

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 • № 2 • 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 • № 2 • 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 17.04.2008. Подписан в печать 06.06.2008.
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
E-mail: journal@nephrolog.ru; интернет-сайт: <http://journal.nephrolog.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

КИЛСТЕЙН Я.Т., ФЛИЗЕР Д.
Продлённый ежедневный диализ

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЕСАЯН А.М.
Эссенциальная гипертензия с нефропатией. насколько это актуально в наши дни?

САВЕНКОВА Н.Д., ПАПАЯН А.В., БАТРАКОВ Д.Ю.,
ГОРЯИНОВ А.М.
Система специализированной педиатрической
нефрологической помощи

БАРИНОВ Э.Ф., СУЛАЕВА О.Н.
Молекулярные механизмы функционирования
канальцев почки при сахарном диабете: выбор новой
стратегии профилактики и лечения диабетической
нефропатии

КАРАБАЕВА А.Ж., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г.
Кардиоваскулярные эффекты альдостерона

КУЗЬМИН О.Б., ПУГАЕВА М.О., БУЧНЕВА Н.В.
Почечные механизмы нефрогенной артериальной
гипертонии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

УМАРОВ Р.Х., ЯХЯЕВА К.З., ИНОЯТОВА Ф.Х.
Влияние омакора на показатели липидного обмена у
детей, страдающих гломерулонефритом с
нефротическим синдромом

СИБИРЕВА О.Ф., ХИТРИНСКАЯ Е.Ю., ИВАНЧУК И.И.,
КАЛЮЖИН В.В., ЗИБНИЦКАЯ Л.И., ТКАЛИЧ Л.М.,
КАЛЮЖИНА Е.В.
Генетическая детерминированность повышения
тромбогенного потенциала крови у больных
хроническим гломерулонефритом

КАРАБАЕВА А.Ж., ЕСАЯН А.М., КАЮКОВ И.Г.
Концентрация альдостерона, состояние гемостаза и
эндотелиальной функции у больных на программном
гемодиализе и влияние на них терапии
спиронолактоном

Экспериментальные исследования

ШОРМАНОВ И.С., ШОРМАНОВ С.В.
Морфологические основы расстройства функции почки
при нарушении притока крови к этому органу

БАРИНОВ Э.Ф., СУЛАЕВА О.Н.
Нефропротекторный эффект блокады AT_1 рецепторов
после острого нарушения уродинамики

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

КУЗЬМИН И.В., БОРИСКИН А.Г., СЛЕСАРЕВСКАЯ М.Н.,
ЛУКИНА Е.Е.
Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря
у больных с гиперактивностью мочевого пузыря

LEADING ARTICLE

KIELSTEIN J.T., FLISER D.
Extended daily dialysis

REVIEWS AND LECTURES

ESSAIAN A.M.
Essential hypertension with nephropathy, how actual is it
nowadays?

SAVENKOVA N.D., PAPAYAN A.V., BATRAKOV D.Yu.,
GORYAINOV A.M.
The system of specialized pediatric
nephrological care

BARINOV E.F., SULAIEVA O.N.
Molecular mechanisms of functioning renal tubules
in diabetes mellitus: decision on a new strategy
of prophylactics and treatment if diabetic
nephropathy

KARABAEVA A.Zh., ESSAIAN A.M., KAYUKOV I.G.
Cardiovascular effects of aldosterone

KUZMIN O.B., PUGAEVA M.O., BUCHNEVA N.V.
Renal mechanisms of nephrogenic arterial
hypertension

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

UMAROV R.Kh., YAKHYAEVA K.Z., INOYATOVA F.Kh.
The influence of omakor on the indices of lipid
metabolism in children having glomerulonephritis with
nephritic syndrome

SIMBIRTSEVA O.F., KHITRINSKAYA E.Yu., VANCHUK I.I.,
KALYUZHIN V.V., ZIBNITSKAYA L.I., TKALICH L.M.,
KALYUZHINA E.V.
Genetically determined elevation of thrombogenic
potential of blood in patients with chronic
glomerulonephritis

KARABAEVA A.Zh., ESSAIAN A.M., KAYUKOV I.G.
Concentration of aldosterone, state of hemostasis and
endothelial function in patients on programmed
hemodialysis and effects of exposure to therapy with
spironolactone

Experimental investigations

SHORMANOV I.S., SHORMANOV S.V.
Morphological grounds of impairment of the kidney
function due to disturbed inflow to this organ

BARINOV E.F., SULAIEVA O.N.
Nephroprotective effect of blockade of AT_1 receptors
after acute degradation of urodynamics

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

KUZMIN I.V., BORISKIN A.G., SLESAREVSKAYA M.N.,
LUKINA E.E.
The state of microcirculation in the urinary bladder wall
in patients with hyperactivity of the urinary bladder

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

СМИРНОВА В., ДОБРОНРАВОВ В.А., КАЮКОВ И.Г.,
КУЧЕРА Г., ТУГУШЕВА Ф.А., ТРОФИМЕНКО И.И.,
ПАНИНА И.Ю.

Рекомендации Научно-исследовательского института
нефрологии Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П. Павлова:
определение, классификация, диагностика и основные
направления профилактики хронической болезни почек
у взрослых

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ПАСКАЛЕВ Д., ЛАЗАРОВА М.
Георг Гантер – основоположник перитонеального
диализа

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

РЕЦЕНЗИЯ.
Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В.
«Альдостерон. Физиология, патофизиология,
клиническое применение антагонистов». Феникс,
Ростов-на-Дону, 2007 – 396 с.

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

75 SMIRNOVA V., DOBROBRADOV V.A., KAYUKOV I.G.,
KUCHERA G., TUGUSHEVA F.A., TROFIMENKO I.I.,
PANINA I.Yu.

Recommendations of the Research Institute of
Nephrology of St.Petersburg medical University named
after I.P.Pavlov: definition, classification, diagnostics and
main trends of prophylactics of chronic kidney disease in
adults

HISTORY OF MEDICINE

94 PASKALEV D., LAZAROVA M.
Georg Ganter a father of peritoneal dialysis

DISCUSSION AND INFORMATION

99 REVIEW
Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V.
«Aldosterone. Physiology, pathophysiology, clinical
administration of antagonists». Phenix, Rostov-on-the
Don, 2007, 396 p.

© Я.Т.Килстейн, Д.Флизер, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38

Я.Т. Килстейн¹, Д. Флизер²

ПРОДЛЁННЫЙ ЕЖЕДНЕВНЫЙ ДИАЛИЗ

J.T. Kielstein, D. Fliser

EXTENDED DAILY DIALYSIS

¹Отделение нефрологии кафедры внутренних болезней Ганноверской медицинской школы, Ганновер, Германия, ²отделение заболеваний почек и гипертензии кафедры внутренних болезней университетского центра земли Саар, Хомбург/Саар, Германия

РЕФЕРАТ

Продленный ежедневный диализ (ПЕД) становится все более популярным методом экстракорпоральной заместительной почечной терапии для пациентов с острым повреждением почек в практике отделения интенсивной терапии (ОИТ). Продолжительное диализное время (обычно 8–18 часов), низкий поток диализата и крови являются ключевыми элементами ПЕД – как метода заместительной почечной терапии. Проспективные контролируемые исследования больных в критическом состоянии подтверждают, что клиренс низкомолекулярных веществ с помощью ПЕД сравним с прерывистым гемодиализом и непрерывной вено-венозной гемофильтрацией, даже когда последняя применяется с высокими скоростями замещения жидкости. Кроме того, сердечно-сосудистая стабильность у пациентов при ПЕД сходна со стабильностью при непрерывных методах заместительной почечной терапии. Режим проведения ежедневного диализа в ночное время имеет дополнительную пользу от того, что не ограничивает доступ персонала ОИТ к пациенту в течение дня, минимизирует взаимодействие заместительной почечной терапии с другими процедурами ОИТ. Таким образом, ПЕД сочетает в себе преимущества как интермиттирующего гемодиализа, так и непрерывных процедур, что делает его практически идеальным методом лечения больных с почечной недостаточностью в условиях реанимационной практики. Хотя проспективные клинические исследования еще не завершены, все доступные в настоящее время данные свидетельствуют, что исходы лечения пациентов на ПЕД не отличаются при прогнозируемой тяжести болезни от результатов лечения с использованием непрерывной заместительной почечной терапии. Вследствие этого многие центры в мире уже применяют эту «гибридную» технику, используя модифицированное стандартное диализное оборудование. ПЕД также предлагает достаточные возможности для взаимодействия между нефрологами и реаниматологами с разделением ответственности. Нефрологический персонал отвечает за назначение, начало и обеспечение лечения, в то время как специалисты ОИТ отвечают за мониторинг, варианты ультрафильтрации, осложнения и окончание процедуры. Такой совместный подход к ведению пациентов является оптимальным для больных в критическом состоянии, при котором используются новые подходы и знания двух специальностей в ОИТ. По нашему мнению, ПЕД станет основным методом заместительной почечной терапии при остром повреждении почек у пациентов в критическом состоянии.

Ключевые слова: острое повреждение почек (ОПП), непрерывная заместительная почечная терапия (НЗПТ), Отделение интенсивной терапии (ОИТ), прерывистый гемодиализ (ПГД), продленный ежедневный диализ (ПЕД).

ABSTRACT

Extended daily dialysis (EDD) is becoming increasingly popular method of extracorporeal substitutive therapy for patients with acute lesion of kidneys in practice of the department of intensive care (DIC). Long dialysis time (usually 8-18 hours), low flow of dialysate and blood are the key elements of EDD as a method of substitutive renal therapy. Prospective controlled investigations of patients in critical state confirm that clearance of low-molecular substances used in DIC can be compared with interrupted hemodialysis and uninterrupted veno-venous hemofiltration even when the latter was used with high speeds of liquid substitution. In addition, the cardio-vascular stability in patients with EDD was similar with that in uninterrupted methods of substitutive renal therapy. The regimen of performing daily dialysis at night has an additional use because it does not cut down the access of the DIC personnel to the patient during day, minimize the interaction of the substitutive renal therapy with other DIC procedures. Thus EDD has a combination of both intermitting hemodialysis and uninterrupted procedures, that make it a practically ideal method to treat patients with renal failure under conditions of practice of resuscitation. Although, the prospective clinical investigations have not been finished yet, all the available at present data show that outcomes of treatment of the patients on EDD are not different in predicted degree of the disease from the results of treatment using uninterrupted substitutive renal therapy. Hence, many Centers of the world are already using this "hybrid" technique, using modified standard dialysis equipment. EDD also proposes sufficient possibilities for the interaction between nephrologists and resuscitators with divided responsibility. The nephrological personnel are responsible for the prescriptions, beginning and maintenance of the treatment, while specialists of DIC are responsible for monitoring, variants of ultrafiltration, complications and completion of the procedures. Such joint access to the management of the patients is optimal for the patients in critical state, where new accesses and knowledge of two specialties in DIC are used. We think that EDD will be the principal method of substitutive renal therapy in acute lesion of the kidneys in patients in critical state.

Key words: acute kidney injury (AKI), continuous renal replacement therapy (CRRT), intensive care unit (ICU), intermittent hemodialysis (IHD), extended daily dialysis (EDD).

