клинические и серологические проявления СКВ обеспечивают необходимые диагностические критерии.

Прогноз

Обычно IgAN прогрессирует медленно и приводит к терминальной почечной недостаточности 20–30% пациентов в течение 20–25 лет.

Гистологическая система оценки идентифицирует диффузный пролиферативный гломерулонефрит, степень глобального гломерулярного склероза, интерстициального фиброза и полулуний как маркеров неблагоприятного прогноза (табл. 9).

IgAN рецидивирует в 20–60% трансплантатов. Рецидивирование заболевания приводит к ухудшению почечной функции и потере трансплантата в 15% случаев, независимо от того, получен он от трупа или живого донора.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Диабетическая нефропатия (ДН) развивается примерно у 15–20% больных с диабетом типа 1 и 20–40% пациентов с диабетом типа 2. Нефротический синдром является характерным осложнением диабетической нефропатии. Он обычно появляется после длительного периода постепенно-

го нарастания протеинурии и часто прогрессирует вплоть до терминальной почечной недостаточности. Нефротический синдром выявляется у 87% пациентов с нефропатией при диабете типа 1 и 70% – при диабете типа 2. Терминальная почечная недостаточность развивается более чем в 75% случаев в течение 15 лет от момента регистрации выраженной протеинурии.

Патогенез

Диабетическая нефропатия характеризуется накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в гломерулярном мезангии и тубулоинтерстиции. Это может быть объяснено дисбалансом между синтезом и деградацией компонентов ЭЦМ, ведущим к патологическому накоплению коллагена, фибронектина и ламининов.

Патогенез диабетической нефропатии сложен. Он предполагает взаимодействие разных факторов: *генетических, гемодинамических* (повышенное системное и

интрагломерулярное давление, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS) с соответствующими гемодинамическими сдвигами, нарастание уровня эндотелина и других вазоактивных гормонов), *метаболических расстройств и окислительного стресса* с формированием конечных продуктов чрезмерного гликирования (AGEs) и активных кислородных радикалов (рис. 4).

Факторы риска, связанные с развитием ДН, включают возраст, неевропеоидную расу и мужской пол.

Наличие ДН в некоторых семьях с диабетом как типа 1, так и типа 2, привело к пониманию того, что *генетическая* предрасположенность способствует развитию этого заболевания. Полиморфизм генов ангиотензина и ангиотензин-1 конвертирующего энзима в хромосоме 17 и генетический дефект в регуляции продукции гликозаминогликанов

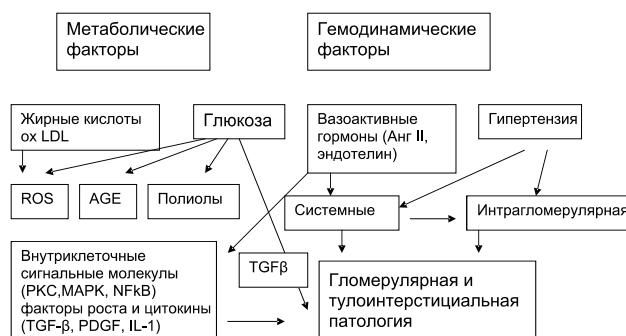


Рис. 4. Гемодинамические и негемодинамические факторы в патогенезе ДН (модифицировано по van Dijk C., Berl T, [Clin Sci 2004; 107: 125-136].

эндотелиальными и мезангиальными клетками также коррелировал с предрасположенностью к развитию ДН. Кроме того, вероятность появления диабетической нефропатии связана с генетическим локусом хромосомы 18q22.3-q23. Совсем недавно было показано, что пациенты с диабетом и более коротким аллельным вариантом гена карнозиназы *CNDP1* (*CNDP1* Мангейм) в хромосоме 18, имеют большие уровни карнозиназы и менее предрасположены к развитию нефропатии, чем лица с большим числом повторений лизина в лидирующем пептиде *CNDP1* гена. Фермент карнозиназы способствует деградации дипептида карнозина, несмотря на то, что карнозин, как сообщалось, ингибирует формирование AGE-молекул.

Показано, что *гипергликемия* ведет к накоплению AGE в тканях пациентов с диабетом. Уровни циркулирующих AGE повышаются при диабете, в частности, у пациентов с почечной недостаточностью, поскольку AGE в норме экскретируются с мочой.

AGE индуцируются при экспрессии и активации многочисленных транскрипционных факторов, вовлеченных в развитие диабетической нефропатии, включая ядерный фактор κB (NF- κB) и протеинкиназу C (PKC). Данный эффект может быть как прямым (через AGE рецепторы), так и непрямым (через генерацию свободных радикалов, приводящую к продукции цитокинов, молекул адгезии и хемокинов). При сахарном диабете в результате ненормальной метаболической среды, связанной с гипергликемией и гиперлипидемией, увеличиваются ROS. ROS способны активировать NF- κB и PKC в васкулярных эндотелиальных клетках, увеличивая продукцию цитокинов и экстрацеллюлярного матрикса, плазминогенного активатора ингибитора (PAI-1) и вазоконстрикторного эндотелина 1. Более того, PKC опосредует активность сосудистого эндотелиального фактора роста. Эти изменения могут вести к утолщению базальной мембраны, сосудистой окклюзии, увеличенной сосудистой проницаемости и усиленному ангиогенезу.

Гипергликемия лишь частично ответственна за гломерулярную гиперфильтрацию при ДН. Ранние гемодинамические изменения включают в себя низкое сосудистое сопротивление приносящей и выносящей артериол, значительное увеличение плазмотока, умеренное увеличение гломерулярного капиллярного давления, ведущего к повышению скорости клубочковой фильтрации. Повышенный уровень натрийуретического пептида (ANP), задержка жидкости и натрия вследствие удвоения его реабсорбции ко-транспортёрами в проксимальном канальце и уменьшенная активность RAAS очевидно связаны с индукцией гиперфильтрации у диабе-

тиков при плохом гликемическом контроле. Вклад в изменения почечной гемодинамики вносит и прямая вазодилатация, опосредованная осмотическим эффектом гипергликемии или сорбитолиндукцированной активацией полиольного пути. Изменения продукции субстанций, влияющих на сосудистый тонус, например, оксида азота (NO), в условиях диабета способны вызвать дисбаланс между ними, который также может быть в какой-то мере ответственным за развитие гиперфильтрации.

Тубулоинтерстициальные изменения, которые строго коррелируют с состоянием функции почек, не являются просто нижележащим отражением гломерулярного повреждения.

Предположительные механизмы, посредством которых вызывается негломерулярная почечная дисфункция, могут быть связаны с одновременной экспозицией просклеротических цитокинов в клубочке и тубулоинтерстиции, а также тубулотоксичностью, обусловленной нарастанием содержания белка в фильтрате.

Патология

Утолщение базальных мембран может обнаруживаться как в самом начале, так и в течение первых 2 лет после выявления сахарного диабета и служит чувствительным индикатором наличия данного заболевания.

В дополнение к изменениям в толщине и конфигурации капиллярных базальных мембран в клубочке могут быть распознаны четыре различных типа повреждения.

Диффузный гломерулосклероз характеризуется увеличением мезангиального матрикса, повреждением целых гломерулярных петель и вовлечением большей части клубочка. Может присутствовать мезангиальная клеточная пролиферация

Нодулярный гломерулосклероз (тельца Кимельстила–Вилсона) – наиболее характерное повреждение при ДН. Обычно он характеризуется узелковым накоплением гомогенного эозинофильного материала в мезангии. Эти повреждения обычно бывают ацеллюлярными в центре, но не по периферии. В процесс может быть вовлечено несколько лобул клубочка, а узелки часто имеют различный размер.

Повреждения в виде «капсулярной капли» и «фибриновой шапочки» являются гомогенными эозинофильными структурами переменного размера. Они могут локализоваться между базальной мембраной и прилежащим париетальным эпителием Боуменовской капсулы, между слоями базальной мембраны капсулы или находятся внутри просвета одной или более дилатированных капиллярных петель гломерулы, соответственно.

Артерии и артериолы. Гиалиноз артериол с вовлечением, как эфферентной, так и афферентной артериол относительно специфичен для ДН и часто связан с НС.

Тубулоинтерстиций. Тубулярная базальная мембрана часто утолщена и может быть расщеплена и расслоена. Иногда клетки проксимальных канальцев имеют нежную вакуолизацию цитоплазмы и содержат липиды, обычно у пациентов с манифестацией нефротического синдрома. Иногда выявляются так называемые изменения Армани-Эпштейн, связанные с наличием гликогена в канальцах. Тубулярная атрофия и интерстициальный фиброз обычны при прогрессии процесса и могут сопровождаться хроническими воспалительными инфильтратами.

Иммуногистология. При ДН могут наблюдаться диффузно-линейные или гранулярные локализации IgG вдоль гломерулярных капиллярных мембран, в мезангии и тубулярных базальных мембранах. Отложение IgG может сопровождаться депозицией IgM, IgA, C3, фибриногена. Иногда незначительное количество иммуноглобулинов и компонента отмечается в узелках, характерных для почечного повреждения при диабете.

Электронная микроскопия. В капиллярной стенке морфологические изменения представлены как в ГБМ, которая стандартно утолщена, так и в эпителиальных клетках, которые демонстрируют вариабельное слияние ножковых отростков подоцитов. Могут наблюдаться нодулярные повреждения мезангия, состоящие из коллагеновых фибрилл, маленьких липидных частичек и клеточных фрагментов. Клеточность уменьшена в центральных зонах узелков и увеличена – в периферических. По периферии нодулярных повреждений могут отмечаться слущенные эндотелиальные клетки. Просветы капилляров вокруг узелкового повреждения могут содержать полусферические электронноплотные материалы, так называемые «фибриновые шапочки». При диффузных повреждениях наблюдается глобальная экспансия мезангиального матрикса с коллагеновыми фибриллами и мелкими липидными частичками. Иногда электронноплотные депозиты выявляются в парамезангиальных и субэпителиальных областях. Электронноплотные депозиты вокруг сосудистой стенки соответствуют гиалиновым изменениям, видимым при световой микроскопии. В канальцах ультраструктурными изменениями являются увеличенного размера митохондрии и утолщенные базальные мембраны.

Дифференциальный диагноз

Диффузное повреждение, в частности на ранней стадии развития, когда мезангиальные клетки

пролиферируют, может быть перепутано с *генерализованной формой мезангиопротрофического гломерулонефрита*. Природа изменения капиллярной стенки должна быть отдифференцирована от той, которая наблюдается при *мембранозном гломерулонефрите*. При использовании метамин-серебряной краски (PASM) с докрасиванием PAS, в случае диабетической нефропатии вся капиллярная стенка красится в черный цвет, тогда как при мембранозном гломерулонефрите ГБМ окрашивается в черный, а субэпителиальные депозиты – в розовый. Электронная микроскопия – определяющий метод для такой дифференциальной диагностики. Наличие линейного окрашивания капиллярных стенок на альбумин при иммуногистохимии, дополненное появлением утолщенной ГБМ и отсутствие иммунных депозитов при электронной микроскопии, исключает возможность иммунокомплексно опосредованного гломерулонефрита.