Jan T. Kielstein, Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical School Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Germany, Phone: (49) 511– 532 6319, Fax: (49) 511– 55 23 66, E-mail: kielstein@yahoo.com

Таблица 1

Сравнительные характеристики процедур продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ), интермиттирующего гемодиализа (ИГД) и продленного ежедневного гемодиализа (ПЕД)

Характеристики	ПЗПТ	ИГД	ПЕД
Выделение уремических токсинов	конвекция	диффузия	диффузия
Мембраны	high-flux	low-flux	low-flux / high-flux
Поток диализата	низкий	высокий	низкий
Ультрафильтрация	продолжительная (теоретически)	интермиттирующая (3-5 ч)	интермиттирующая (8-18 ч)
Антикоагуляция	продолжительная	интермиттирующая (3-5 ч)	интермиттирующая (8-12 ч)
Цитратная антикоагуляция	да	Да	да
Штат нефрологических медсестер	не требуется	требуется	требуется
Затрачиваемое медсестрой время	высокое	достаточно одной медсестры	низкое
Мобилизация/диагностические процедуры	невозможно	возможно	возможное
Цена	высокая (в основном для стерильного фильтрационного раствора)	низкая	низкая
Применение стандартных диализных аппаратов	нет	да	да
Стабильность гемодинамики	отличная	плохая (в некоторых центрах)	отличная
Преимущественная выживаемость по сравнению с другими методами	нет	нет	нет

Продлённый ежедневный диализ – возврат к корням заместительной почечной терапии у больных в критических состояниях. Дискуссия о продлённом ежедневном диализе (ПЕД) в лечении острого повреждения почек (ОПП) началась с работы W.J. Kolff. Он начал проводить лечение пациентов в 1943 году, используя диализную систему, сделанную из целлофановых трубок (обёртка сосисок), намотанных на цилиндр, который вращался в баке с жидкостью. 11 сентября 1945 года Maria Schafstaat стала первой пациенткой, чья жизнь была спасена с помощью диализа [1]. Он лечил 67-летнюю женщину в течение 690 минут (т.е. 11,5 часов) при скорости кровотока 116 мл/мин. Таким образом, W.J. Kolff определил ключевые элементы ПЕД, т.е. длительное диализное время с низкими потоками жидкостей. Эта заместительная почечная терапия недавно была названа «новым подходом» в лечении тяжело больных пациентов с ОПП в отделениях интенсивной терапии (ОИТ).

Хотя и популяция пациентов, и техническое оборудование значительно изменились, ОПП в ОИТ до сих пор ассоциируется с высокой внутрибольничной летальностью. Это объясняется всегда множественными сопутствующими осложнениями у пациентов в ОИТ, усугубляющими тяжесть заболевания [2,3]. У этой категории больных ОПП обычно является одним из проявлений синдрома

мультиорганной дисфункции (СМОД). Согласно результатам больших проспективных исследований в 23 странах у 29 000 больных в ОИТ, до 60% пациентов с ОПП умирают в период госпитализации [3]. Более того, развитие ОПП предположительно является независимым фактором риска при внутрибольничной смерти [4].

Что привело к возрождению ПЕД в ОИТ?

В свете неблагоприятных клинических характеристик у пациентов в критических состояниях с ОПП, увеличивается применение непрерывной заместительной почечной терапии (НЗПТ), такой как непрерывная вено-венозная гемофильтрация (НВВГ). Эти методы обеспечивают лучшую сердечно-сосудистую стабильность, чем традиционный прерывистый гемодиализ (ПГД). Такое мнение оспаривается наблюдениями, при которых ПГД проводился с низким кровотоком и ультрафильтрацией вначале лечения, сниженной температурой диализата в комплексе с другими мерами. В этих ситуациях выживаемость при процедуре ПГД сравнима с методами НЗПТ [5]. Более того, пока что контролируемые исследования [6] и мета-анализы [7] не обнаружили определённого преимущества в отношении выживаемости пациентов при НЗПТ по сравнению с ПГД. Следовательно, выбор метода заместительной почечной терапии базируется на клинической ситуации, возможностях врача, дос-

тупности технического обеспечения и возможностях персонала ОИТ и диализа. Более важным является выбор метода заместительной почечной терапии в ОИТ с целью обеспечения достаточной дозы лечения у больных в критических состояниях [8,9]. Таким образом, в настоящее время терапевтические стратегии лечения ОПП в ОИТ фокусируются на высоко эффективном удалении уремических токсинов и сопутствующем мягком выведении жидкости. Это может быть достигнуто или ежедневным ПГД или НВВГ с большими объёмами замещения. Стоимость процедур при этих трудозатратных технологиях значительно препятствует их использованию. Как традиционный ПГД, так и НЗПТ имеют определённые преимущества и недостатки, которые суммированы в табл. 1.

Клинический опыт терапии ПЕД у критически больных пациентов с ОПП. Опубликовано несколько контролируемых исследований и отчётов по длительному применению ПЕД в ОИТ у пациентов с ОПН [10–20] (табл. 2). M.R. Marshall и соавт. [17,21]. использовали аппарат 2008 Н при сниженном потоке диализата до 100 мл/мин с целью лечения критически больных пациентов, у которых ПГД повторно осложнялся интрадиализной гипотензией, и у пациентов, у которых необходимая адекватность не достигалась, несмотря на ежедневный ПГД. При этих условиях авторы достигали ультрафильтрационных целей и адекватного удаления веществ у большинства из 37 лечившихся пациентов. Уровень внутрибольничной летальности существенно не отличался от ожидаемой, определённой по шкале APACHE 2. Также принималось во внимание обучение для управления аппаратами постоянных медицинских сестёр ОИТ, состоящее из короткого инструктирующего видео и двухчасовой тренировки «руками».

Обучение было включено в координационную и квартальную программы обучения для медицинских сестёр отделений нефрологии и ОИТ. Через два месяца после начала применения ПЕД была формально оценена удовлетворённость этой работой сестёр ОИТ. По сравнению с НЗПТ все отметили техническую простоту и предпочли гибридную технологию [22].

Другой центр в США сравнил ПЕД и стандартную НВВГ в проспективном исследовании [13]. Не было обнаружено различий в среднем артериальном давлении и использовании катехоламинов среди групп лечения, несмотря на одинаковый уровень ультрафильтрации. Напротив, необходимость в антикоагуляции была значительно меньше у пациентов при применении ПЕД. Недавно был опубликован отчёт о длительном опыте применения ПЕД [14]. Авторы заключили, что эта технология хорошо переносится и дает много преимуществ, характерных для продлённых процедур, но технически значительно проще для выполнения. При этой программе нефрологические медицинские сёстры в случае необходимости были всегда у постели больного менее чем за 5 минут. Удовлетворённость гибридной технологией у медицинских сестёр ОИТ была по крайней мере одинаковой по сравнению с НВВГ [14].

Мы использовали однопроводную диализную систему Genius для лечения пациентов с ОПП в ОИТ. Технический принцип использования этих аппаратов для стандартного ПГД основывался на самых первых диализных системах, «смешивающие» или «ёмкостные» устройства многократно описаны в деталях [12]. Эта простая и высокоэффективная разновидность лечения удовлетворяет всем требованиям ОИТ: позволяет выполнять быструю, высокоэффективную диализную терапию при острой гиперкалиемии. В то же время при ме-

Таблица 2

Сообщения о применении продленного ежедневного диализа

Авторы	Диализные аппараты	Отношение скорости кровотока/к потоку диализата (мл/мин)	Продолжительность лечения (ч)	Ночное лечение
Berbece et al. [10]	не сообщается	200 / 350	8	нет
Czock et al. [33]	Genius	150–200 / 150–200	8	да
Fiaccadori et al. [11]	AK200 Ultra	200 / 100	8–9	нет
Kielstein et al. [12]	Genius	200 / 100	12	да
Kielstein et al. [35]	Genius	150–200 / 150–200	8	да
Kumar et al. [13]	2008H *	200 / 300	6–8	нет
Lonnemann et al. [15]	Genius	70 / 70	18	не сообщается
Marshall et al. [21]	2008H *	200 / 100	12	да
Marshall et al. [17]	2008H *	200 / 100	12	не сообщается
Marshall et al. [28]	4008S ArRT-Plus	250–350 / 200	8	нет
Morgera et al. [27]	Genius	180–200 / 180–200	4–6	нет
Naka et al. [18]	не сообщается	100 / 200	6–8	не сообщается
Ratanat et al. [19]	не сообщается	200–250 / 67–150	6–12	не сообщается
Schlaepfer et al. [20]	2008H *	100–200 / 100–200	8–24	да

нее срочных показаниях, длительность лечения может быть увеличена до 24 часов. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании у критически больных пациентов с искусственной вентиляцией лёгких, страдающих олигурическим ОПП, мы продемонстрировали, что 12-часовой ПЕД, выполненный на этих аппаратах, достигает такого же уровня снижения мочевины, как 24-часовая НВВГ, даже если в последнем случае скорость обмена жидкости была не менее 3 л/ч [12]. Эти данные соответствуют другим исследованиям [10], по изучению кинетических моделей, в которых было показано, что и НВВГ и ПЕД обеспечивают очень эффективный контроль азотемии у пациентов с гиперкатаболизмом [23]. Кроме того, сердечно-сосудистые параметры, оцененные онлайн с помощью инвазивного мониторингирования, существенно не различались во время НВВГ и ПЕД при сравнимой ультрафильтрации. В нашем институте дважды в день в 12 ОИТ обсуждаются требования к диализным предписаниям. Обеспечение, начало и завершение гибридных методик лечения всегда выполняются нефрологическими сёстрами, в то время как ответственность за почасовое мониторингирование ультрафильтрации, лечение осложнений и другие проблемы распределены.

В целом растущее число наблюдений подтверждает, что ПЕД при абсолютной равнозначности в отношении гемодинамической стабильности является таким же эффективным, как и классическая НВВГ. Существенно меньшая потребность в гепарине при ПЕД является убедительным преимуществом, особенно у больных с высоким риском кровотечений [12,21]. Другое соображение в пользу ПЕД – закрытость системы. Сорок и более раз системы при НЗПТ открываются для соединения с мешком замещающего раствора и выбрасывания использованного фильтрата (при скорости замещения 37,5 мл/кг/час у 100 кг пациента), что представляет значительный риск бактериальной контаминации, особенно при использовании бикарбонатного буфера. ПЕД в любом случае не имеет такого риска. Наконец, ночной ПЕД позволяет не ограничивать доступ персонала ОИТ к пациентам для дневных процедур [12,21]. В целом, нет практических различий в отношении выполнения ПЕД в ночное или дневное время. После соответствующего обучения персонал ОИТ может самостоятельно работать во время ночной смены, но диализный персонал обычно доступен по телефону для консультаций.

Расчёт дозы при ПЕД и выживаемость при ПЕД. Выведение жидкости и растворённых ве-

ществ при ПЕД медленнее, чем при ПГД, но быстрее по сравнению с конвекционной НЗПТ. Пока ещё не установлены параметры для дозы ПЕД. В связи с сохраняющейся неопределённостью о полезности клиренса низкомолекулярных веществ как основы диализной эффективности при ПЕД, уровень снижения мочевины и/или Kt/V остаётся для расчёта дозы диализа при ПГД. Поддержание гипотезы о непригодности уровня снижения мочевины и/или Kt/V определения количества дозы при ПЕД описано в последнем исследовании S. Eloot и соавт. [24]. Они показали, что при сопоставимой величине Kt/V общее удаление креатинина и мочевины возрастает при увеличении диализного времени с 4 до 6 и 8 часов, т.е. определяется лучшее выведение растворённых веществ, несмотря на идентичный Kt/V .