Нодулярная форма диабетического гломерулосклероза не должна быть перепутана с другими пятью заболеваниями, при которых клубочки вовлекаются в процесс: *амилоидоз, болезнь отложения легких цепей, иммунотактоидный гломерулонефрит, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит и репаративная фаза тромботической микроангиопатии*. На практике сочетание наличия нодулярного мезангиолизиса, капсулярных капель и фибриновых шапок с гиалинозом приносящей и выносящей артериол является достаточными для диагностики ДН.

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз – термин, применяемый для обозначения заболеваний различной этиологии, одним из патологических признаков которых является накопление фибриллярных протеинов в экстрацеллюлярном пространстве.

Этиология/Классификация

Амилоидоз может быть классифицирован на:

Первичный амилоидоз с AL-амилоидом (Igλ: 75–80%; Igκ-light-chains) и *АН-амилоидом* (Igγ-heavy chains) представляет собой плазматочную дискразию, которая обычно характеризуется системной депозицией амилоида и увеличением моноклональных плазматических клеток в костном мозге – моноклональная В-клеточная неоплазия.

Вторичный амилоидоз с AA – амилоидом (сывороточный амилоид А)

Наследственная форма при семейной средиземноморской лихорадке (мутации криопирин/ANAPC1 гена и SAA изоформы предшественника).

Хроническое воспаление/инфекционные заболевания: хронический бронхит, ревматоидный артрит,

псориаз, болезнь Бехтерева (Morbus Bechterew), синдром Рейтера, синдром Стилла, СКВ, синдром Сьегрена, болезнь Крона, язвенный колит, туберкулез, остеомиелит, бронхоэктазия.

Неоплазии: Болезнь Ходжкина, макроглобулинемия Вальденстрема, почечно-клеточная карцинома.

Другие заболевания: болезнь Кастельмана.

Системный *сенильный амилоидоз* с AS (сенильный амилоид), происходящий из «дикого» типа транстиретина (преальбумина).

Наследственный амилоидоз аутосомно-доминантные заболевания вследствие мутации различных генов:

– Транстиретин (TTR) – аутосомно-доминантный TTR-амилоидоз

– Аполипопротеин А-1 (семейная амилоидополинейропатия)

– Гелсолин (семейная финская церебральная амилоиднейропатия)

– Цистатин С (фамильная исландская апоплексия)

Ятрогенный амилоидоз в виде β 2-микроглобулярного амилоида, который развивается в течение длительного гемодиализа.

Локализованные формы амилоидоза, связанные с болезнью Альцгеймера (А β) и диабетом типа 2.

Характеристики 4 основных типов системного амилоидоза представлены в табл. 10.

Амилоидоз недавно классифицирован на различные формы на основе химической природы их

амилоидных белковых предшественников и как было выявлено более чем 24 различных протеина, на сегодняшний день являются генетически обусловленными у людей (*Приложение 1*).

Патогенез

Предпосылкой для развития системного амилоидоза является присутствие амилоидогенного протеина в плазме. В большинстве случаев, предшественник – это нормальный протеин, имеющийся в ненормально высокой концентрации, или протеин с измененной конформацией, вызванной точечной мутацией, что наблюдается при большинстве семейных форм амилоидоза. Имеются дополнительные механизмы, которые неизвестны, так как у некоторых развивается амилоидоз, пока у других его нет, несмотря на появление такого же преамилоидного состояния. Вопрос является ли расщепление (cleavage) белка-предшественника важным для фибриллогенеза остается спорным.

На настоящий момент мало известно о молекулярных механизмах, которые играют роль в депозиции амилоидных фибрилл в специфических тканях-мишенях, таким образом приводя к различным клиническим синдромам при амилоидозе. Этот феномен может быть связанным с внутренними характеристиками амилоидогенных цепей. Специфические взаимодействия с тканевыми гликозаминогликанами или рецепторами клеточной поверхности, такими как мультилигандный рецептор для прогрессирующего гликозилирования ко-

Таблица 10

Характеристики основных типов системного амилоидоза

ТИП	Состав фибрилл	Белок предшественник	Основное заболевание	Клинические признаки	Лабораторные признаки
AL (первичный)	Моноклональные Ig легкие цепи	λ или κ легкая цепь соотношение λ к κ : 3:1	Плазмноклеточная дискразия	Кардиомиопатия, нефропатия, гепатомегалия, симптом «подушки» плеча (shoulder-pad sign), кистевой туннельный синдром (carpal tunnel syndrome)	М-протеинурия, белок Бен-Джонса в моче
ATTR (семейный)	Транстиретин	Вариантные формы транстиретина	Наследственный	Периферическая и автономная нейропатия, кардиомиопатия, катаракта (vitreous opacities)	Мутация гена транстиретина
AA (реактивный)	Амилоид А-протеин	Сывороточный амилоид А-белок (SAA)	Хронические воспалительные заболевания	Нефропатия, гепатомегалия, гастроэнтеропатия	Повышенный уровень SAA, CRP в сыворотке
A β 2M	β 2 микроглобулин	β 2 микроглобулин	Длительный гемодиализ	Остеоартикулярные расстройства, костные кисты, кистевой туннельный синдром (carpal tunnel syndrome)	Повышенные уровни β 2 микроглобулина в сыворотке

нечных продуктов, могут так же иметь значение в тканевой специфичности.

Патология

Амилоидоз диагностируется путем выявления тканевых депозитов бледно-розового цвета в срезах, окрашенных конго-красным, или оранжевого цвета и яблочно-зеленого цвета при поляризационной микроскопии.

Морфологические проявления депозитов не дифференцируют первичный и вторичный амилоид.

Амилоид может повреждать все компартменты почки, но клубочки повреждаются заметно чаще.

Клубочки. Депозиты амилоида ограничены мезангиальными областями на начальных этапах. Мезангиальные клетки не увеличиваются в размере, но они смещаются к периферии эозинофильными массами. При нодулярной форме мезангий расширяется за счет больших масс амилоида, которые сдавливают и компрометируют гломерулярные капилляры. По мере прогрессирования отложение депозитов инфильтрирует капиллярную стенку: вначале депозиты ограничиваются субэндотелиальным регионом, при развитых формах имеются большие субэпителиальные массы амилоида, формирующие шипы, которые проецируются в мочевое пространство. Шипы являются серебропозитивными и тиюфлавин Т-позитивными.

В тяжелых случаях, облитерация гломерул амилоидом становится полной с редукцией афинности для конго красного. Эпителиальная пролиферация и формирование полулуний редки при амилоидозе.

Сосуды всех размеров вовлекаются в процесс, депозиты амилоида инфильтрируют целиком сосудистую стенку как артерий, так и вен.

Тубулярные базальные мембраны так же часто содержат амилоидные депозиты преимущественно в дистальных трубчатках. В клетках тубулярного эпителия могут наблюдаться изменения, связанные с экскрецией протеина, в виде гиалиновых капель. Обычно имеются белковые цилиндры, которые не имеют фрагментации, в отличие от цилиндров Бен-Джонса при множественной миеломе.

Обработка срезов, окрашенных конго-красным, трипсином или перманганатом калия, позволяет дифференцировать AL и AA амилоиды. При этой обработке AA амилоид депозиты теряют двойное лучепреломление, тогда как AL депозиты амилоида остаются строго позитивными, так как они устойчивы к протеолизу.

Иммуногистохимически может наблюдаться неспецифическое окрашивание для некоторых иммуноглобулинов и компонентов комплемента в мезангии, капиллярной стенке и на уровне амилоид-

ных депозитов. Специфические антитела против AA амилоида и легких цепей помогают в определении состава амилоида, но результаты иногда трудно интерпретировать из-за неизвестных антигенов.

При электронной микроскопии в зоне депозитов могут наблюдаться характерные, беспорядочно ориентированные, не связанные между собой фибриллы шириной 8–10 нм и длиной от 30 нм. до 1 мк. В дополнение, эпителиальные клетки, контактирующие с фибриллами, неизменно имеют слияние ножковых отростков, тогда как невовлеченные эпителиальные клетки могут иметь нормальные педикулы.

Дифференциальная диагностика

Нодулярную форму гломерулярного амилоидоза следует отличать от диабета и других форм нодулярного клубочкового склероза.

Фибриллярный гломерулонефрит

Это редкое заболевание, встречающееся менее чем в 1% почечных биопсий и обычно сопровождающееся почечной недостаточностью, нефротическим уровнем протеинурии и микрогематурией. Ультроструктурно оно характеризуется депозицией беспорядочно организованных, вытянутых, не связанных между собой фибрилл в пределах 20 нм в мезангии и базальной мембране. Эти фибриллы обычно окрашиваются на IgG и C3, с большей вариабельностью и слабо позитивно в отношении других иммуноглобулинов. Светооптическая микроскопия выявляет различные гистологические признаки: мембранопролиферативный, мезангио-пролиферативный, диффузно-пролиферативный гломерулонефриты и экстракапиллярную пролиферацию. Окрашивание на амилоид негативно. Депозиция фибрилл ограничена почкой.

Иммунотактоидный гломерулонефрит определяется присутствием надлежащим образом упорядоченных микротрубочек, которые обычно имеют более 30 нм в диаметре в ГБМ и в мезангии. Микротрубочки могут быть видны в субэпителиальном пространстве с образованием шипов базальной мембраны. Иммуногистологически иногда выявляется гранулярное окрашивание моноклонального IgG (каппа или ламбда) и C3 вдоль капиллярных петель и мезангии. При световой микроскопии могут наблюдаться атипичный мембранозный или мембранозно-пролиферативный типы изменения клубочка. Депозиты не окрашиваются конго-красным. Иммунотактоидный гломерулонефрит может быть связан с моноклональной гаммопатией и/или гематологическим злокачественным процессом. В некоторых случаях наблюдаются гипокомплексемиия и оккультная криоглобулинемия.

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННЫЙ НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

После трансплантации почки более чем у 43% реципиентов развивается протеинурия свыше 1,0 г/сут, и более чем у 13% из них появляется протеинурия нефротического уровня. Протеинурия более >1,0 г/сут – это один из самых точных предикторов потери трансплантата (реакции отторжения). 1- и 5-летняя выживаемость трансплантата у реципиентов с развитием посттрансплантационного НС составляет 75% и 37%, соответственно, в сравнении с 87% и 52%, у которых такового нет.