Хотя проспективные клинические исследования ещё идут, текущие доступные данные подтверждают, что исходы у пациентов, получавших ПЕД не отличаются ни по шкале предполагаемой тяжести заболевания, ни от пациентов, получавших непрерывную заместительную почечную терапию. Наиболее отчетливые данные описаны в исследовании M.R. Marshall и соавт. и доступны в настоящее время в форме абстракта. Быстрый и последовательный переход с НВВГ на ПЕД в двух госпиталях не выявил изменений в выживаемости у пациентов с ОПП в ОИТ. Исследование, которое можно принять для дальнейшего прояснения этого вопроса – VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) Study [25]. В этом проспективном мультицентровом проспективном рандомизированном клиническом исследовании наблюдаются 1184 сопоставимых взрослых пациента с ОПП из 27 участвовавших ОИТ Северной Америки. Пациенты рандомизированы по высокой и низкой диализной дозе, по шкале тяжести заболевания SOFA и видам диализа (ПГД, ПЕД, НЗПТ). Хотя это не первичное изучение вида диализа, оно даёт ценный материал по смертности у пациентов, получавших разные виды заместительной почечной терапии. Исследование Stuienberg Hospital Acute Renal Failure (SHARF) – единственное текущее проспективное многоцентровое испытание по ПЕД. 1600 сопоставимых взрослых пациентов с ОПП из 10 участвующих бельгийских ОИТ были рандомизированы или для ПЕД или для НЗПТ. В предварительном сообщении о 996 пациентах, представленном в форме абстракта, показано отсутствие отличий в исходах при разных видах диализа.

Многодисциплинарный посреднический комитет, включающий представителей 18 ведущих международных профессиональных организаций по кри-

тическим состояниям и нефрологии, недавно определил вопрос «Какова оптимальная доза ЗПТ для максимального увеличения выживаемости пациента и почек?» как одну из пяти наиболее злободневных тем клинических исследований в этой области [26]. В этом отношении исследование Hannover-Dialysis-Outcome (HAN-D-OUT) наиболее актуально. В данном исследовании мы сравнили стандартный и интенсивный ПЕД при лечении пациентов с ОПП в ОИТ. Участники были рандомизированы и распределены на получающих стандартную диализную дозу (т.е. обычно рекомендуемую) при поддержании уровня мочевины плазмы между 120-150 мг/дл (20-25 ммоль/л), или интенсифицированную диализную дозу с поддержанием уровня мочевины плазмы ниже 90 мг/дл (< 15 ммоль/л). Интересно, что не было существенных отличий между интенсифицированным и стандартным лечением по выживаемости на 14-е сутки (74,4% и 70,0%) и на 28-е сутки (56,5% и 60,0%), или восстановлению функции почек среди выживших на 28-е сутки (60,5% и 59,5%). Таким образом, как описано для НЗПТ, отношения дозы-выживаемости находится на плато. Определить грань, где обрывается кривая плато дозы-выживаемости является важным для обеспечения оптимальной дозы без злоупотребления недостаточными финансовыми и логистическими ресурсами.

Технические модификации ПЕД. Важная модификация ПЕД – это использование региональной цитратной антикоагуляции. S. Mordera и соавт. [27] использовали систему Genius вместе с низкокальциевым диализатом (1 ммоль/л) с инфузией 4% раствора цитрата натрия в артериальную линию экстракорпоральной системы, регулируя дозу цитрата по концентрации ионизированного кальция после диализатора. Они не наблюдали значительных неблагоприятных эффектов в отношении уровней кальция и натрия крови, кислотно-основные параметры оставались в равновесии. В хорошем виде сохранялись возможности диализатора и сердечно-сосудистая стабильность пациентов. Техника ПЕД в будущем будет расширяться в связи с внедрением длительной низкоэффективной ежедневной диализации (SLEDD-f), которая сочетает диффузный и конвекционный транспорт с целью улучшения клиренса предполагаемых среднемолекулярных медиаторов воспаления [28].

Диализная система GENIUS. Хотя основные операционные характеристики ПЕД, т.е. продленное диализное время и низкие потоки диализирующего раствора и крови не отличаются, смешиваю-

щая диализная система GENIUS имеет некоторые особенности, дающие дополнительные преимущества по сравнению с другими диализными аппаратами. В настоящее время эта диализная система доступна только в Европе и Южной Америке. Технические принципы, лежащие в основе системы GENIUS, базируются на принципах самых первых диализных систем типа «резервуарных» или «смешивающих» устройств. Коротко технические свойства детально описаны (Dhondt, 2003 447 /id; Fliser, 2004 556/id; Kielstein, 2004 526/id), диализные аппараты не требуют обычных приспособлений, таких как многоместное обеспечение водой или удаление использованного раствора. Ультрачистый диализный раствор на основе системы реверсивного осмоса подается и удаляется в индивидуальный аппарат из одной центральной «заправочной станции», где готовится стерильный диализирующий раствор, заполняется в машину, а использованный диализат сливается после лечения. Дополнительными преимуществами являются низкая тромбогенность (трубки полностью заполнены жидкостью без воздуха), простой и надежный контроль объемной ультрафильтрации, 100% бикарбонатный ультрачистый диализирующий раствор (оказывающий благоприятное влияние на выживаемость пациентов) [29] и выбор индивидуальной продолжительности лечения без замены программного обеспечения и аппаратов. Применение ПЕД с системой GENIUS вызывает небольшое, но значимое охлаждение пациентов. G. Lonnemann и соавт. [15] используя 75-литровый резервуар предыдущей модели свыше 18 часов, измеряли температуру в венозной линии экстракорпорального контура, которая снижалась с $35.3 \pm 0.7^\circ\text{C}$ до $30.2 \pm 0.8^\circ\text{C}$, что является равным средней температурной потере в 0.28°C в час. Когда мы использовали ПЕД свыше 12 часов, в основном у септических больных, при скорости кровотока 200 мл/мин и скорости потока диализата 100 мл/мин (Kielstein, 2004 526/id; Marshall, 2006 611/id), внутренняя температура (измеренная в бедренной артерии) уменьшалась постепенно, но значительно: от $37.4 \pm 0.3^\circ\text{C}$ до $36.7 \pm 0.2^\circ\text{C}$. Снижение температуры диализирующего раствора и, следовательно, внутренней температуры пациента оказывает благоприятный эффект на увеличение периферического сопротивления и улучшение сердечно-сосудистой стабильности (что наблюдается у больных на хроническом гемодиализе) [30]. Бикарбонатный буфер восприимчив для бактериальной контаминации, особенно когда система, используемая для продленных методов заместительной почечной терапии, часто открывается, чтобы соединить мешок за-

мещающей жидкости и удалить использованный фильтрат [31]. Как уже отмечалось выше, это происходит до сорока раз в день при скорости замены 37.5 мл/кг/час у 100-кг пациента. Использование ПЕД не содержит такого риска. Более того, однажды заполненная, система GENIUS не открывается вообще. Ее гладкая поверхность, без трещин, прямые стеклянные поверхности, ультрафиолетовый излучатель и требование ультрачистой воды затрудняют колонизацию микроорганизмами и облегчают эффективную очистку и стерилизацию. Бактериальный рост не был найден в использованном ПЕД диализате даже после 18 часов (Kielstein, 2004 526/id; Lonnemann, 2000 607/id). Таким образом, ПЕД диализат почти достигает порога стерильности ($< 10^{-6}$ КОЕ/мл) [15]. Так как обратная фильтрация пирогенных субстанций из загрязненного диализата в кровь могут вызывать падение кровяного давления во время высокопоточного гемодиализа, хорошее бактериологическое качество диализата GENIUS способствует сердечно-сосудистой стабильности во время ПЕД. Аппарат GENIUS также позволяет легко определить весь набор веществ, удаленных во время процедуры диализа. Эта особенность дает благоприятную возможность для клинических исследований в области изучения уремических токсинов (Kielstein, 2004 526/id; Kielstein, 2004 619/id), фармакокинетики [32–35] и токсикологии [36–38].

Удаление лекарств и токсинов. Одно из главных преимуществ ПЕД – очень эффективное удаление уремических токсинов. В связи с этим, врачи всё больше используют ПЕД для лечения интоксикаций [36–39]. Преимуществами ПЕД при этих показаниях являются меньшее число осложнений (особенно по сравнению с перфузией через угли), а использование обычных диализных аппаратов уменьшает нагрузку на персонал. Опубликовано много сообщений о применении ПЕД после стандартного диализа для предотвращения рикошета аллергических токсинов [36,37], но это требует дальнейшего изучения.

В свете эффективного удаления ПЕД низкомолекулярных веществ, внимание должно быть уделено основным электролитам, таким как фосфаты [12]. Поэтому, в учреждениях, где ПЕД выполняется каждый день, добавки фосфатов являются частью лечебного протокола [14,28]. Более того, высокоэффективная заместительная почечная терапия, такая как НВВГ или ПЕД, значительно влияет на фармакокинетические и фармакодинамические свойства большинства основных лекарств, применяемых у больных в критических состояниях.

В этом отношении, степень удаления лекарств при ПЕД значительно отличается от стандартного ПГД или НЗПТ. Поэтому дозировки/фармакокинетические данные у пациентов, получающих ПГД или НЗПТ, не соответствуют больным на ПЕД. Имея цель увеличить эффективность диализа и придерживаясь устаревших рекомендаций по лекарственным дозировкам, можно прийти к недостаточным дозам важных препаратов, например антибиотиков. Действительно, результаты клинических исследований подтверждают, что имеется существенная разница в уровне выведения лекарств при ПЕД по сравнению с ПГД и НЗПТ [11,32,33,35]. Так, рекомендации по дозировкам для пациентов с ОПП в ОИТ, получающих ПЕД, должны стать стандартом при одобрении новых лекарств. До тех пор, где возможно, должно использоваться терапевтическое лекарственное мониторирование и решение о дозировках должно приниматься в индивидуальном порядке.

Обсуждение экономических вопросов. Значительное снижение стоимости может быть достигнуто, если для проведения ПЕД используется такое же оборудование, как для хронического заместительного почечного лечения в том же госпитале. На самом деле, во всех центрах, применяющих ПЕД, используются различные стандартные диализные машины, такие как 2008Н или система Genius без дополнений или изменений в программном обеспечении. В одном госпитале использование гибкого графика лечения позволяет на одном аппарате выполнять два ПГД и один ПЕД в течение ночи за 24-часовой период. Это двойное использование одобряется большинством производителей диализного оборудования. Новые аппараты, такие как Фрезениусы 4008 серий (4008К в США, 4008S ArRT-Plus [Fresenius Medical Care-Asia Pacific Pty, NSW, Австралия] и 4008S повсеместно) имеют встроенную опцию для ПЕД, которая выбирается на экране без задержки и не требует дальнейшей регулировки. Некоторые экономические оценки показывают, что ПЕД менее дорогостоящ, чем НЗПТ. В целом, ежедневная стоимость ПЕД в 6–8 раз дешевле, чем НЗПТ [42,43]. Основными источниками сохранения средств являются уменьшение нагрузки на персонал и необходимость в промышленно приготовленном замещающем стерильном растворе.

ПЕД – «гибридный» подход в технологиях и специальностях. В то время как ПГД – это область нефрологов, НЗПТ, выполняемая в ОИТ, в основном выполняется без вовлечения нефрологов.

Следовательно, выбор метода заместительной почечной терапии зависит от того, кто занимается лечением пациента, и поэтому представляет источник трений между медицинскими специалистами. Для чего нужны нефрологи? Этот вопрос отражает скорее недружественные отношения, при которых латинское «Благо больного – высший закон» не больше, чем пустые слова. В этом отношении интересно, что время консультации нефролога влияет на выживаемость пациентов в ОИТ. Проспективное исследование в 4-х обучающих госпиталях США показало, что задержка с консультацией нефролога ассоциируется с трендом в сторону увеличения заболеваемости и смертности вне зависимости потребовался ли в конце концов диализ или нет [44]. В большинстве ОИТ работают врачи, специализирующиеся в интенсивной медицине и нефрологи не всегда консультируют для обеспечения оптимального лечения, включая экстракорпоральную заместительную почечную терапию у критически больных пациентов.