Таблица 11

Причины посттрансплантационного НС

Хроническая трансплантационная гломерулопатия
Хроническая трансплантационная гломерулопатия + острый гломерулит
Хроническая трансплантационная гломерулопатия + ФСГС
Рецидивирующие гломерулярные заболевания
IgA нефропатия
ФСГС
Мембранозная гломерулопатия
Волчаночный нефрит
<i>De novo</i> гломерулярное заболевание (19%)
Болезнь минимальных изменений
ФСГС
Диабетическая нефропатия
IgA нефропатия
Мембранознопролиферативный ГН
Неопределенные гломерулярные заболевания

Некоторые изменения почек в раннем посттрансплантационном периоде (обычно 1 мес), включая повреждения, возникающие во время забора и хранения трансплантата, острый тубулярный некроз или острое отторжение способны индуцировать протеинурию. При видимой сохранности клубочков в биоптате они могут имитировать болезнь минимальных изменений. Протеинурия в этих случаях обычно умеренна и должна быстро снижаться в течение нескольких недель, в большинстве случаев с полной ремиссией в течение месяца.

Патогенез

Хронический фиброз трансплантата является мультифакторным. Он может быть результатом иммунного ответа во взаимодействии со следующими условиями: гиперфилтрация, пожилой возраст доноров, претрансплантантная ишемия, донорский нефросклероз или циклоспорин А.

Патология

Гломерулопатия трансплантата по-видимому является частой причиной посттрансплантационного нефротического синдрома. Она характеризуется увеличением клубочков с набуханием эндотелиальных и мезангиальных клеток, экспансией мезангиального матрикса и глобальным или сег-

ментарным утолщением и удвоением гломерулярной базальной мембраны. Часто могут наблюдаться мезангиолизис и инфильтрация клубочков мононуклеарными клетками. Гломерулы в биопсиях трансплантата могут также иметь неспецифические изменения, включая фокально-сегментарный или глобальный склероз или умеренное ишемическое повреждение, характеризующееся клубочками малого размера, умеренным сморщиванием или коллапсом гломерулярных капилляров.

Специфические хронические сосудистые изменения характеризуются утолщением интимы артерий, разрушением эластической мембраны и инфильтрацией воспалительными клетками сосудистой стенки. Пролiferация миофибробластов в расширенной интиме и формирование вторичной «неоинтимы» также является характерным признаком.

Канальцы атрофированы, интерстиций фиброзирован и обычно содержит умеренные мононуклеарные клеточные инфильтраты.

Иммуногистохимия: у пациентов с трансплантационной гломерулопатией выявляет окрашивание на IgM на периферии гломерул и в мезангии, также часто присутствуют C3 и IgA, IgG и C1q.

При электронной микроскопии трансплантационная гломерулопатия характеризуется расширением субэндотелиального пространства капиллярной стенки с депозицией электронно-прозрачного материала. Ножковые отростки гломерулярных висцеральных эпителиальных клеток могут сливаться, электронноплотные депозиты, характерные для иммунных комплексов, отсутствуют.

Прогноз

Среди различных причин посттрансплантационного НС, хроническая нефропатия трансплантата связывается с наибольшей вероятностью отторжения (84%), наименьшей вероятностью ремиссии (9%) и продолжительностью функционирования трансплантата (14 мес от начала НС до отторжения). Выявление трансплантационной гломерулопатии в биоптате почки связывается с ускоренной утратой трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие приобретенные и семейные почечные заболевания ведут к нефротическому синдрому. Протеинурия может быть индуцирована многими типами повреждения подоцита, включая внутренние и внешние повреждающие факторы. Повреждение подоцитов часто ведет к реорганизации щелевой диафрагмы и слиянию ножковых отростков, которое можно наблюдать при всех формах нефротического синдрома. Прогресс молекулярной био-

логии в последнее время показал, что подоциты являются ключевым звеном в патогенезе не только генетических, но и многих приобретенных гломерулопатий, таких как фокально-сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит и диабетическая нефропатия.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Andresdottir MB, Assmann KJ, Koene RA, Wetzels JF. Immunohistological and ultrastructural differences between recurrent type I membranoproliferative glomerulonephritis and chronic transplant glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 582-588
2. Bariety J, Nochy D, Mandet C et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 1998;53:918-925
3. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephrin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65:2193-2200
4. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18[suppl 6]:vi 45-51
5. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-382
6. Grone EF, Walli AK, Grone HJ et al. The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;107: 1-13
7. Grone HJ, Grone EF, Malle E. Immunohistochemical detection of hypochlorite-modified proteins in glomeruli of human membranous glomerulonephritis. *Lab Invest* 2002; 82(1): 5-14
8. Hawkins PN. Misdiagnosis of hereditary amyloidosis as AL (primary) amyloidosis. *N Engl J Med* 2002; 6;346:1786-1791
9. Heidet L, Bongers EM, Sich M et al. In vivo expression of putative LMX1B targets in nail-patella syndrome kidneys. *Am J Pathol* 2003;163:145-155
10. Janssen B, Hohenadel D, Brinkkoetter P et al. Carnosine as a protective factor in diabetic nephropathy: association with a leucine repeat of the carnosinase gene CNBP1. *Diabetes* 2005; 54 :2320-2327
11. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24:251-256
12. Kriz W. Podocyte is the major culprit accounting for the progression of chronic renal disease. *Microsc Res Tech* 2002; 15; 57:189-195
13. Kriz W. The pathogenesis of 'classic' focal segmental glomerulosclerosis-lessons from rat models. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18[Suppl 6]: vi39-44
14. Lachmann HJ, Booth DR, Booth SE et al. Congenital nephrotic syndromes. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 322-327
15. Lahdenkari AT, Kestila M, Holmberg C et al. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS). *Kidney Int* 2004; 65:1856-1863
16. Malle E, Buch T, Grone HJ. Myeloperoxidase in kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64: 1956-1967
17. Markowitz GS, Schwimmer JA, Stokes MB et al. C1q nephropathy: a variant of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2003; 64:1232-1240
18. Marx BE, Marx M. Prediction in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56:666-673
19. Matsuda M, Shikata K, Wada J et al. Deposition of mannan binding protein and mannan binding protein-mediated complement activation in the glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron* 1998; 80:408-413
20. Merlini G, Westermark P. The systemic amyloidoses: clearer understanding of the molecular mechanisms offers hope for more effective therapies. *J Intern Med* 2004; 255:159-178
21. Morello R, Lee B. Insight into podocyte differentiation from the study of human genetic disease: nail-patella syndrome and transcriptional regulation in podocytes. *Pediatr Res* 2002;51: 551-558
22. Moudgil A, Nast CC, Bagga A et al. Association of parvovirus B19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001; 59: 2126-2133
23. Mundel P, Shankland SJ. Podocyte biology and response to injury. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:3005-3015
24. Miner JH, Morello R, Andrews KL et al. Transcriptional induction of slit diaphragm genes by Lmx1b is required in podocyte differentiation. *J Clin Invest* 2002;109: 1065-1072
25. Niaudet P. Genetic forms of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 21
26. Sellin L, Huber TB, Gerke P et al. NEPH1 defines a novel family of podocin interacting proteins. *FASEB J* 2003;17:115-117
27. Somlo S, Mundel P. Getting a foothold in nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24: 333-335
28. Stokes MB, Markowitz GS, Lin J et al. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum. *Kidney Int* 2004; 65: 1690-1702
29. van den Berg JG, van den Bergh Weerman MA, Assmann KJ et al. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level of proteinuria in human glomerulopathies. *Kidney Int* 2004; 66:1901-1906
30. van den Berg JG, Weening JJ. Role of the immune system in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 125-136
31. van Dijk C, Berl T. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Rev Endocr Metab Disord* 2004; 5:237-248
32. Wolf G, Stahl RA. CD2-associated protein and glomerular disease. *Lancet* 2003; 362:1746-1748
33. Yakupoglu U, Baranowska-Daca E, Rosen D et al. Post-transplant nephrotic syndrome: A comprehensive clinicopathologic study. *Kidney Int* 2004; 65:2360-2370
34. Frasca GM, Soverini L, Gharavi AG et al. Thin basement membrane disease in patients with familial IgA nephropathy. *J Nephrol* 2004; 17: 778-7785
35. Suliman ME, Stenvinkel P, Barany P et al. Hyperhomocysteinemia, malnutrition, and inflammation in ESRD patients. *Semin Nephrol* 2006; 26(1): 14-19
36. Suissa S, Hutchinson T, Brophy JM, Kezouh A. ACE-inhibitor use and the long-term risk of renal failure in diabetes. *Kidney Int* 2006; 69: 913-919
37. Thomas DB, Franceschini N, Hogan SL et al. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants. *Kidney Int* 2006; 69:920-926
38. Tisher CC, Brenner BM. *Renal pathology with clinical and functional correlations*. 1 ed. J.B. Lipincott Company, 1993
39. Heptinstall RH. *Pathology of the kidney*. 3rd ed. Little, Brown Co, 1983

Амилоидный протеин	Предшественник	Системный (S) или локализованный (L)	Синдром или вовлеченная ткань
AL	Легкие цепи иммуноглобулина	S, L	Первичный Миелома-ассоциированный
AH	Тяжелые цепи иммуноглобулина	S, L	Первичный Миелома-ассоциированный
ATTR	Транстирерин	S	Сниженный системный
A β_2 M	β_2 -микроглобулин	S	Гемодиализ
AA	(Apo) сывороточный AA	S	Вторичный, реактивный
AApoA-I	Аполипопротеин A-I	S	Семейный
AApoA-II	Аполипопротеин A-II	S	Семейный
AGel	Гесолин (Gelsolin)	S	Семейный
ALys	Лизозим (Lysozyme)	S	Семейный
AFib	Фибриноген α -цепь	S	Семейный
ACys	Цистатин C	S	Семейный
ABri	ABriPP	L	Семейная деменция
ADan	ADanPP	L	Семейная деменция
A β	A β белковый предшественник (A β PP)	L	Болезнь Альцгеймера, старение
APrP	Прион (Prion) протеин	L	Спонгиформная энцефалопатия
ACal	(Про)кальцитонин	L	С-клеточная опухоль щитовидной железы
AIAPP	Островковый амилоидный полипептид	L	Островки Лангерганса Инсулома
AANF	Желудочковый натрийуретический фактор	L	Сердечный желудочек
APro	Пролактин	L	Стареющий гипофиз Пролактинома
AIns	Инсулин	L	Ятрогенный
AMed	Лактадерин	L	Старческая аорта, медиа
AKer	Керато-эпителин	L	Роговица; семейный
A(tbn)	Без названия	L	Опухоль Пиндборга (Pindborg)
ALac	Лактоферин	L	Роговица; семейный

Приложение 2. Морфологические изменения почек, сопровождающиеся развитием нефротического синдрома.

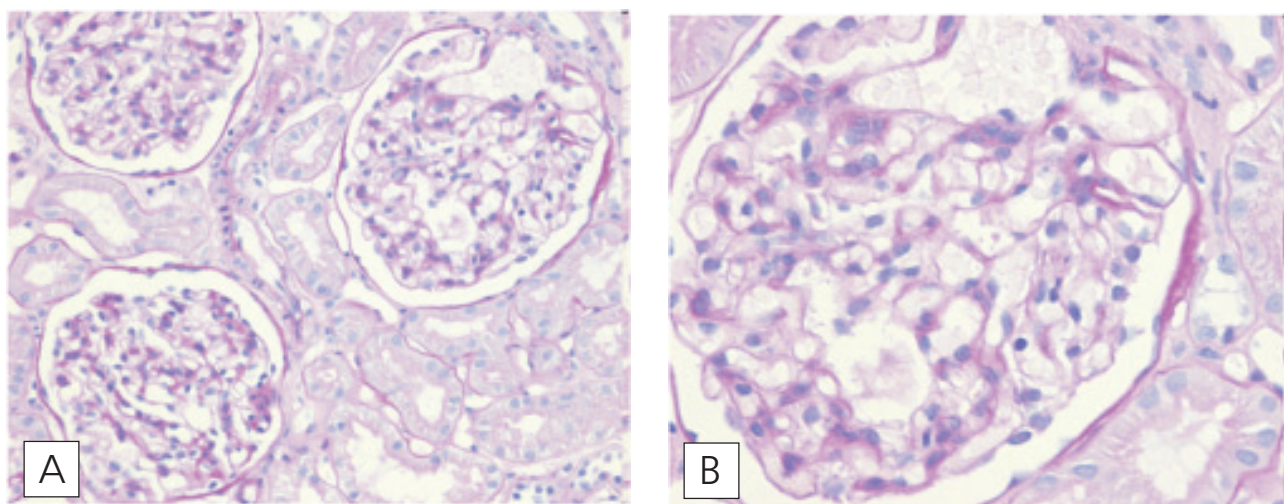


Рис. 1. А,В. Светооптическая микрофотография клубочка пациентки с болезнью минимальных изменений и нефротическим синдромом (PAS; увеличение **А** – 100 $\times$, **В** – 400 $\times$). Гломерулы выглядят нормальными.

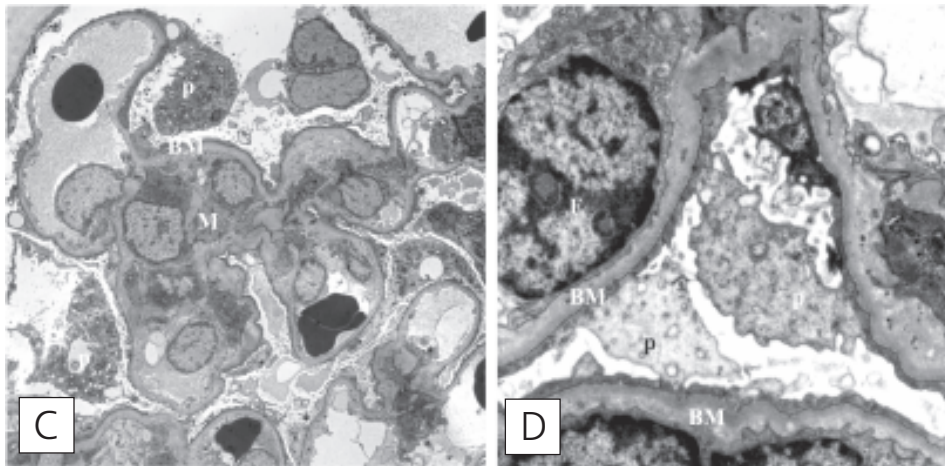


Рис. 1. С, D. Электронные микрофотографии фрагмента клубочка пациента с болезнью минимальных изменений. Набухание и слияние ножковых отростков подоцитов и микровиллезная трансформация висцерального эпителия (увеличение: **С:** 3000×; **D:** 7000×) (BM – базальная мембрана, E – эндотелий, M – мезангий, P – подоцит).

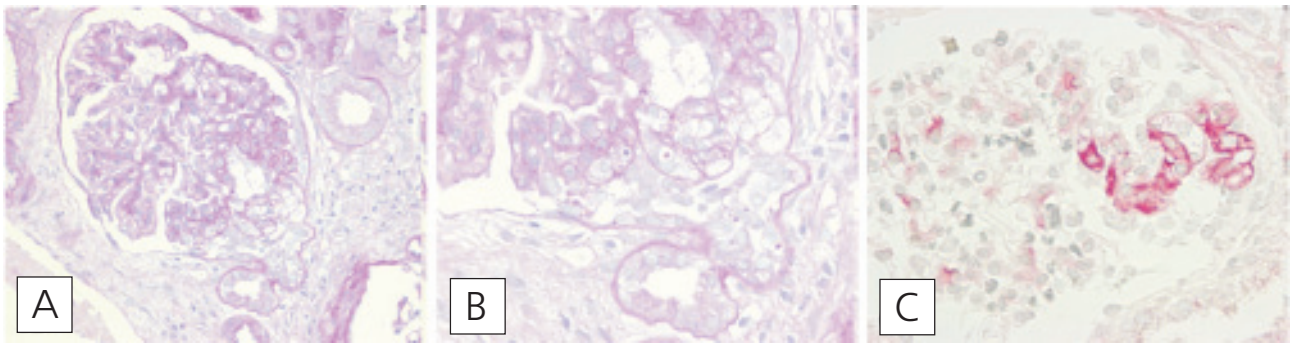


Рис. 2 (А-С). Фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). Малое (**А:** 200×) и большое (**В:** 400×) увеличение клубочков пациента с ФСГС. Имеется сегментарный коллапс гломерулярных петель с адгезией к капсуле Боумена (в начале проксимального канальца) и увеличение мезангиального склероза. Пенистые клетки в наличии (PAS). Иммуногистохимия (**С**) показывает депозицию C1q в склерозированном сегменте клубочка с вовлечением мезангия (увеличение 400×).

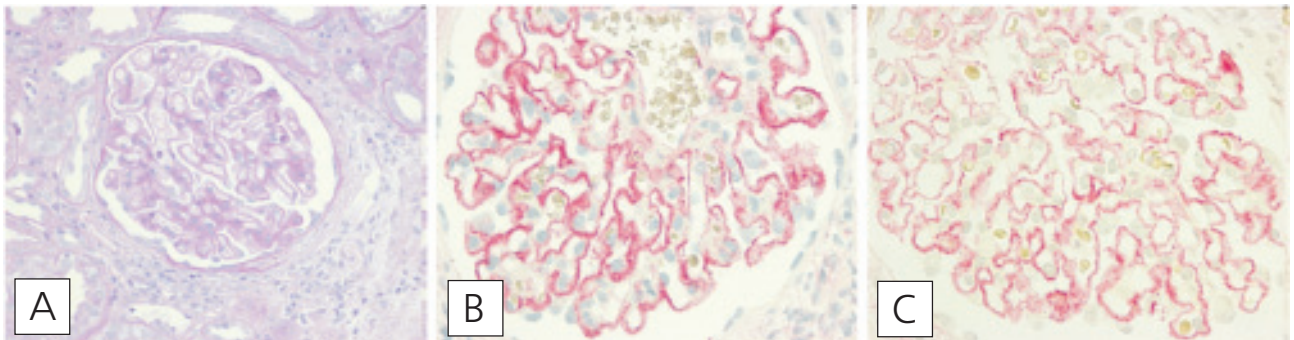


Рис. 3 (А-С). Мембранозный гломерулонефрит (МГ). Световая микроскопия клубочка пациента с мембранозным гломерулонефритом выявляет утолщение ГБМ (PAS, увеличение 200×). Иммуногистохимия демонстрирует гранулярное отложение в капиллярной стенке IgG (**В**, увеличение 400×) и C3 (**С**, увеличение 400×).

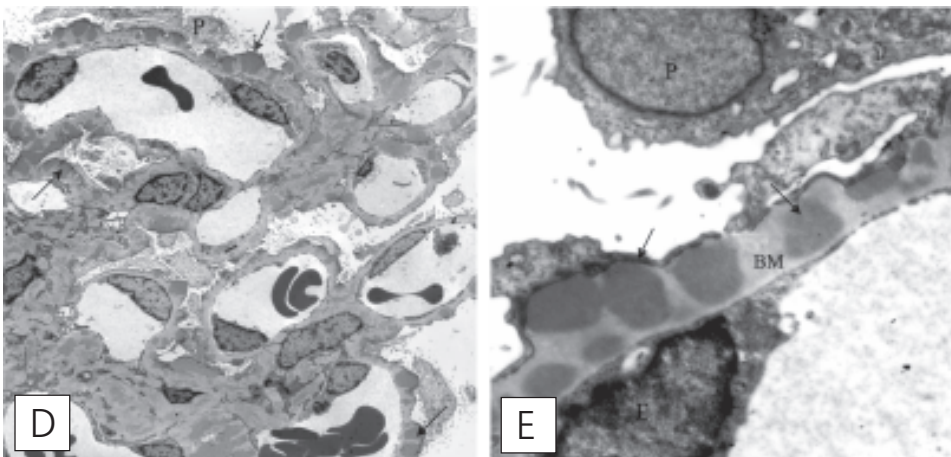


Рис. 3 (D, E). Мембранозный гломерулонефрит. Электронномикроскопически выявляются нерегулярно утолщенная ГБМ и большие субэпителиальные электронноплотные депозиты (стрелки). Увеличение: **D:** 3000×, **E:** 7000×; BM – базальная мембрана, E – эндотелиальная клетка, P – подоцит).