Попытка создать эффективную по цене и просто выполняемую заместительную почечную терапию при ОПП в условиях ОИТ привела к созданию альтернативной технологии, которая объединяет основные преимущества прерывистых и продлённых методик заместительной почечной терапии. Эта «гибридная» заместительная почечная терапия использует оборудование, применяющееся для лечения больных с хронической почечной недостаточностью и не требует дорогого промышленного замещающего раствора. Термины «продлённый ежедневный диализ» (ПЕД) или «длительный низкоэффективный диализ» (ДНЭД) чаще используются для определения этого метода. Устройства, используемые для ПЕД, – это стандартные современные диализные машины [10,11,13,14,16,17,20]. ПЕД предлагает достаточные возможности для взаимодействия нефрологов и врачей интенсивной терапии, в то время когда нефрологический персонал отвечает за назначение, начало и проведение лечения, тогда как ответственность за мониторинг, изменения в ультрафильтрации, осложнения и отключение разделены. Этот кооперативный подход также содействует тесной связи между разными специалистами, с возможностью создания совместных терапевтических стандартов и исследовательских программ.

Итоги и перспективы. ПЕД – возрастающе популярная заместительная почечная терапия у критически больных людей. Она также может применяться как длительное высокообъёмное лечение у тяжело больных пациентов, таких как септи-

ческие больные с высоким катаболизмом для нормализации уремической интоксикации, которая достигается в более короткие сроки, чем при НЗПТ [12]. Предварительные данные указывают на то, что исходы в отношении выживаемости у пациентов, получавших ПЕД, не отличаются от получавших классическую НВВГ, но более определённая информация будет получена после проводимых проспективных многоцентровых рандомизированных исследований. Важный аспект ПЕД в его простом исполнении для персонала ОИТ и высокой степени гибкости, особенно при использовании технически простой однопроводной ёмкостной диализной системы. Уместны экономические оценки, которые доказывают, что ПЕД значительно дешевле, чем НЗПТ, что установлено системой возмещения здравоохранения США, и более широко распространёнными национальными системами здравоохранения [10,40]. Более того, оборудование, используемое для проведения ПЕД, также применяется для хронической заместительной почечной терапии в том же госпитале. Фактически, все центры, применяющие ПЕД, используют различные стандартные диализные машины без существенных изменений программного обеспечения. Гибкий график лечения позволяет использовать те же машины для дневного ПГД и ночного ПЕД. Кроме того, ПЕД, применяемый во многих центрах, может стать замечательной почвой для объединения нефрологов и врачей интенсивной терапии, для обеспечения наиболее лучшего лечения у критически больных пациентов. Высокий уровень удовлетворённости всех участников доказывает, что это разумный подход.

Взять на заметку

- Критериями ПЕД являются длительное диализное время (8–18 час.) и низкие потоки крови и диализата.
- ПЕД предлагает удобный путь контроля электролитов и жидкостного баланса в сочетании с сердечно-сосудистой стабильностью.
- Доступные данные подтверждают то, что выживаемость при ПЕД не отличается от других разновидностей заместительной почечной терапии.
- Дозировки и фармакокинетические данные у пациентов, получающих ПГД или НЗПТ, не подходят больным, получающим ПЕД.
- Ежедневная стоимость ПЕД в 6–8 раз меньше, чем другая НЗПТ.
- ПЕД станет основной заместительной почечной терапией в ОИТ.

*Перевод с английского
к.м.н. А.Н. Васильев*

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kolff WJ. Lasker Clinical Medical Research Award. The artificial kidney and its effect on the development of other artificial organs. *Nat Med* 2002;8:1063-1065
2. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-2058
3. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-818
4. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613-1621
5. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:197-202
6. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1000-1007
7. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-1637
8. Ronco C, Bellomo R, Homel P et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-30
9. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-310
10. Berbece AN, Richardson RM. Sustained low-efficiency dialysis in the ICU: cost, anticoagulation, and solute removal. *Kidney Int* 2006;70:963-968
11. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C et al. Removal of linezolid by conventional intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis, or continuous venovenous hemofiltration in patients with acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32:2437-2442
12. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:342-349
13. Kumar VA, Craig M, Depner TA, Yeun JY. Extended daily dialysis: A new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit. *Am J Kidney Dis* 2000;36:294-300
14. Kumar VA, Yeun JY, Depner TA, Don BR. Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report. *Int J Artif Organs* 2004;27:371-379
15. Lonnemann G, Floege J, Kliem V et al. Extended daily veno-venous high-flux haemodialysis in patients with acute renal failure and multiple organ dysfunction syndrome using a single path batch dialysis system. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1189-1193
16. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Chatoth DK. Hybrid renal replacement modalities for the critically ill. *Contrib Nephrol* 2001;252-257
17. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ et al. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:556-570
18. Naka T, Baldwin I, Bellomo R et al. Prolonged daily intermittent renal replacement therapy in ICU patients by ICU nurses and ICU physicians. *Int J Artif Organs* 2004;27:380-387
19. Ratanarat R, Brendolan A, Volker G et al. Phosphate kinetics during different dialysis modalities. *Blood Purif* 2005;23:83-90
20. Schlaeper C, Amerling R, Manns M, Levin NW. High clearance continuous renal replacement therapy with a modified dialysis machine. *Kidney Int Suppl* 1999;72:S20-S23
21. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ et al. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 2001;60:777-785
22. Hall FS, Shaver MJ, Marshall MR. Daily 12-hour sustained low-efficiency hemodialysis (SLED): A nursing perspective. *Blood Purif* 1999;17:36 A
23. Liao Z, Zhang W, Hardy PA et al. Kinetic comparison of different acute dialysis therapies. *Artif Organs* 2003;27:802-807
24. Eloot S, Van Biesen W, Dhondt A et al. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes. *Kidney Int* 2007
25. Palevsky PM, O'Connor T, Zhang JH et al. Design of the VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network (ATN) Study: intensive versus conventional renal support in acute renal failure. *Clin Trials* 2005;2:423-435
26. Davenport A, Bouman C, Kirpalani A et al. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: What are the key issues? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008
27. Morgera S, Scholle C, Melzer C et al. A simple, safe and effective citrate anticoagulation protocol for the genius dialysis system in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2004;98: c35-c40
28. Marshall MR, Ma T, Galler D et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:877-884
29. Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F et al. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int* 2000;58:1751-1757
30. van der Sande FM, Kooman JP, Konings CJ, Leunissen KM. Thermal effects and blood pressure response during postdilution hemodiafiltration and hemodialysis: the effect of amount of replacement fluid and dialysate temperature. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1916-1920
31. Kanagasundaram NS, Larive AB, Paganini EP. A preliminary survey of bacterial contamination of the dialysate circuit in continuous veno-venous hemodialysis. *Clin Nephrol* 2003;59:47-55
32. Burkhardt O, Joukhadar C, Traunmuller F et al. Elimination of daptomycin in a patient with acute renal failure undergoing extended daily dialysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:224-225
33. Czock D, Husig-Linde C, Langhoff A et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin and levofloxacin in intensive care unit patients who have acute renal failure and undergo extended daily dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1263-1268
34. Kielstein JT, Stadler M, Czock D et al. Dialysate concentration and pharmacokinetics of 2F-Ara-A in a patient with acute renal failure. *Eur J Haematol* 2005;74:533-534
35. Kielstein JT, Czock D, Schopke T et al. Pharmacokinetics and total elimination of meropenem and vancomycin in intensive care unit patients undergoing extended daily dialysis. *Crit Care Med* 2006;34:51-56
36. Kielstein JT, Schwarz A, Arnavaz A et al. High-flux hemodialysis—an effective alternative to hemoperfusion in the treatment of carbamazepine intoxication. *Clin Nephrol* 2002;57: 484-486
37. Kielstein JT, Woywodt A, Schumann G et al. Efficiency of high-flux hemodialysis in the treatment of valproic acid intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003;41:873-876
38. Kielstein JT, Linnenweber S, Schoepke T, Fliser D. One for all—a multi-use dialysis system for effective treatment of severe thallium intoxication. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:197-199
39. Dhondt A, Verstraete A, Vandewoude K et al. Efficiency of the Genius batch hemodialysis system with low serum solute concentrations: the case of lithium intoxication therapy. *Am J Kidney Dis* 2005;46:e95-e99
40. Alam M, Marshall M, Shaver M, Chatoth D. Cost comparison between sustained low efficiency hemodialysis (SLED) and continuous venovenous hemofiltration (CVVH) for ICU patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2000;35:A9

41. Ma T, Walker JA, Eggleton K, Marshall M. Cost comparison between sustained low efficiency daily dialysis/ diafiltration (SLEDD) and continuous renal replacement therapy for ICU patients with ARF. *Nephrology (Carlton)* 7, A54. 2002. Abstract

42. Golper TA. Hybrid renal replacement therapies for critically ill patients. *Contrib Nephrol* 2004;144:278-283

43. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Dialysing the

patient with acute renal failure in the ICU: the emperor's clothes? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2570-2573

44. Mehta RL, McDonald B, Gabbai F et al. Nephrology consultation in acute renal failure: does timing matter? *Am J Med* 2002;113:456-461

Поступила в редакцию 23.03.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© А.М.Есаян, 2008
УДК 616.12-008.331.1+616.61

А.М.Есаян¹

ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ С НЕФРОПАТИЕЙ. НАСКОЛЬКО ЭТО АКТУАЛЬНО В НАШИ ДНИ?

A.M. Essaian

ESSENTIAL HYPERTENSION WITH NEPHROPATHY, HOW ACTUAL IS IT NOWADAYS?

¹Кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова

РЕФЕРАТ

В обзоре приведены данные крупных проспективных и ретроспективных исследований о распространенности эссенциальной гипертензии с развитием нефропатии в мире, основанные на результатах длительных наблюдений за большими выборками. Представлены основные механизмы участия почек в развитии эссенциальной гипертензии, а также гистологические изменения, возникающие в почечной ткани при данной патологии.

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, почки, гипертонический нефроангиосклероз.

ABSTRACT

The review includes data of outstanding prospective and retrospective researches on the spread of with the development of nephropathy in the world, based on the results of prolonged observations of the large samplings. Main mechanisms of participation of the kidneys in the development of essential hypertension are presented, as well as histological alterations appearing in the renal tissue with the given pathology.

Key words: essential hypertension, kidneys, hypertonic nephroangiosclerosis.

Эпидемиология артериальной гипертензии с нефропатией

Артериальная гипертензия (АГ) является важнейшим фактором поражения почек и прогрессирования почечной недостаточности [1, 2, 3]. В высокоразвитых странах Европы и Северной Америки, наряду с диабетической нефропатией, одной из основных причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) является АГ. Пациенты с этими заболеваниями вместе составляют около 60% больных, получающих диализную терапию [4, 5]. Причем, начиная с 80-х годов, имеется явная тенденция к росту числа пациентов с данными заболеваниями, получающими заместительную почечную терапию (ЗПТ) [6]. Например, в период с 1983 по 1987 гг. в США рост числа пациентов с АГ, достигших ТПН, составил 150% от общего количества больных с другими почечными заболеваниями, нуждающимися в ЗПТ [7]. Это контрастировало с трендами в отношении двух важнейших осложнений АГ: инфаркта миокарда и инсульта, частота которых за тот же период снизилась на

25%. Такое снижение, хотя бы отчасти, объясняется эффективными мероприятиями по контролю АД среди населения [8, 9].

Е.Р. Caetano и соавт. [3] также приводят данные ежегодного отчета USRDS за 2000 г., [6] согласно которым АГ вместе с сахарным диабетом и старением, являются основной причиной ежегодного 7–11% прироста числа диализных пациентов в США за последние два десятилетия. Так, в период с 1981 по 1990 гг. у 23% пациентов, принятых на диализное лечение, причиной ТПН являлась АГ, а с 1990 по 1995 гг. таких пациентов было уже 28% (36,8% – среди афро-американцев и 26% – среди белых). Сопоставимые показатели (21%) были представлены в Латиноамериканском регистре диализа и трансплантации [10] и Министерством здравоохранения Бразилии (22%) [11]. Несколько ниже оказались цифры, представленные в Европейском регистре (12%) [12]. Однако вариации распространенности ТПН среди разных европейских стран довольно существенны. Например, во Франции этот показатель достигал 21%, в Италии – 27% [12].