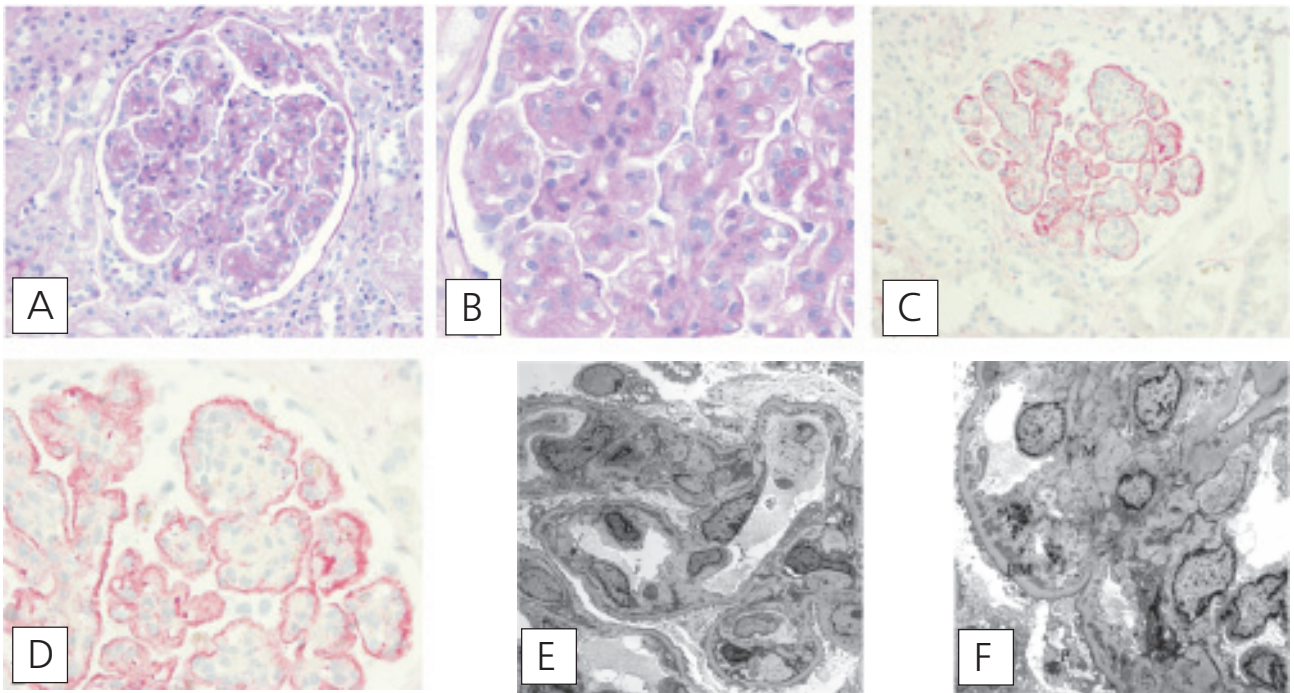


Рис. 4 (A-D). Мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН). Тип I МПГН при малом (A: 200×) и большом (B: 400×) увеличении. Клубочек имеет повышенную увеличенную мезангиальную и лейкоцитарную клеточность. Наблюдаются лобулярная акцентуация, сегментарное увеличение мезангиального матрикса и утолщенные двухконтурные капиллярные стенки («трамвайные рельсы») периферических капиллярных стенок (PAS). Иммуногистохимия (C, D): диффузное гломерулярное прокрашивание периферических капиллярных стенок и мезангия на C3 (C и D, увеличение 200× и 400×, соответственно).

Рис. 4 (E, F). МПГН. На электронных микрофотографиях выявляется увеличение клеточности, субэндотелиальные депозиты, (стрелки), нарастание мезангиального матрикса и диффузное слияние ножковых отростков подоцитов; сегментарное удвоение базальной мембраны (увеличение E, F. 3000×). (BM-базальная мембрана, E-эндотелиальная клетка, М-мезангий, Р-подоцит).

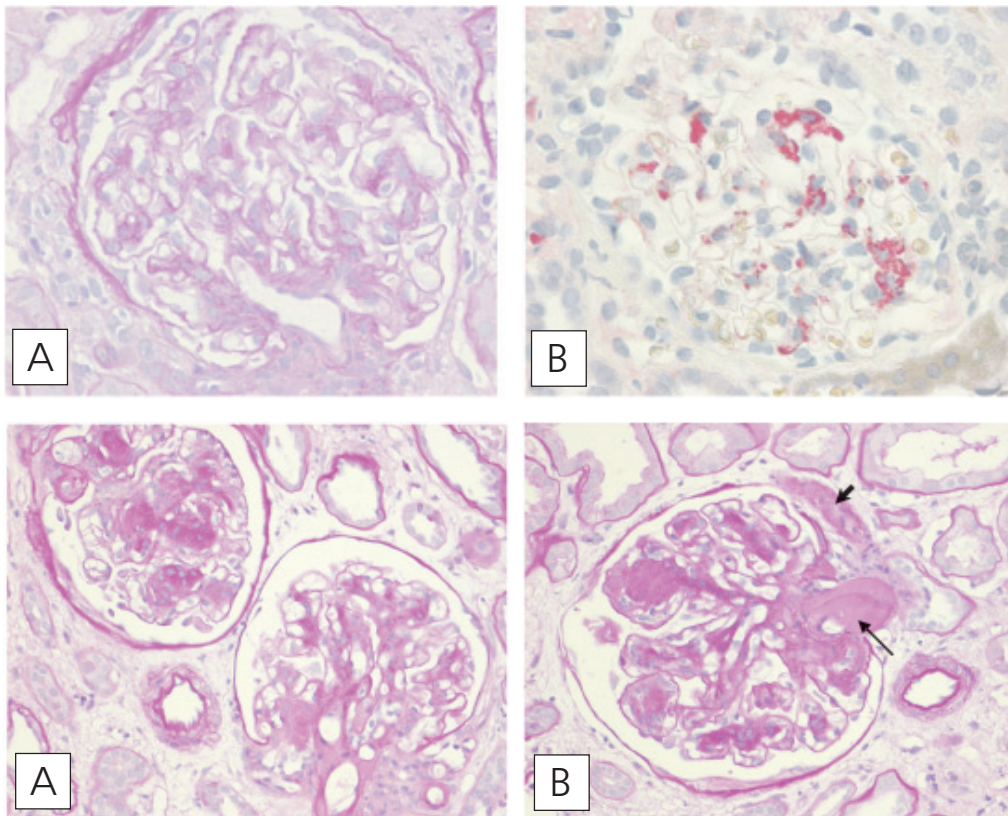


Рис. 5. IgA нефропатия. (IgAN). Светооптическая микроскопия демонстрирует умеренное расширение стволового мезангиального региона и фокальную гиперклеточность (A: PAS, увеличение 400×). Иммуногистохимия (B) иллюстрирует наличие депозитов IgA в мезангии (увеличение 400×).

Рис. 6 (A, B). Диабетическая нефропатия (ДН). На микрофотографиях – клубочки, содержащие ацеллюлярные узелки, характерные для диабетического нодулярного гломерулосклероза и субинтимального гиалинового утолщения приносящей (стрелка) и эфферентной (наконечник стрелки) артериол. Канальцы с утолщенной базальной мембраной, окруженные воспалительным клеточным инфильтратом (PAS; A: 200×, B: 400×).

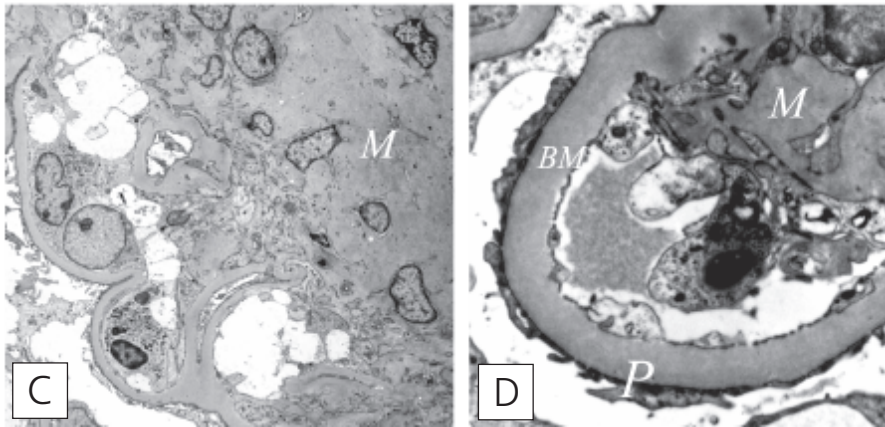


Рис. 6 (C,D). Диабетическая нефропатия (ДН). Электронные микрофотографии, представляющие наличие нодулярного гломерулосклероза. Мезангий значительно расширен за счет материала мезангиального матрикса, в котором присутствует небольшое количество атрофированных мезангиальных клеток. ГБМ периферических капиллярных петель утолщены. Может так же наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов (увеличение: **C:** 3000 $\times$, **D:** 7000 $\times$)

Рис. 7 (A,B). Амилоидоз. Аморфные депозиты локализуются в мезангиальных областях клубочка (**A:** PAS, 400 $\times$). Оранжевые депозиты в срезе, окрашенные конго-роном (**B**, 400 $\times$).

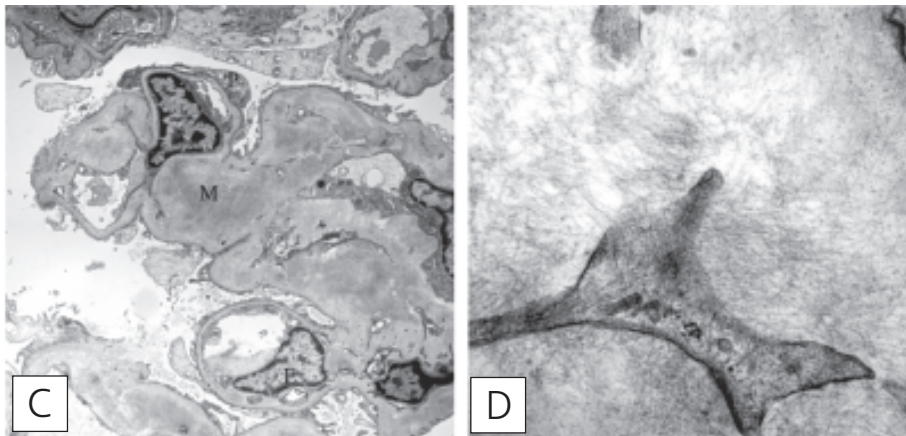
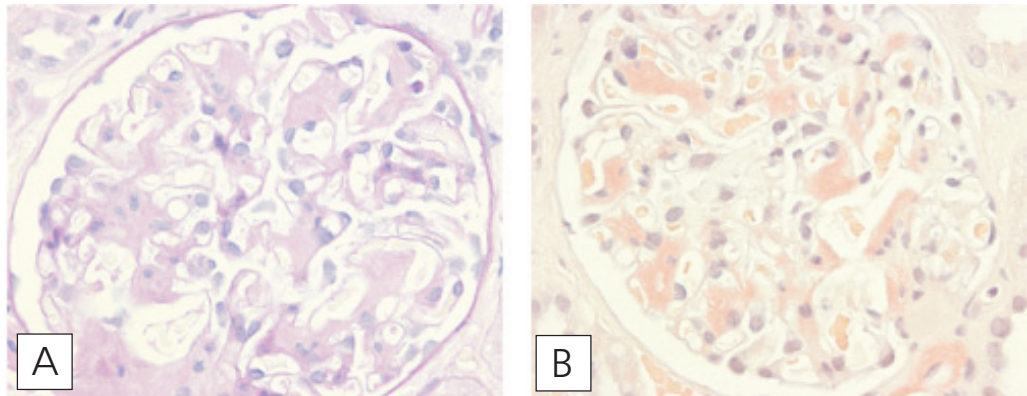


Рис. 7 (C,D). Амилоидоз. Электронные микрофотографии отложения неветвистых фибрилл, располагающихся в виде беспорядочных масс внутри клубочка (увеличение: **A-** 3000 $\times$; **B-** 30000 $\times$; **E** – эндотелий, **M** – мезангий, **P** – подоцит).

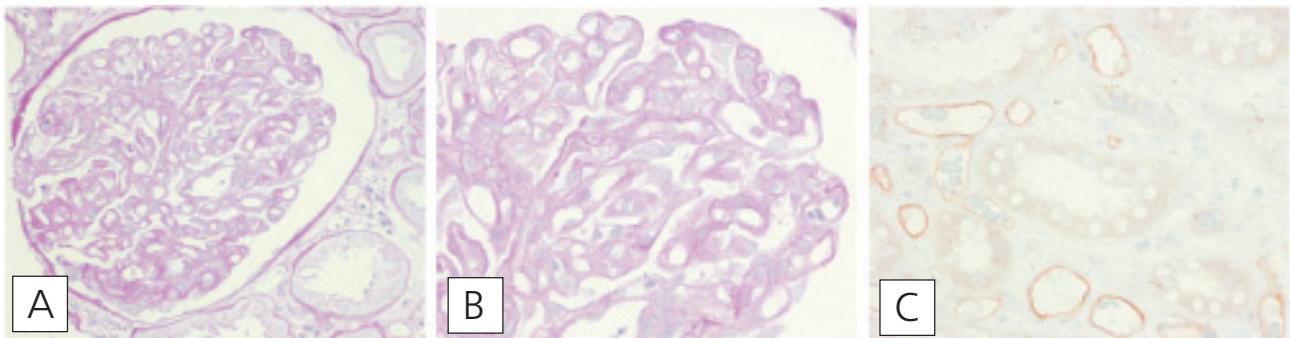


Рис. 8. Трансплантационная гломерулопатия. Клубочки трансплантата с признаками хронического отторжения с утолщением и фокальным удвоением капиллярных стенок, адгезией моноцитов в просвете капилляра и экспансией мезангиального матрикса (PAS, увеличение: **A** - 200 $\times$, **B** - 400 $\times$). Иммуногистохимическое окрашивание C4d у того же пациента (**C**) в виде линейных отложений в расширенных перитубулярных капиллярах.

Поступила в редакцию 05.02.2007
Принята в печать 07.06.2007

© Д.Паскалев, А.Кирчева, Д.Радоинова, М.Лазарова, 2008
УДК 616-071.6:92 Лазнек

Д. Паскалев, А. Кирчева, Д. Радоинова, М. Лазарова

РЕНЕ ЛАЭННЕК (1781–1826): ИЗОБРЕТАТЕЛЬ СТЕТОСКОПА

D. Paskalev, A. Kircheva, D. Radoinova, M. Lazarova

RENE LAENNEC (1781–1826): THE DISCOVERER OF STETHOSCOPE

Клиника нефрологии и диализа университетской больницы «Св. Марина», кафедра судебной медицины медицинского университета им. проф. П.Стоянова, отделение клинической эпидемиологии многопрофильной больницы активных методов лечения «Св. Анна-Варна», Варна, Болгария

Ключевые слова: Рене Лаэннек, стетоскоп, история.

Key words: Rene Laennec, stethoscope, history.

*Посвящается памяти профессора
Павлины Чанковой (1942 – 2006),
чья безвременная смерть явилась
невосполнимой потерей для нашего
образования и нашей дружбы.*

Недавно исполнилось 225 лет с того дня, как родился выдающийся французский клиницист и патолог Рене Лаэннек, врач, который изобрел стетоскоп и ввёл аускультацию в клиническую практику.

Предшественники

В 1761 г. Джованни Баттиста Морганьи (1682–1771), профессор и консультант кафедры анатомии и хирургии Университета Падуи, Италия, опубликовал в Венеции труд своей жизни – «De sedibus et causis morborum in anatomen indagatis» (о местонахождении и причинах болезней, выявленных анатомом). Эта классическая работа, которая создавалась в течение многих лет и была закончена в его преклонные годы, заложила основы современной патологии. Выполняя аутопсии умерших пациентов, он не только документировал и описывал различные изменения органов, но также и находил взаимосвязи между симптомами болезни, приведшей к смерти, и патологическими изменениями, обнаруженными *post mortem*. Он разослал письма друзьям по всей Италии, сообщая о своих открытиях. Те, в свою очередь, производя наблюдения и вскрытия, подтверждали полученные данные. Фундаментальная работа Морганьи включала 70 глав собранных в 5 томов. Врачи впервые получили предоставленную Морганьи надежную информацию не только о различных изменениях органов, возникающих при разных заболеваниях, но также

и клинические данные о симптомах, приводящих к этим изменениям [1, 2].

В том же 1761 г. в Вене была издана книга под названием «Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusos interni pectoris morbos detegendi» («Новый способ, как при помощи выстукивания грудной клетки человека обнаружить скрытые внутри груди болезни»). Автор, Джозеф Леопольд Ауэнбруггер (1722–1809), был в то время врачом в элитном испанском военном госпитале [2, 3] (рис. 1). Выдающаяся работа включала 95 страниц. Ауэнбруггер в книге излагал своё открытие перкуссии грудной клетки. Стуча пальцами по груди пациентов и слушая производимые



Рис. 1. Л. Ауэнбруггер (1722 – 1809).

звуки, он мог определить здоровые или поражённые области грудной полости. Ясный звук указывал на отсутствие патологии в грудной клетке, тогда как тупой и низкий звук был признаком болезни. Ауэнбруггер впоследствии подтвердил связь между разными звуками и легочными болезнями путём посмертных исследований и экспериментов на трупах. Таким образом, он эффективно использовал принцип «удара» как диагностический инструмент при болезнях грудной клетки [4, 5]. В предисловии к своей книге, Л. Ауэнбруггер написал: «...здесь я представляю новый способ, который я изобрёл для выявления болезней грудной клетки. Он состоит в перкуссии грудной клетки, на основании которой, в соответствии с характером извлекаемых специфических звуков, формируется представление о внутреннем состоянии грудной полости. Публикуя свои открытия, касающиеся данного вопроса, я не был побуждаем ни зудом к писательству, ни пристрастием к умозрительным рассуждениям, но желанием представить моим собратьям плоды семилетних наблюдений и размышлений. Делая это, я сознаю опасности, с которыми я должен столкнуться, так как такова всегда была судьба тех, кто описал и усовершенствовал искусства и науки своими открытиями, быть осаждаемыми завистью, злобой, ненавистью, злословием и клеветой...» [3]. Новый метод диагностики сначала был оставлен без внимания современниками венского врача. Расцвет метода перкуссии произошел только после 1808 г., когда Жан-Николя Корвизар (1755–1821), личный врач Наполеона Бонапарта, перевёл работу Ауэнбруггера с латинского на французский язык и дополнил её своими собственными наблюдениями [1, 2, 3, 5].

Опубликовав свой собственный перевод «*Inventum Norum*», Корвизар указывал: «Это именно его (Ауэнбруггера) и замечательное открытие, которое по праву принадлежит ему, я надеюсь вернуть к жизни». С первым английским переводом «*Inventum Novum*» сэром Джоном Форбсом (1787–1861) в 1824 г. перкуссия стала широко использоваться в Великобритании и Соединённых Штатах [4]. Перкуссия, таким образом, получила своё признание и является сегодня одним из основных физикальных методов обследования.

Именно, в эпоху, которая была отмечена революциями, войнами и научным прогрессом, родился один из величайших врачей всех времен и дело его жизни навсегда осталось в истории медицины.

Рене Лаэннек: Curriculum vitae

Рене Теофил Гиацинт Лаэннек родился 17 февраля 1781 г. в Квимпере, в западной Бретани, в се-



Рис. 2. Рене Теофил Гиацинт Лаэннек (1781–1826).

мье адвоката, который увлекался поэзией (рис. 2). Предки со стороны отца с XVI века являлись членами Парламента Бретани и французского Королевского Суда. Его мать умерла от туберкулёза, а его отец не беспокоился о судьбах своих детей. Когда юному Рене было семь лет, он и его брат были отданы на попечение их дяди Гильома Лаэннека, который был учеником видного английского хирурга Джона Хантера (1724–1798), а также деканом Университета в Нанте. Поскольку молодой человек рос в достатке, он изучал типичные для того времени науки: религию, грамматику, географию, латинский язык, достигая в них совершенства. В возрасте 11 лет он успешно перевёл некоторые произведения Вергилия на французский язык. Позже он выучил греческий язык, что дало ему возможность прочесть Гиппократа в оригинале. Он изучил древний кельтский язык бриттов и нашел интересные соответствия с санскритом древней Индии. Он увлёкся игрой на флейте, и по его собственному признанию, занимался иногда больше шести часов в день. Он написал успешные поэтические произведения под псевдонимом Cenneal (от Laënnec, читать наоборот) [1, 6].

Рене Лаэннек успешно окончил Институт «*Tardivel*». В 1795 г. начал обучаться медицине в Нанте. Под руководством своего дяди молодой Лаэннек изучал анатомию, физиологию, патологию и терапию. В возрасте 14 лет, он работал в Военном Госпитале в Нанте в должности хирурга третьего класса [1, 6]. В 1800 г. он поступил добровольцем в качестве военного врача на службу в армию генерала Брюне, которая на тот момент воевала со сторонниками короля в Бретани и Нормандии. Окружение и атмосфера лагеря вдохновили его написать поэму под названием «Война прихотей» [1].

В 1801 г. Рене Лаэннек уехал в Париж, чтобы продолжить медицинское образование в Школе Медицины (L'Ecole de Médecine) под руководством Корвизара. Благодаря приобретенному искусству стенографии, талантливый студент оставлял для следующих поколений записи своих лекций, названные «Афоризмы, полученные из лекций гражданина Корвизара», которые до сих пор хранятся в Нанте [1, 6]. В 1802 г. Лаэннек издал свою первую работу о кальцификации митрального клапана с расширением левого желудочка, в которой использовал патологоанатомический материал. Затем последовали научное сообщение о перитоните, анатомическое описание поддельтовидной сумки. Кроме того, он изучил капсулы печени, селезенки и почек. Упорная работа молодого Лаэннека была вознаграждена в 1803 г., когда он был удостоен первого приза по Медицине и Хирургии Школы Медицины [1, 6]. В этом же году он регулярно публиковался в Журнале Медицины, где появились сообщение о менингите и исследования о пневмонии [6]. Постепенно Лаэннек зарекомендовал себя как самый признанный патолог своего времени. Работая без микроскопа и вооруженный только лупой, он описал с большой точностью атрофическую форму цирроза печени (Цирроз Лаэннека) и дал название болезни (от греческого *Kirros* – желтый) [1, 5, 6, 7].

В период с 1803 по 1804 г. г. Рене Лаэннек упорно трудился над проблемой туберкулёза. В то время половина госпитализированных пациентов страдала от туберкулеза – грудной болезни, которая была известна ещё Гиппократу, и чей этиопатогенез оставался тайной в течение многих столетий [1, 2]. Было известно, что болезнь характеризуется наличием кашля, кровохарканья и лихорадкой, но никто не предполагал ее инфекционную природу. После выполнения тысячи аутопсий, Лаэннек вместе с сокурсником Бойлом объединил различные клинические формы туберкулеза в одно заболевание, которое характеризовалось наличием бугорков (*tubercles*) во всех поражённых органах. Именно бугорок, главная отличительная морфологическая марка болезни, и дала название фатальному заболеванию – туберкулёз. Кроме того, в одной из своих лекций, прочитанной в марте 1804 г. Лаэннек точно сформулировал понятие «*phthisis pulmonum*» – легочная чахотка (рис. 3), которое он определял только как тяжелое повреждение легких при туберкулёзе [2, 4, 6]. В то же самое время он не верил в инфекционную природу болезни. Десятилетия спустя немецкий врач Роберт Кох (1843–1910) положит конец многолетним спорам. В своей эпохальной лекции «*Über die Tuberkulose*» («О Туберкулезе»), представленной 24 марта 1882 г. Берлин-

ской Ассоциации Физиологов, он бесспорно докажет, что туберкулёз вызывается обнаруженными им бактериями, и эта сенсационная новость облетела весь мир в течение одного дня [8].