Значительно меньше частота ТПН при АГ по данным Национального регистра Японии (6%) [12]. Однако интересно, что в США АГ, как причина

Есаян А.М. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа; тел./факс: 8(812)-234-91-91; E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

ТПН, была отмечена у 24% лиц азиатского происхождения, получавших диализную терапию в период с 1991 по 1995 гг. [13], что указывает на первостепенную значимость факторов окружающей среды на развитие нефропатии при АГ.

По данным Регистра Российского диализного общества больные с АГ, получающие лечение программным гемодиализом, по частоте занимают лишь седьмое место [14]. Однако высокая распространенность АГ в популяции россиян (39,2% – среди мужчин и 41,1% – среди женщин), позволяет предположить, что (как это ни парадоксально звучит) по мере повышения эффективности кардиологической помощи будет увеличиваться число пациентов с АГ, доживающих до ТПН и нуждающихся в почечной заместительной терапии.

Со времен Franz Volhard [15] было известно, что у больных с АГ может развиваться почечная недостаточность. Во времена, когда антигипертензивные препараты еще не были доступны, у пациентов с ЭГ нередко развивалась почечная недостаточность [16]. Однако позднее такой неблагоприятный исход стали объяснять развитием т.н. злокачественной гипертензии. С внедрением эффективных антигипертензивных препаратов злокачественная гипертензия стала встречаться намного реже. В то же время в исследованиях, при которых убедительно была показана эффективность антигипертензивной терапии в отношении сердечно-сосудистой патологии у больных с АГ, крайне редко изучались почечные функции. В связи с этим многие авторы считают, что нет документированных доказательств того, что у пациентов с умеренным повышением АД, нормальным уровнем креатинина крови и отсутствием протеинурии в последующем развивалась бы почечная недостаточность [17].

Тем не менее, результаты исследований VA [7] и MRFIT [18] показали, что через десять лет пациенты, исходно не имевшие признаков почечного заболевания, но с более высокими цифрами АД, зафиксированными при первичном осмотре, имели существенно больший шанс развития ТПН.

У жителей г. Окинава (Япония), наблюдавшихся в течение 18 лет, было констатируется, что частота развития ТПН прямо коррелировала с базальным уровнем АД [19]. В исследовании, продолжавшемся 12 лет, C.S. Fox et al. [20] также показали, что риск развития почечной недостаточности у лиц с АГ был на 76% выше, чем у нормотоников.

В популяционном исследовании, проведенном в Китае в течение 10 лет (с 1990 по 2000 гг.), начало почечной заместительной терапии или смерти

от осложнений ТПН имело место у 380 из 158 365 лиц (30,7 случаев на 100 000 населения в год) [21]. Причем, отмечена достоверная прямая зависимость между частотой развития ТПН и уровнем АД. Так, относительные риски развития ТПН при предгипертензии, АГ I и II стадий составляли 1.30 (0.98–1.74), 1.47 (1.06–2.06) и 2.60 (1.89–3.57), соответственно ($P < 0.001$ для каждого тренда). Интересно, что систолическое АД являлось более строгим предиктором развития ТПН, чем диастолическое или пульсовое давление.

Однако все эти исследования имели один существенный недостаток – отсутствовали достоверные сведения о наличии или отсутствии исходно почечного заболевания у лиц, у которых в последующем развилась терминальная почечная недостаточность. Кроме того, в процессе наблюдения за пациентами отсутствовали сведения о функциональном состоянии почек исходно и в динамике.

Поистине прорывом в данном направлении явилась работа C.Y. Hsu и соавт. [22]. Последние ретроспективно проанализировали данные о 316675 добровольцах – участниках Multiphasic Health Testing Service Program в период между 1964 и 1985 гг. В исследование были включены только лица со скоростью клубочковой фильтрации > 60 мл/мин и отсутствием протеинурии и гематурии. Всем участникам измерялись АД, концентрация креатинина сыворотки, производилось исследование мочи тест-полосками 3–4 раза за время наблюдения. К 31 декабря 2000 года у 1149 участников программы была выявлена терминальная почечная недостаточность. Казалось бы, относительно редко возникавшее осложнение, тем не менее, строго коррелировало с исходным уровнем АД. Корреляция между АД и риском развития терминальной почечной недостаточности с поправкой на возраст прослеживалась во всех подгруппах, хотя абсолютный риск развития данного осложнения варьировался в широких пределах. Так, у лиц с АД $< 120/80$ мм рт.ст. частота развития терминальной почечной недостаточности (с учетом возраста) была равна 2,8 на 100 000 населения в год для белых и 14 – для лиц черной расы. Закономерность сохранялась даже при учете таких факторов, как возраст, пол, раса, курение, сахарный диабет, вес и инфаркт миокарда в анамнезе. В то же время относительный риск развития ТПН возрастал в 1,6 раза у лиц с АД в пределах 120-129/80-89 мм рт.ст., в 1,98 раза – при АД 140-159/90-99 мм рт.ст., в 3,86 раза – при АД в пределах 160-179/100-109 мм рт.ст. и в 4,2 раза – у лиц с АД, превышавшем 210/120 мм рт.ст. Таким образом, даже умеренное повы-

шение АД в определенных ситуациях сопряжено с повышенным риском развития ТПН при отсутствии исходного почечного заболевания.

Почки и артериальная гипертензия

Еще в 1856 году T.Ludwig [23] высказал предположение о роли почек в патогенезе АГ на основании того, что АГ и сосудистая патология часто сочетаются с хронической Брайтовой болезнью.

Однако позже F.Mahomed [24] опубликовал данные о пациентах, которые имели АГ при отсутствии клинически подтвержденного почечного заболевания. Он же предложил использовать термин «эссенциальная» гипертензия при отсутствии признаков поражения почек.

Тем не менее, согласно современным представлениям, почки играют ключевую роль в патогенезе и «эссенциальной» гипертензии [25, 26].

Развитие почечной недостаточности при АГ обусловлено такими механизмами, как нарушение почечной ауторегуляции, приводящей к расширению афферентной артериолы и, тем самым, развитию внутривенечковой гипертензии/гиперфильтрации, и гипертонический нефроангиосклероз [27].

В патогенезе АГ участвуют несколько факторов: нарушение насосной функции сердца, повышение резистентности сосудов и почечные механизмы регуляции объема плазмы и концентрации в ней электролитов. Увеличение частоты сердечных сокращений и ударного объема приводит к нарастанию сердечного выброса и может вызвать временное повышение АД, в частности, у лиц относительно молодого возраста. Эндотелиальная дисфункция сосудов может явиться причиной снижения выброса эндотелиальных сосудорасширяющих факторов, таких как оксид азота, простациклин эндотелиального гиперполяризующего фактора или повышенного синтеза сосудосуживающих факторов, таких как эндотелин-1 и тромбосан A_2 . Кроме того, повышение активности сигнальных каналов сокращения гладкомышечных клеток сосудистой стенки (напр., Ca^{++} , протеинкиназа С и т.д.) могут усилить вазоконстрикцию. Подавление сосудорасширяющих факторов и нарастание вазоконстрикции с возрастом приводят к значимому увеличению периферического сосудистого сопротивления и повышению АД. Изменение почечной регуляции водного баланса приводит к задержке соли и воды, гипертонемии и увеличению сердечного выброса. С другой стороны при активации ренин-ангиотензиновой системы в плазме нарастает концентрация ангиотензина II, приводя в конечном итоге к системной вазоконстрикции или, локально, – повышению тонуса сосудов почек с ретенцией соли и

воды. Указанные изменения сердечного выброса, сосудистого тонуса или почечных функций изредка возникают в отдельности, и в этих случаях АД повышается умеренно. Однако чаще имеет место сочетание вышеуказанных нарушений, приводящее к более выраженному и стабильному повышению АД.

J.G.G. Borst и A.Borst-de Geuss [28], а затем Guyton A.C. и соавт. [29] высказали предположение о существовании физиологического дефекта почек по экскреции натрия у лиц с АГ. У здоровых людей для выведения избыточного количества натрия из организма требуется краткосрочное повышение уровня АД. Однако у гипертоников, в отличие от нормотоников, для выведения того же количества натрия требуется большее и более длительное повышение АД [29]. По мнению A.C. Guyton [30] повышение АД при повреждении почек обусловлено нарушением соотношения АД/натрийурез (так называемая «почечная функциональная кривая»). Поскольку вклад соотношения АД/натрийурез превалирует над всеми другими регуляторными системами, то согласно данной концепции почечный транспорт натрия должен быть определяющим в регуляции АД. Это не означает, конечно, что АГ – это заболевание почек, однако указывает на то, что почечная дисфункция, а именно нарушение соотношения АД/натрийурез, является неперенным условием развития АГ. Данная гипотеза была подтверждена экспериментально [30].

Основополагающие работы, в первую очередь L.K.Dahl и M.Heine [31] и других исследователей [32, 33], показали, что у нормотонзивных крыс может развиваться АГ при пересадке им почки от генетически гипертонзивных крыс. У лиц черной расы артериальное давление обычно нормализуется после трансплантации почки от донора-нормотоника [34].

Таким образом, АГ не развивается, если почки сохраняют способность адекватно реагировать на изменения системного АД, и лишены «нефизиологических» факторов, влияющих на канальцевый транспорт натрия. В условиях избыточного поступления натрия в организм в здоровых почках развивается натрийурез и, тем самым, цифры АД быстро нормализуются. При АГ эта закономерность нарушена.

Были представлены очевидные доказательства данной гипотезы [26]. Однако патогенез его не совсем ясен. По мнению ряда исследователей причиной ограниченных возможностей почек по выведению натрия является врожденное уменьшенное количество нефронов [35, 36]. R. Lifton [37]

высказал предположение, что АГ может быть вызвана генетическими дефектами в экспрессии или регуляции вазоактивных медиаторов или транспортных молекул, участвующих в экскреции натрия.

В дополнение к полемике вокруг комплекса почечных механизмов, продолжают существовать противоречия относительно роли потребления натрия в патогенезе АГ. У некоторых групп, таких как лица черной расы и пожилые, АД повышается в ответ на чрезмерное потребление натрия (состояние, именуемое «соль-чувствительность») [38]. Однако соль-чувствительность существенно реже выявляется у молодых людей с АГ [39].

На основании этих данных ряд исследователей полагает, что дефекты экскреции натрия, лежащие в основе развития АГ, гетерогенны или же, возможно, играют роль иные, внепочечные, механизмы.

С другой стороны, АГ сама по себе является причиной повреждения почек и, когда она возникает как следствие ренальной патологии, то становится важнейшим фактором риска развития и прогрессирования почечной недостаточности. Иначе говоря, возникает порочный круг, приводящий, с одной стороны, к прогрессивному снижению функции почек, с другой – к возникновению сердечно-сосудистых осложнений [2, 27, 40].

Показано, что при пересадке почки от донора с АГ нормотензивным реципиентам у последних повышается АД [41]. Наоборот, больные с гипертоническим нефроангиосклерозом, приведшим к терминальной почечной недостаточности, получающие почку от донора с нормальным АД, после трансплантации не нуждаются в антигипертензивной терапии [34].

У ближайших родственников пациентов с первичным гломерулонефритом или диабетической нефропатией уровень АД выше и АГ встречается чаще [42, 43].

Несомненно, заболевания почек вызывают АГ. Однако появляется все больше фактов, указывающих на то, что генетическая предрасположенность к гипертонии увеличивает риск развития почечного заболевания [42]. Так, уровень АД выше у родителей пациентов с гломерулонефритом по сравнению с контрольной группой здоровых детей. Такая же закономерность справедлива в отношении больных с диабетической нефропатией [42, 43]. При этом у гипертоников, родители которых страдали сахарным диабетом с диабетической нефропатией, АГ была натрий-зависимой, в отличие от потомков диабетиков без нефропатии [44].

На основании собственных элегантных исследований A.W. Cowley, Jr и соавт. [26] представили

гемодинамический механизм патогенеза АГ, который включает в себя снижение кровотока в мозговом слое почек, вызывающего локальную тканевую ишемию. Имеются также доказательства того, что в патогенезе АГ играют роль альтерация внутривисцеральной экспрессии вазоактивных медиаторов, включая те, которые являются частью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [45], оксид азота (NO) и медуллин [46].

Таким образом, понятно, что АГ – это комплексная патология и, по-видимому, не может быть объяснена одной единственной причиной.

Крайне интересны исследования R.J. Johnson и соавт. [47], показавших возможность развития соль-чувствительной АГ у крыс как результат приобретенных субтильных (незаметных) повреждений почек, вызванных, в частности, инфузией раствора ангиотензина II. Через 2 недели после инфузии ангиотензина II в биоптатах животных были выявлены участки склероза интерстиция и гиперцеллюлярность, а также утолщение стенок афферентных артериол. При этом, в отличие от контрольных животных с нормальным потреблением поваренной соли, у крыс, содержащихся на диете с повышенным содержанием натрия (4%), развивалась стойкая АГ.

Стимулом к проведению указанных экспериментов явилась известная гипотеза Н. Goldblatt [48]. Последний предположил, что причиной АГ может быть первичная патология почек на уровне микрососудистого русла.

Действительно, по данным аутопсий [49] и биопсий [50, 51, 52] артериолосклероз прегломерулярных артерий и туболоинтерстициальных изменений документировался практически у 100% пациентов с АГ. Более того, АГ намного более тесно коррелировала с наличием артериолосклероза почечных сосудов (с частотой 98%), чем с артериолосклерозом сосудов других органов (частота менее 30%) [53].

Морфологические изменения почек у больных с артериальной гипертонией и умеренной протеинурией

До настоящего времени остается открытым вопрос о роли выраженности сосудистой патологии в прогрессировании заболеваний почек. Более того, в рутинной практике преобладает тенденция – останавливаться на диагнозе доброкачественного нефроангиосклероза без выполнения нефробиопсии у больных с АГ и умеренной протеинурией.

Примечательна полемика, возникающая между P.Kincaid-Smith [54] и R.Zatz [54] в 14 томе журнала «Nephrology Dialysis Transplantation» за 1999 г.,

где в ответ на публикацию обзора Е.Р. Caetano и соавт. [55], Р. Kincaid-Smyth приводит собственные данные за 1972 г. [56]. В те времена перед трансплантацией почек обычно выполнялась двухсторонняя нефрэктомия. В связи с этим автор имела возможность проводить гистологическое исследование ткани удаленных почек. Оказалось, что только у двух из 130 пациентов с симптомами злокачественной гипертензии, были выявлены признаки выраженного нефроангиосклероза. В обоих случаях причиной злокачественной гипертензии была субокклюзия почечных сосудов. У двух других больных с высокой АГ и ТПН был выявлен кортикальный некроз. Автор иронично замечает, что у нее «...50-летний опыт работы в нефрологии, но она по-прежнему ждет своего первого пациента с нефроангиосклерозом при умеренной АГ, приведшей к развитию почечной недостаточности» [54].

Однако R. Zatz [54] вполне аргументировано замечает, что в те времена подходы к антигипертензивной терапии были далеки от современных стандартов, поэтому многие пациенты имели значительный шанс погибнуть от сердечно-сосудистых осложнений, не доживая до ТПН. Косвенным подтверждением этому являются результаты исследования ALLAT [57], где было показано, что у гипертоников старше 55 лет в течение шести лет наблюдения темпы прогрессирования хронического сердечного заболевания были существенно выше, чем ХБП (15.4% и 6.0%, соответственно).

Кроме того, в исследовании Р. Kincaid-Smyth [56] выборка была представлена пациентами, которым была произведена трансплантация почки, куда, скорее всего, не попали пожилые больные. У последних более вероятен диагноз гипертонического нефроангиосклероза и они, скорее всего, погибли бы от ТПН. На основании собственных данных и данных многочисленных публикаций автор заключает, что гипертонический нефроангиосклероз является самостоятельной причиной ТПН. Однако он дает себе отчет в том, что структура причин ТПН постоянно меняется во времени, а также в зависимости от географических и социально-экономических факторов. Поэтому новые исследования, основанные на изучении биоптатов почек, крайне востребованы, и они могут пролить свет на многие вопросы и противоречия в данной чрезвычайно актуальной проблеме современной нефрологии и кардиологии.

Классическое определение эссенциальной гипертензии – это АГ, возникающая при отсутствии установленных причин вторичной АГ [58]. Однако имеются четкие клинические, гистологические и гемодинамические критерии, характеризующие

ЭГ. Эссенциальная гипертензия чаще встречается у лиц с избыточным весом, метаболическим синдромом, гиперурикемией [59] или при гиперактивной симпатической нервной системе [60]. Имеет также значение отягощенный семейный анамнез, принадлежность к черной расе, хроническая интоксикация свинцом, а также малый вес при рождении [60].

Гистологически при развитии нефроангиосклероза выявляется артериолосклероз преимущественно с вовлечением афферентных артериол клубочков [61, 62]. Характерными проявлениями являются медиальная гипертрофия интерлобулярных и дуговых артерий, которая может прогрессировать до фиброэластоза и сопровождаться неоинтимальной гиперплазией. Афферентные артериолы обычно утолщены и/или гиалинизированы и в них имеются субэндотелиальные депозиты гомогенного эозинофильного материала [63, 64]. Указанные изменения обнаруживаются у большинства пациентов с АГ (>95%). Однако у некоторых из них, при умеренной выраженности или на ранних стадиях АГ, имеются только минимальные проявления поражения артериол. [50, 51, 63]. В то же время признаки спазма артериол, как правило, присутствуют всегда [62]. Более тяжелая или же длительно текущая АГ обычно проявляется более выраженным артериолосклерозом [63]. При злокачественной АГ в сосудах может отмечаться выраженная концентрическая гипертрофия или фибриноидный некроз [64]. О значительном (гемодинамически обусловленном) вовлечении в процесс прегломерулярных сосудов свидетельствует повышенная резистентность афферентной артериолы [65] в сочетании с существенным снижением почечного плазматочка при относительной сохранности СКФ [66].

Вазоконстрикция сосудов кортикального слоя сочетается с относительной сохранностью кровотока в более глубоких слоях почечной паренхимы [67].

Кроме сосудистых изменений, при биопсии и аутопсии выявляется также частичное вовлечение в процесс канальцев в виде ишемии, часто сочетающееся с умеренной инфильтрацией провоспалительными клетками [62]. Клубочки могут быть ишемизированы с явлениями коллапса капиллярных петель. Однако у части пациентов с ЭГ могут быть обнаружены увеличенные в размерах гломерулы в сочетании с сегментарным склерозом, наподобие фокального гломерулосклероза [68]. Для обозначения такого типа повреждений А. Bohle и М. Ratschek [69] предложили термин «декомпенсированный гломерулосклероз».

Ранние работы, выполненные до внедрения в клиническую практику эффективной антигипертензивной терапии, свидетельствовали о том, что у 35 – 65% пациентов с ЭГ возникала протеинурия, у трети из которых развивалась почечная недостаточность, и 6-10% погибали от уремии [16, 70]. При этом смертность и развитие ТПН тесно коррелировали с тяжестью артериолосклероза почечных сосудов [71].

Таким образом, у пациентов с длительно текущей ЭГ, особенно при неадекватном контроле АД, чаще, чем предполагалось ранее, развивается прогрессирующая нефропатия, которая проявляется характерными гистологическими изменениями почечной паренхимы. В ряде случаев для уточнения диагноза, по-видимому, необходимо выполнить нефробиопсию. Это позволит избежать нередких диагностических ошибок, таких как часто и необоснованно выставляемые диагнозы «хронический пиелонефрит» или «хронический гломерулонефрит» и выбрать правильную лечебную тактику.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–14
- Есаян АМ. Антигипертензивная терапия и прогрессирование почечной недостаточности. *Consilium Medicum* 2001; (10): 38–43
- Caetano ERSF, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 171–176
- Coresh J, Astor BC, Greene T et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1–12
- Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560–2572
- United States Renal Data System. *USRDS 2000 Annual Data Report* 2000
- Perry HM Jr, Miller JP, Fornoff JR et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension* 1995; 25: 587–594
- MacMahon S, Cutler JA, Stamler J. Antihypertensive drug treatment: potential, expected and observed effects on stroke and on coronary heart disease. *Hypertension* 1989; 13 [Suppl 1]: 45–50
- National High Blood Pressure Education Program Working Group. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on hypertension and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1280–1287
- Mazzuchi N, Schwedt E, Fernandez JM et al. Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2521–2527
- Ministry of Health. Assistance to patients with chronic renal disease. *Brasilia, Brazil* 1997.
- D'Amico G. Comparability of different registries of renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (1): 113–118
- Agodoa LY, Eggers PW. Renal replacement therapy in the United States: data from United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 119–133
- Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2003 гг. *Нефрология и диализ* 2005; (3): 204–265
- Volhard F, Fahr T. Die Bright'sche Nierenkrankheit. *Berlin, Julius Springer Verlag* 1914
- Perera GA. Hypertensive vascular disease; description and natural history. *J Chronic Dis* 1955; 1: 33–42
- Beevers DG, Lip GY. Does non-malignant essential hypertension cause renal damage? A clinician's view. *J Hum Hypertens* 1996; 10: 695–699
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13–18
- Iseki K. The Okinawa Screening Program. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl): S127–S130
- Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844–850
- Reynolds K, Gu D, Muntner P et al. A Population-Based, Prospective Study of Blood Pressure and Risk for End-Stage Renal Disease in China. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1928–1935
- Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J et al. Elevated Blood Pressure and Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease. *Arch Intern Med* 2005; 165 (4): 923–928
- Ludwig T. Über den Zusammenhang von Herz-und Nierenkrankheiten. *Berlin, Germany: August Hirschwald* 1856
- Mahomed FA. On chronic Bright's disease and its essential symptoms. *Lancet* 1879; 76 (1): 46–57
- Ruilope LM, Lahera V, Rodicio JL and Carlos Romero J. Are renal hemodynamics a key factor in the development and maintenance of arterial hypertension in humans? *Hypertension* 1994; 23 (1): 3–9
- Cowley AW Jr, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 275 (20): 1581–1589
- Bidani AK, Griffin KA. Pathophysiology of hypertensive renal damage. *Hypertension* 2004; 44: 595–602
- Borst JGG, Borst-de Geuss A. Hypertension explained by Starling's theory of circulatory homeostasis. *Lancet* 1963; 30 (1): 677–682
- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52 (4): 584–594
- Guyton AC. Renal function curve: A key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertens* 1987; 10: 1–6
- Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homographs in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res* 1975; 36 (5): 692–696
- Fox U, Bianchi G. The primary role of the kidney in causing blood pressure difference between the Milan hypertensive strain (MHS) and normotensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1976; 3 [Suppl. 3]: 71–74
- Kawabe K, Watanabe TX, Shiono K, Sokabe H. Influence on blood pressure of renal isografts between spontaneously hypertensive and normotensive rats, utilizing F1 hybrids. *Jpn Heart J* 1978; 19 (7): 886–894
- Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP et al. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309: 1009–1014
- Keller G, Zimmer G, Mall G et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 101–108
- Brenner BM, Garsia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more of the other? *Am J Hypertens* 1988; 1: 335–347
- Lifton RP. Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996; 272: 676–680
- Weinberger MH. Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension* 1996; 27 (part 2): 481–939
- Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *JAMA* 1996; 275: 1590–1597

40. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2 (1): 7–14
41. Guidi E, Bianchi G, Rivolta E et al. Hypertension in man with a kidney transplant: Role of familial versus other factors. *Nephron* 1985; 41: 14–21
42. Schmid M, Meyer S, Wegner R, Ritz E. Increased genetic risk of hypertension in glomerulonephritis? *J Hypertens* 1990; 8: 573–577
43. Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998; 47: 439–444
44. Strojek K, Grzeszczak W, Morawin E et al. Nephropathy of type II diabetes: Evidence for hereditary factors? *Kidney Int* 1997; 51: 1602–1607
45. Sealey JE. Plasma renin activity and plasma prorenin assays. *Clin Chem* 1991; 37: 1811–1819
46. Mattson DL, Maeda CY, Bachman TD, Cowley AW Jr. Inducible Nitric Oxide Synthase and Blood Pressure. *Hypertension* 1998; 31: 15–24
47. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346 (12): 913–923
48. Goldblatt H. The renal origin of hypertension. *Physiol Rev* 1947; 27: 120–132
49. Moritz AR, Oldt MR. Arteriolar sclerosis in hypertensive and nonhypertensive individuals. *Am J Pathol* 1937; 13: 679–728
50. Серов ВВ, Яргин СВ. Морфо- и патогенез нефросклероза: клинико-морфологический анализ. *Тер архив* 1986; 58 (8): 4–9
51. Мационис АЭ, Батюшин ММ, Повилайтите ПЕ, Литвинов АС. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. *Нефрология* 2007; 11 (3): 55–59
52. Sommers SC, Relman AC, Smithwick RH. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am J Pathol* 1958; 34: 685–715
53. Moritz AR, Oldt MR. Arteriolar sclerosis in hypertensive and nonhypertensive individuals. *Am J Pathol* 1937; 13: 679–728
54. Kincaid-Smith P. Clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2255–2256
55. Caetano EP, Zatz R, Praxedes JN. The clinical diagnosis of hypertensive nephrosclerosis – how reliable is it? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 288–290
56. Kincaid-Smith P. The prevention of renal failure. In: Villarreal H, ed. Proceedings of the Fifth International Congress of Nephrology Mexico. *S. Karger, Basel* 1972: 100–118
57. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (The antihypertensive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial – ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–2997
58. Luke RH. Hypertensive nephrosclerosis: pathogenesis and prevalence. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2271–2278
59. Мухин НА, Балкаров ИМ, Соничев ДГ, Лебедева МВ. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Тер архив* 1999; 71 (6): 23–29
60. Kanellis J, Nakagawa T, Herrera-Acosta J et al. A single pathway for the development of essential hypertension. *Cardiol Rev* 2003; 11: 180–196
61. Kimmelsteil P, Wilson C. Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study. *Am J Pathol* 1936; 12: 45–81
62. Sommers SC, Relman AC, Smithwick RH. Histologic studies of kidney biopsy specimens from patients with hypertension. *Am J Pathol* 1958; 34: 685–715
63. Sommers SC, Melamed J. Renal pathology of essential hypertension. *Am J Hypertens* 1990; 3: 583–587
64. Jones DB. Arterial and glomerular lesions associated with severe hypertension. *Lab Invest* 1974; 31: 303–313
65. Gyme DM. Evaluation of renal resistances, with special reference to changes in essential hypertension. *J Clin Invest* 1951; 30: 1143–1155
66. Goldring W, Chasis H, Ranges HA, Smith HW. Effective renal blood flow and functional excretory mass in essential hypertension. *J Clin Invest* 1938; 17: 505–509
67. de Leeuw PW, Birkenhdger AM. The renal circulation in essential hypertension. *J Hypertens* 1983; 1: 321–331
68. Bohle A, Wehrmann M, Greschniok A, Junghaus R. Renal morphology in essential hypertension: Analysis of 1177 unselected cases. *Kidney Int* 1998; 54 [Suppl 67]: S205–S206
69. Bohle A, Ratschek M. The compensated and the decompensated form of benign nephrosclerosis. *Path Res Pract* 1982; 174: 357–367
70. Rasmussen H, Boe J. The prognosis of essential hypertension, with remarks respecting the indications for operative treatment. *Acta Med Scand* 1945; 120: 12–31
71. Talbott JH, Castleman B, Smithwick RH et al. Renal biopsy studies correlated with renal clearance observations in hypertensive patients treated by radical sympathectomy. *J Clin Invest* 1943; 22: 387–394

Поступила в редакцию 17.03.2008 г.
Принята в печать 17.04.2008 г.

© Н.Д.Савенкова, А.В.Папаян, Д.Ю.Батраков, А.М.Горяинов, 2008
УДК 616.61-082]-053.2

Н.Д. Савенкова¹, А.В. Папаян¹, Д.Ю. Батраков², А.М. Горяинов¹

СИСТЕМА СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

N.D. Savenkova, A.V. Papayan, D.Yu. Batrakov, A.M. Goryainov

THE SYSTEM OF SPECIALIZED PEDIATRIC NEPHROLOGICAL CARE

¹Кафедры факультетской педиатрии и ²социальной педиатрии и организации здравоохранения Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

В работе кратко обсуждены проблемы оказания специализированной педиатрической нефрологической медицинской помощи в Российской Федерации. Обращено внимание на необходимость обеспечения доступности высококвалифицированной специализированной нефрологической помощи на всех звеньях для детей и подростков, усиления поликлинического звена, сохранения нефрологических детских санаториев как государственных учреждений здравоохранения. Проведение мероприятий по расширению специализированной помощи детям в дневных нефрологических стационарах – современный подход к стационарзамещающим технологиям. Важным направлением в совершенствовании организации специализированной педиатрической нефрологической помощи – обеспечение доступности высокотехнологичной (дорогостоящей) помощи детям и подросткам в специализированных нефрологических центрах, центрах диализа и трансплантации.

Ключевые слова: педиатрия, нефрология, организация здравоохранения.

ABSTRACT

The work briefly discusses the problems of rendering specialized pediatric nephrological medical care in the Russian Federation. Special attention was given to necessary maintenance of possibility of highly qualified specialized nephrological care at all links for children and adolescents, more importance of the out-patient link, development of nephrological sanatoria for children as the State institutions of health protection. Performance of measures for enlargement of specialized care to children in daily nephrological hospitals is a modern approach of hospital-substituting technologies. An important direction in the improvement of organization of specialized pediatric nephrological care is guaranteeing availability of highly technological (expensive) help to children and adolescents at specialized centers, centers of dialysis and transplantation.

Key words: pediatrics, nephrology, organization of health protection.

В настоящее время обсуждаются пути совершенствования традиционно сложившейся государственной системы специализированной педиатрической нефрологической помощи. Государственная организационная система специализированной педиатрической нефрологической помощи, включающая много структур, прогрессивна и практична.

• *Государственное управление специализированной педиатрической нефрологической службой осуществляют:*

– Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации (МЗ и СЗ РФ); департамент медико-социальных проблем семьи, материнства и детства;

– Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию РФ;

– Органы управления здравоохранением

субъектов РФ, муниципальных образований (комитеты, департаменты по здравоохранению, отделы организации медицинской помощи матерям и детям).

В строгом подчинении Министерству здравоохранения и социального развития РФ, органам управления здравоохранением субъектов РФ, муниципальных образований осуществляется предоставление специализированной педиатрической нефрологической помощи в государственных учреждениях здравоохранения.

• *Система предоставления специализированной педиатрической нефрологической помощи в государственных учреждениях здравоохранения* (поликлиники – нефрологические кабинеты, нефрологические отделения детских многопрофильных городских, областных, краевых, республиканских больниц; нефрологические клиники клинических больниц ГОУ ВПО, отделения или центры диализа и трансплантации, специализиро-

Савенкова Н.Д. Санкт-Петербург 194100, Литовская 2, ГОУ ВПО СПбГМА, кафедра факультетской педиатрии. Тел/факс: 5429108, E-mail: Savenkova@NS12254.spb.edu

ванные педиатрические нефрологические центры федеральный, республиканские и федеральных округов, областей, городов).

Предоставление специализированной педиатрической нефрологической помощи детскому населению в государственных лечебно-профилактических учреждениях осуществлялось и осуществляется по ряду приказов, среди которых:

– Приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 26.03.83 г. № 536 «О мерах по дальнейшему развитию нефрологической и урологической помощи детям в РСФСР» [1].

– Приказ Минздрава РФ от 22.10.2001 № 380 «О совершенствовании урологической и нефрологической помощи детям» и его положениям об организации деятельности нефрологического стационарного отделения для детей, об организации деятельности нефроурологического кабинета детской поликлиники, об организации деятельности дневного нефроурологического стационара [2].

– Приказ Минздравмедпрома РФ от 29.05.1996 № 219 «Об организации Федерального центра нефрологии и диализа Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ с филиалами» [3]. Приказ издан с целью совершенствования специализированной нефрологической помощи населению России, упорядочению организационно-методической помощи органам управления и учреждениям здравоохранения Российской Федерации.

• *Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ* проводит лицензирование государственных учреждений здравоохранения и экспертизу качества предоставляемой специализированной нефрологической помощи детскому населению.

• *Отделения Центральной Аттестационной комиссии Министерства здравоохранения и социального развития РФ.*

Центральная аттестационная комиссия МЗ и СР РФ – экспертный орган по оценке уровня и качества профессиональной подготовки специалистов. Отделения Центральной аттестационной комиссии МЗ и СР РФ осуществляют процедуру присвоения педиатру квалификационной категории по специальности «нефрология». Квалификационная категория по нефрологии действительна в течение 5 лет.

• *Система подготовки специализированных педиатров-нефрологов в государственных образовательных учреждениях высшего профессионального образования (ГОУ ВПО)*

В стране создана единая образовательная система подготовки специализированных педиатров-нефрологов. Обучение педиатров осуществляется

в ГОУ ВПО (специализация педиатров по нефрологии, тематические курсы усовершенствования и повышения квалификации педиатров по нефрологии, клиническая ординатура по нефрологии). Специалисту после прохождения обучения в ГОУ ВПО выдают свидетельство о повышении квалификации по нефрологии и решением экзаменационной квалификационной комиссии сертификат по специальности нефрология. Сертификат действителен в течение 5 лет. Повышение квалификации специалистов-нефрологов должно осуществляться не реже одного раза в 5 лет. К сожалению, специальность «педиатр-нефролог» до сих пор не утверждена (по состоянию на 01.2008).

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №553 от 20 августа 2007 г. о внесении изменений в приказ МЗ РФ от 27 августа 1999 г. №337 «О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения Российской Федерации» предусматривает выделение основной специальности (педиатрия) и специальности, требующей дополнительной подготовки (нефрология) [4]. Согласно приказу подготовка по специальностям, требующим дополнительной подготовки (нефрология), проводится через профессиональную переподготовку или обучение в ординатуре при наличии послевузовского профессионального образования и стажа работы не менее трех лет по соответствующей основной специальности (педиатрия). Подготовка специалистов по основной специальности (педиатрия) проводится через обучение в интернатуре и (или) ординатуре [4].

Повышение профессионального уровня специалистов проходит также на Российских конгрессах и научно-практических форумах педиатров-нефрологов, международных школах (семинарах) и международных конгрессах ESPN, IPNA, Всемирных конгрессах по нефрологии, на которых педиатры получают сертификат участника с указанием часов обучения в виде кредитов (credits).