Даже опытный клиницист Лаэннек не верил в инфекционную природу туберкулёза, и он придавал особое значение роли пищи, эмоционального напряжения и климата для клинического развития болезни. Сохранилась запись его консультации пациентки (1823), где представлены многочисленные гигиенические и диетические рекомендации: «Сменить воздух, покинуть на некоторое время парижский климат. Поехать на юг Франции и попутешествовать по побережью Средиземного моря... Вдыхать воздух растений, особенно прибрежных. Тщательно избегать холода и сырости... Есть только легкоперевариваемую пищу; отдавать предпочтение лёгким студенистым бульонам из мяса птицы, с добавлением небольшого количества говядины и овощей. Молоко, молочные продукты, молоко ослицы в соответствующий сезон, макаронные изделия и продукты, содержащие крахмал, нежирные и легкоперевариваемые сорта рыб, фрукты, засахаренные и приготовленные в виде компотов, являются наиболее подходящей пищей... Развлекаться, заниматься разнообразными и приятными делами... Увеличить продолжительность сна, ложиться спать раньше и вставать позже. Пробовать принимать приподнятое положение в кровати путём использования двух подушек...» [9]. Лаэннек был уверен, что испарения морских растений обладают антитуберкулёзными свойствами. Он создавал искусственную морскую атмосферу, покрывая пол морскими водорослями в одном из залов госпиталя «*La Charité*» в Париже, где он работал в течение долгого времени.

В 1804, он защитил докторскую диссертацию «*Propositions sur la doctrine d'Hippocrate, relativement à la médecine pratique*» («Связь древней доктрины Гиппократата и практической медицины»), которую он посвятил своему дяде Гийому Лаэннеку. Молодой ученый выразил своё мнение о том, что под именем Гиппократата скрывалась группа древнегреческих врачей. Он подчеркнул, что главный подход в учении Гиппократата был сосредоточен на прогнозе болезни, тогда как диагноз оставался в стороне. Для молодого Лаэннека диагноз был главной целью медицины и сердцем искусства врача [1, 6]. В том же году, вместе с Гийомом Дюпюитреном (1777–1835), он основал Французское Анатомическое Общество, председателем которого позже стал. По своей собственной инициативе он основал Врачебное Научное Общество (*Athénée Médical*) в 1808 г., которое позже объединилось с Парижским Академическим

Обществом (Société Académique de Paris). Вскоре после этого он был назначен личным врачом кардинала Джозефа Феша (1763–1839), дяди Наполеона I, однако кардинал был сослан после падения Наполеона в 1814 г. С 1805 г. Рене Лаэннек работал практикующим врачом, давал частные уроки анатомии и продолжал печататься в Журнале Медицины. Он сделал интересные наблюдения об атаках грудной жабы, от которой страдал и сам. Он определил болезнь как «cardiac neuralgia» (сердечная невралгия) вследствие того, что при проведении аутопсии он часто не мог найти патологических повреждений коронарных сосудов [6].

В 1816 г. Рене Лаэннеку предложили академический пост в известном Парижском госпитале «Necker», где ему было поручено руководить клиникой внутренних болезней на сто коек [1, 6]. Правила внутреннего распорядка, введенные им, интересны своей актуальностью по сей день: «... Когда пациент поступает в военный лазарет, студент должен описать признаки болезни в соответствии со своими знаниями. После этого я обследую пациента, и сообщу об обнаруженных мною симптомах. Я обращаю особое внимание на те, которые или помогут установить диагноз или позволят подобрать правильное лечение. Затем я выскажу своё мнение, которое будет учитывать данные, полученные при последующем обследовании... Когда появляется новый симптом, я рекомендую записывать его в историю болезни, и если пациент умирает, результаты аутопсии также записываются и сравниваются. Тогда случай будет пересмотрен и обсужден каждым... »[1].

Рене Лаэннек: Opus Magnum

Частые и трудно дифференцируемые болезни дыхательной системы были одной из самых неразрешимых проблем медицины той эпохи. Отмечая трудности в диагностике легочных болезней, Лаэннек писал: «Болезни грудных органов, многочисленные в числе и разнообразии, почти всегда имеют сходные признаки... Нельзя отрицать, что перкуссия оставляет большое количество неразрешённых вопросов. Ограниченная рамками исследования звука в полой и твердой структуре, перкуссия может быть применена только при определённом числе органических повреждений, вводя в заблуждение в других, отличных по природе, случаях и это, в основном, обнаруживается только в серьёзных случаях, в то время, как нет никаких данных о начале заболевания» [1].

Практика показывала, что на секционном столе в лёгких нередко обнаруживали каверны, которые оставались нераспознанными клиницистами

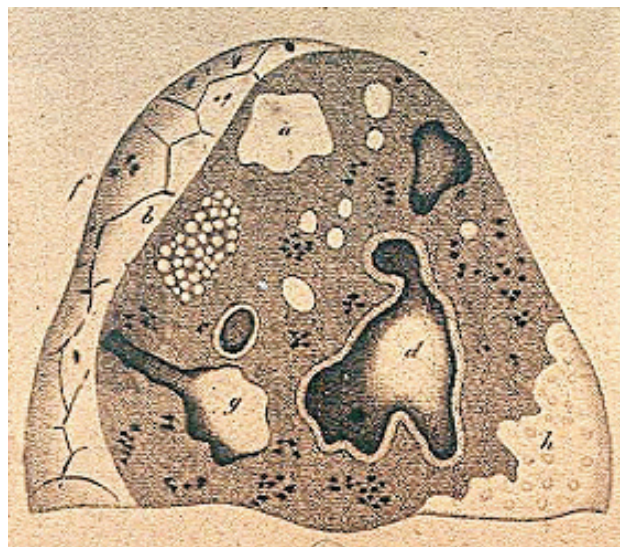


Рис. 3. Тяжелый туберкулёз легких. Рисунок Лаэннека.



Рис. 4. Стетоскоп Лаэннека.

при жизни. Постепенно стало ясно, что необходим новый метод обследования пациентов и дальнейшего наблюдения за грудными болезнями, среди которых особенно выделялся туберкулез. Этот метод представляющий труд его жизни, был введен Рене Лаэннеком – изобретение стетоскопа и внедрение аускультации в ежедневную клиническую практику. Непосредственная аускультация, известная ещё Гиппократу, при которой врач помещает своё ухо непосредственно на грудь пациента, оказалось, не всегда была приемлемой и редко использовалась при физикальном обследовании пациентов [1, 2, 6]. Помог конкретный случай, произошедший в 1816 г., и Лаэннек описывал его так: «в 1816 г. я консультировал молодую пациентку, у которой были общие признаки сердечной болезни, и у которой пальпация и перкуссия дали мало результатов из-за её полноты. Возраст и пол пациентки не позволяли мне провести тот тип осмотра, который я только что описал; я вспомнил известное акустическое явление: если ухо приложить к одному концу полена, то можно услышать очень отчетливо постукивание по другому концу. Я по-

нял, что для выполнения моей задачи можно было бы использовать то, что имеется под рукой. Я взял журнал для записей, свернул его в плотный рулон, один конец которого я приставил к прекардиальной области, и приложив другой конец к своему уху, был столь же удивлен, сколь и удовлетворен, тем, что услышал биение сердца более ясно и отчетливо, чем когда-либо я слышал при прямом прикладывании уха к груди» [1, 5, 6, 7]. Успех вдохновил его как к введению в практику аускультации в госпитале «Necker», так и к решению задачи улучшения инструмента. Первоначально лист бумаги («cornet de papier») был заменен деревянным цилиндром, который был создан после экспериментирования с различными типами материалов. Этот инструмент был приблизительно один фут длиной и от 1/2 до 2 дюймов в диаметре, перфорированный в центре, с одеваемой при аускультации съемной головкой. Он был выполнен из двух частей для того, чтобы было легче его носить (рис. 4). Позже Лаэннек добавил к обоим концам диски – для удобства уха врача и лучшего контакта с телом пациента [1, 6]. Он постепенно начал изучать данные выслушивания легких и сердца здоровых людей. «Везикулярный звук» при нормальном дыхании сравнивался с приглушенным шумом, который можно услышать около кровати спящего человека. Крепитация, типичная для пневмонии, была описана как «звук треска при жарке на сковороде или звук, когда лопается при надувании высушенный пузырь». Звук, обнаруженный при выслушивании каверн в легких, Лаэннек назвал пекторилоквия (pectoriloquism; лат.: pectus – грудь; loquitor – говорите), буквально обозначавший разговор в груди. После многих наблюдений значительных плевральных экссудатов и эмпиемы, он описал специфический тип бронхофонии и назвал его эгофония (aegophony; греч.: aigos-козел; phonos-голос) [1, 4, 6]. Лаэннек также описал сердечные звуки и шумы, но он неправильно связал появление второго тона с систолой предсердий [6]. Как и Морганьи, он пробовал связать аускультативные данные, выслушиваемые перед смертью с морфологическими изменениями на аутопсии [1, 5, 6, 7]. Молодой ученый назвал новый инструмент «стетоскоп», основываясь на греческих словах stethos (грудь) и scopein (наблюдение). Он представил доклад на обсуждение Французской Академии Медицины 28 июня 1818 г., но первоначально сообщение было принято со скептицизмом. Несмотря на это, Лаэннек продолжал свои исследования, и в 1819 г. издал одну из классических работ в истории медицины – «De l'Auscultation Médiate ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur, fondé principalement sur ce mode d'exploration» («О посредственной аускультации при распознавании болезней легких и сердца, основанном главным образом на

этом новом способе исследования»). Автор, Рене Лаэннек, сделал предложение продавать книгу вместе с необычным подарком – деревянным стетоскопом для аускультации [1, 6, 7]. Работа молодого ученого была встречена первоначально со сдержанностью и скептицизмом. В медицинском обществе появились оппоненты во главе с известным в то время парижским клиницистом Франсуа Бруссе (1772–1838), которые отрицали достоинства нового метода. Аускультация, однако, постепенно находила свой путь в клиническую практику. Доктора со всей Европы приезжали в Necker, чтобы слушать лекции и участвовать во врачебных обходах Рене Лаэннека. Его имя стало одним из символов известной «Парижской Школы», и он был удостоен почестей – стал полноправным членом Французской Академии Медицины, профессором в Коллеж де Франс, рыцарем Почетного Легиона [1, 6]. В апреле 1826 г., всего за несколько месяцев до его смерти, было издано новое исправленное издание его работы. Оно было обогащено новыми наблюдениями, тогда как название было сокращено: «Traité du Diagnostic des Maladies des Poumons et du Coeur» («Трактат о распознавании заболеваний легких и сердца»). [1, 6, 7]. В этом издании были точно описаны эмфизема легких, пневмоторакс, бронхоэктазы и аускультативные данные при отеке легкого [4, 5, 6, 7].

Лаэннек был полностью истощен «галопирующим туберкулезом», диагноз которого он поставил себе сам, и оставил свою парижскую карьеру. Смерть пришла к нему 13 августа 1826 в Керлуанек, маленьком поместье на побережье залива Дюарн. [1, 2, 6, 7]. Введенная Рене Лаэннеком аускультация используется всеми последующими поколениями до настоящего времени, а стетоскоп превратился в один из символов медицинской профессии...

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

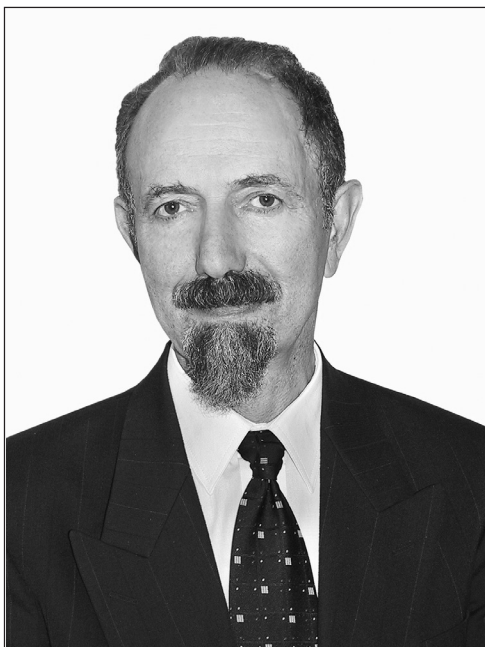
1. Намора Ф. *Богове и демони на медицината*. Медицина и физкултура, София, 1984, т. 2; 5-27
2. Haggart H. *The Doctor in history*. Barnes & Noble, NY, 1996; 317-334
3. Blumgart HL. Leopold Auenbrugger. His «Inventum Novum» 1761. *Circulation* 1961; 24(1): 1-4
4. O'Neal JC. Auenbrugger, Corvisart, and the Perception of Disease. *Eighteenth-Century Studies* 1998; 31(4): 473-489
5. Koehler U. Die erlernbare Feinheit der Sinne: Zur Historie von Perkussion und Auskultation. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 2793-2796
6. Stone J. Rene Laennec. *Clin Cardiol* 1986; 9(6): 302-304
7. Duffin J. *To see with a better eye. A life of R.T.H. Laennec*. Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 1998
8. Паскалев Д, Георгиева М. Robert Koch и туберкулоза. *Социална медицина* 2002; 10(2): 46-47
9. Сави П. *Клиническа терапия*. Изгрев, София, 1941; 158-250

Поступила в редакцию 14.09.2007 г.

Принята в печать 19.02.2008 г.

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.61:92 Плоткин

К ЮБИЛЕЮ ВЛАДИМИРА ЯКОВЛЕВИЧА ПЛОТКИНА



1 января 2008 года исполнилось 70 лет заместителю декана по научной работе, заслуженному деятелю науки и техники Украины, доктору медицинских наук профессору кафедры терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного Университета Владимиру Яковлевичу Плоткину. В.И. Плоткин после окончания в 1960 г. I Ленинградского медицинского института им. И.П. Павлова в течение 3,5 лет работал в Чудовской районной больнице Новгородской области участковым терапевтом и заместителем главного врача по лечебной части, а затем в течение 23 лет преподавал в 1-м Ленинградском медицинском институте им. И.П. Павлова, где прошел путь от клинического ординатора и ассистента профессора до доцента кафедры пропедевтики внутренних болезней. В 1965 г. Владимир Яковлевич защитил кандидатскую диссертацию, а в 1985 г. – докторскую диссертацию. В 1987 г. В.Я. Плоткин был избран по конкурсу заведующим кафедрой внутренних болезней Луганского медицинского университета, организовал кафедру последипломного образования, где преподавал более 12 лет. В 1988 г. ему присвоено звание профессора, а в 1998 г. – заслуженного деятеля науки и техники Украины. В 1999 г. он был приглашен на кафедру терапии вновь образованного медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Педагогическая и научная деятельность В.Я. Плоткина основана на большом клиническом опыте врача и научного работника. Курсы лекций, читаемые В.Я. Плоткиным, для студентов III–IV курсов и врачей отличает высокий профессионализм и новизна. Владимир Яковлевич является редактором методического пособия «Внутренние болезни» в 3 частях для врачей-интернов (1997 г.), автором первых в Санкт-Петербурге методических указаний для студентов медицинского института по курсу «Уход за больными» (1986 г.), соавтором компьютерной программы для студентов «Неотложная кардиология» (2001 г.), организатором студии «Телемедицина» на факультете.

Значительная часть научных исследований Владимира Яковлевича была связана с вопросами нефрологии.

В.Я. Плоткин разработал новое направление в отечественной нефрологии: «Роль протеинурии в прогрессировании заболеваний почек» (1974–1987 гг.), которое было подтверждено и признано как в Российской Федерации, так и за рубежом. Владимир Яковлевич также широко известен, как блестящий клинический морфолог, занимаясь много лет электронной микроскопией почечных биоптатов.

В.Я. Плоткин также предложил и внедрил ряд научно-практических программ (1987–1999 гг.), которые позволили выяснить роль экологических и профессиональных факторов в развитии непрофессиональных заболеваний внутренних органов у шахтеров и рабочих коксо-химического производства Луганской области, обосновал методы их профилактики и лечения, организовал и возглавил нефрологическую службу Луганска и Луганской области: в 1994–1999 гг. работал главным нефрологом (1994–1999 гг.).

В.Я. Плоткин – научный руководитель проекта Министерства образования РФ (с 2001 г. по настоящее время) «Изучение молекулярных механизмов функций развития коррекции дисфункций в организме человека». В настоящее время в рамках проекта разрабатывается гипотеза о роли энтеровируса и полиморфизма генов воспаления, апоптоза, синтеза и разрушения коллагена в патогенезе ишемической болезни сердца и таких осложнений острого периода инфаркта миокарда, как кардиогенный шок и разрыв миокарда.

В.Я. Плоткин является автором 3 авторских свидетельств, 2 патентов и 221 научной работы. Под его руководством подготовлено 2 доктора медицинских наук и 9 кандидатов медицинских наук.

В.Я. Плоткин – врач высшей категории, в 1996г. Стажировался 6 месяцев в Гарвардском университете (Бостон, США), исполнял обязанности главного нефролога Ленинградской области, был председателем областного научного общества терапевтов, действительным членом Нью-Йоркской академии наук, включен в справочник Marquis Who's Who «Who's Who in the World» (NY, USA).

Коллектив кафедры сердечно поздравляет Владимира Яковлевича с юбилеем! Желаем ему здоровья, счастья и дальнейших творческих успехов.

Сотрудники кафедры терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

Редколлегия журнала «Нефрология» присоединяется к поздравлениям в адрес юбиляра и желает ему здоровья и творческих успехов.

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.61:92 Гоженко

ГОЖЕНКО АНАТОЛИЙ ИВАНОВИЧ (К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



Гоженко Анатолий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины. Директор Украинского научно-исследовательского института медицины транспорта, заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии Одесского государственного медицинского университета, главный редактор журнала «Актуальные проблемы транспортной медицины».

Родился 13 февраля 1948 года. В 1972 г. окончил лечебный факультет Черновицкого государственного медицинского института, в 1974 г. – аспирантуру этого вуза. С 1980 по 1989 г. – заведующий кафедрой патологической физиологии

Черновицкого медицинского института. В 1989–1992 гг. – заведующий отделом Всесоюзного НИИ гигиены водного транспорта. В 1992–1999 гг. – заместитель генерального директора по научной работе Украинского НПО «Медицина транспорта». С 1999 г. – заведующий кафедрой общей и клинической патологической физиологии Одесского государственного медицинского университета, а с 2004 г. – одновременно директор Украинского научно-исследовательского института медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины.

Ученик профессора Б.А.Пахмурного. Основные направления научных исследований: патофизиология почек и водно-солевого обмена, клиническая патофизиология, патофизиология репродуктивной системы, прикладная физиология.

Основал Украинскую научную школу клинических патофизиологов.

Автор 42 изобретений, защищенных авторскими свидетельствами и патентами. Опубликовал более 600 научных работ, 10 монографий и 4 учебника.

Под научным руководством профессора А.И.Гоженко защищены 8 докторских и 27 кандидатских диссертаций.

Член специализированного ученого совета по защите докторских диссертаций.

Член редакционных коллегий 6 научных журналов Украины и России.

Редколлегия журнала «Нефрология» поздравляет Анатолия Ивановича с юбилеем, желает ему здоровья и дальнейших творческих достижений.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

– Материалы для последипломного образования по нефрологии

- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (TXT или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т.д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транс-

крипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т.д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и

порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на гляцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть 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. Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом виде. *Иллюстрации могут быть опубликованы в цветном формате за счет авторов.* Авторы, желающие поместить иллюстрации в таком виде должны предварительно согласовать данный вопрос с редакцией.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. *В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов.* Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся название издательства, город, год издания (все через запятую), после точки с запятой – номера страниц, на которые конкретно ссылается автор. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или высту-

пающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления.* Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы.* В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения.* Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

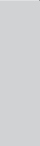
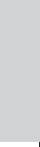
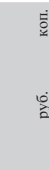
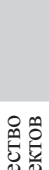
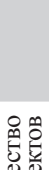
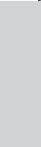
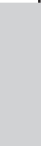
Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на  журнал индекс издания 45861		Абонемент на  журнал индекс издания 45860																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													<table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда  почтовый индекс адрес		Куда  почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Доставочная карточка на  журнал индекс издания 45861		Доставочная карточка на  журнал индекс издания 45860																																																	
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																																																	
Стоимость подписки руб.  коп.  Количество комплектов 		Стоимость подписки руб.  коп.  Количество комплектов 																																																	
на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													на 200 год по месяцам <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table>		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																								
Куда  почтовый индекс адрес		Куда  почтовый индекс адрес																																																	
Кому фамилия, инициалы		Кому фамилия, инициалы																																																	
Телефон:		Телефон:																																																	

	Абонемент на газету журнал		47959								
			индекс издания								
	НЕФРОЛОГИЯ		количество комплектов:								
	наименование издания										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Куда		почтовый индекс		адрес							
Кому		фамилия, инициалы									
	Доставочная карточка на газету журнал		47959								
			индекс издания								
	НЕФРОЛОГИЯ										
	наименование издания										
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов								
на 200 год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда		почтовый индекс		адрес							
Кому		фамилия, инициалы									
		Телефон:									