• *Научно-координационная система:*

– *Проблемная комиссия «Болезни почек и мочевыводящих путей у детей»* Научного совета РАМН и Министерства здравоохранения и социального развития РФ, в состав которой входят ведущие ученые педиатры-нефрологи (базовая организация – ГУ Научный центр здоровья детей РАМН).

– *Отделения нефрологии НИИ и кафедры педиатрии ГОУ ВПО академий и университетов* совершенствуют специализированную педиатрическую нефрологическую помощь, активно внедряют результаты научных исследований в практическое здравоохранение, предоставляют научное обоснование стандартов диагностики, лечения и

профилактики заболеваний органов мочевой системы. Одним из методов внедрения научных исследований в педиатрическую практику является написание руководств, учебно-методических пособий, справочников и статей, что дает не только новейшую информацию, но и руководство к действию специалистов нефрологов. В последние годы издаются «клинические рекомендации», «методические письма» и «протоколы диагностики и лечения», разрабатываемые учеными для практических педиатров-нефрологов, но требуется независимая экспертная оценка выпускаемых документов.

Российские рецензируемые журналы «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Нефрология», «Нефрология и диализ», зарубежные «Pediatric Nephrology» и другие публикуют современную научно-практическую информацию по актуальным вопросам педиатрической нефрологии.

Сотрудники педиатрических кафедр ГОУ ВПО и отделений НИИ, специализирующиеся в области детской нефрологии, оказывают научно-методическое руководство организацией нефрологической помощи в учреждениях здравоохранения. Педиатрические нефрологические стационары, санатории, поликлиники работают во взаимодействии с ведущими учеными ГОУ ВПО и главными внештатными детскими нефрологами управления здравоохранения субъектов Российской Федерации.

Научно-исследовательские институты, высшие учебные заведения страны – ГОУ ВПО вносят существенный вклад в совершенствование практического здравоохранения.

– *Научно-общественные организации*, объединяющие в свой состав ведущих ученых и практических педиатров-нефрологов, призваны содействовать развитию научной и практической педиатрической нефрологии, организации предоставления специализированной помощи, обмену научно-практической информацией.

В нашей стране плодотворно работали и работают ассоциации педиатров-нефрологов: с 1996 по 2002 годы – «Ассоциация педиатров-нефрологов Северо-Запада России» (президент – з.д.н. РФ, проф. А.В. Папаян), учрежденная учениками и последователями в 2003 г. МОО «Ассоциация педиатров-нефрологов имени проф. А.В. Папаяна» (председатель – профессор Н.Д. Савенкова), учрежденная в 1997 г. МОО «Творческое объединение детских нефрологов» (президент – з.д.н. РФ, проф. М.С. Игнатова), учрежденная в 1997 г. «Региональная ассоциация нефроурологов Урала» (президент – ЗВ РФ, проф. А.А. Вялкова).

Российские ученые являются членами Меж-

дународной ассоциации педиатров-нефрологов – IPNA, Европейского общества педиатров-нефрологов-ESPN.

Предоставление специализированной педиатрической нефрологической помощи в европейских странах различно.

Европейское общество педиатров-нефрологов (European Society for Pediatric Nephrology-ESPN), учрежденное в 1967 г., насчитывало 43 педиатра-нефролога из 20 стран Европы, к 2002 году – более 450 членов.

В конце XX века European Society for Pediatric Nephrology инициировало исследование демографии и системы организации педиатрической нефрологической помощи. Jochen H.H. Ehrich и соавт. (2004) опубликовали результаты анализа организации и предоставления специализированной педиатрической нефрологической помощи в 42 европейских странах [5,6]. Анализ проведен по данным опроса руководителей 43 национальных педиатрических нефрологических обществ и рабочих групп Европы, в том числе из России. В Европе педиатрическая нефрологическая помощь имеет различия в зависимости от географических, политических и социально-экономических факторов, трёх типов ее организации в системе врачей общей практики, педиатрической системе, комбинированной системе.

Согласно положениям ESPN [5,6] считают:

– специализированным педиатром-нефрологом (specialized paediatric nephrologist) педиатра, работающего на полной занятости в общей практической педиатрической нефрологии, диализе и трансплантологии;

– педиатра с интересом/занятостью в нефрологии (a pediatrician with a special interest/activity in nephrology), посвящающего часть своего рабочего времени диагностике и лечению детей с нефрологической патологией в условиях без предоставления терапии диализом и почечной трансплантации.

Результаты предпринятого ESPN исследования показали, что в 1998 году 842 специализированных педиатров-нефрологов работали в нефрологических клиниках 42 европейских стран, кроме специально подготовленных педиатров-нефрологов работали на неполную занятость 1087 педиатров в нефрологических клиниках 34 стран. Среднее число специализированных педиатров-нефрологов на 1 миллион детского населения составило 4,9, аналогичный показатель данных из России – 4,4. Согласно полученным результатам количество детей в среднем на одного педиатра-нефролога оказалось значительно больше в странах с системой врачей общей практики, чем в педиатрических и комби-

нированных системах: 370749 против 169456 и 191788 соответственно, аналогичный показатель данных из России не приведен [5, 6].

По данным исследования ESPN в 1998 году из 42 стран Европы в 92% предоставлены условия для детского диализа, в 55% для проведения почечной трансплантации детям, причем эти показатели оказались ниже в Восточно-Европейских странах [5, 6].

Согласно данным регистра Российского диализного общества и отчета (1998–2003), представленного Б.Т. Бикбовым и Н.А. Томилиной (2005), заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью осуществлялась в 405 отделениях/центрах, составила в перерасчете на 1 млн. всего населения 90,9 больн./млн., а в перерасчете на численность детского населения – 12,7 больн./млн [7].

Анализ динамики данных по заместительной почечной терапии детей с хронической почечной недостаточностью, проведенный Е.А. Молчановой (2005), показал увеличение абсолютного количества случаев терапии перитонеальным диализом, число пересадок почек детям имеет тенденцию к увеличению [8]. Авторы констатируют, что обеспеченность детей заместительной почечной терапией остается недостаточной, одной из важных задач является интенсификация трансплантации почки [7,8].

Эпидемиология и факторы риска хронической болезни почек как региональный уровень общей проблемы нефрологии вынесен на обсуждение А.В. Смирновым и соавт. (2005) [9].

Следует отметить, что в нашей стране сложившаяся с 70-х годов прошлого столетия специализированная педиатрическая нефрологическая служба предусматривает этапность и преемственность всех звеньев: поликлиника ((нефрологический кабинет) – нефрологический стационар (круглосуточный и дневной) – отделения диализа и трансплантации – санаторий [10–14].

Принципиально новым явилось учреждение федерального и региональных центров нефрологии и диализа с филиалами (приказ № 219 МЗ РФ от 1996 года) [3].

На современном этапе совершенствования предоставления специализированной педиатрической нефрологической помощи обоснованной следует считать организационную структуру федерального, республиканского и регионального специализированного педиатрического нефрологического центра на базах крупных учреждений здравоохранения, клинических больниц ГОУ ВПО, включающего поликлинику, нефрологический круглосуточный ста-

ционар, дневной нефрологический стационар, отделение диализа и трансплантации почки, диагностические подразделения. Специализированный нефрологический педиатрический центр, как правило, работает сообща с урологическим центром, оказывая все виды высококвалифицированной и высокотехнологичной помощи детям.

Учреждены и плодотворно работают детские нефрологические центры:

- Федеральный детский нефро-урологический центр на базе Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (руководители – з.д.н. РФ, проф. М.С. Игнатова, проф. В.В. Длин);

- Республиканские педиатрические нефрологические центры: при Республиканской детской клинической больнице МЗ Республики Башкортостан (руководитель – ЗВ РБ и РФ, проф. Р.Ш. Хасанов) и другие центры;

- Региональные педиатрические нефрологические (нефроурологические) центры: при Научном центре здоровья детей РАМН (руководитель – проф. А.Н. Цыгин), центр СЗФО при ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» (руководители – з.д.н. РФ, проф. А.В. Папаян, с 2002 г. – проф. Н.Д. Савенкова), при ГОУ ВПО «Оренбургская медицинская академия» (руководитель – ЗВ РФ, проф. А.А. Вялкова), при ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия» (руководители – ЗВ РФ, проф. В.П. Ситникова, проф. Т.Л. Насташева), при ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» (руководитель – з.д.н. РФ, проф. Г.А.Маковецкая) и другие центры [13]. Научно-методическое руководство детским нефрологическим (нефроурологическим) центром осуществляют ведущие ученые, специализирующиеся в области детской нефрологии.

Следует отметить, что ученые, являющиеся руководителями федеральных, республиканских и региональных педиатрических – нефрологических центров, и есть создатели или продолжатели педиатрических нефрологических школ страны.

Развитие детской нефрологии в стране шло под влиянием ленинградской и московской педиатрических научных школ [15]. Считают, что стимулом для развития детской нефрологии явился пленум Всесоюзного общества детских врачей 1958 года, посвященный развитию нефрологических исследований в педиатрии [15]. Нельзя не отметить первые научные исследования по нефрологии и сборники «Пиурии у детей» (1930), «Нефропатии детского возраста в свете новых решений» (1935), изданные проф. М.С. Масловым и сотрудниками Ленинградского НИИ охраны материнства и мла-

денчества, реорганизованного в Ленинградский педиатрический медицинский институт в 1935 году (ныне СПбГПМА).

Научные педиатрические нефрологические школы страны вносят неоценимый вклад в развитие педиатрической нефрологической науки и совершенствование практического здравоохранения.

Во взаимодействии ведущих научных школ и учреждений здравоохранения в 70-е годы строилась организация специализированной педиатрической нефрологической помощи в стране.

Развитие педиатрической нефрологии в Ленинграде-Санкт-Петербурге связано с деятельностью выдающихся ученых: з.д.н. РСФСР, академика АМН М.С. Маслова (1885–1961), проф. А.А. Валентинович (1909–1976), з.д.н. РФ, академика РАЕН, проф. А.В. Папаяна (1936–2002), академика РАН Ю.В. Наточина, проф. Н.В. Гринбаума, з.д.н. РФ, проф. К.М. Сергеевой.

С именем заведующего кафедрой факультетской педиатрии СПбГПМА, з.д.н. РФ, академика РАЕН А.В. Папаяна (1936–2002) связана 30-летняя история организации и совершенствования детской нефрологической службы Санкт-Петербурга [10,11,16,17]. Как главному детскому нефрологу Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга А.В. Папаяну (1974–2002) принадлежит заслуга в организации специализированной педиатрической нефрологической службы (совместно с ГУЗЛ Ленинграда разработка положений и организационной схемы, предусматривающей этапность и преемственность всех звеньев – поликлиника (нефрологические кабинеты) – круглосуточный и дневной нефрологический стационар-санаторий – отделение гемодиализа); в открытии специализированной нефрологической клиники клинической больницы СПбГПМА, в открытии дневного (однодневного) нефрологического стационара при клинической больнице СПбГПМА; в определении функциональных обязанностей педиатров-нефрологов всех звеньев и введении единой системы годовых отчетов стационара, поликлиники, санатория; в определении часовой нагрузки районных нефрологов; в организации городской школы детского нефролога и обучения практических педиатров по нефрологии, в разработке программы и технологии аккредитации всех звеньев детской нефрологической службы [10,11,16,17]. Кафедра и клиника факультетской педиатрии СПбГПМА являлась лечебно-консультативным и учебно-методическим центром Северо-Запада по вопросам детской нефрологии, в 2004 году официально учрежден педиатрический нефрологический центр СЗФО при СПбГПМА.

XXI век определил новые направления развития научной и практической педиатрической нефрологии, новую стратегию государственной педиатрической нефрологической службы.

На современном этапе требуется решить ряд проблем. Необходимо обеспечить доступность высококвалифицированной специализированной нефрологической помощи на всех звеньях для детей и подростков.

Усиление поликлинического звена представляется важным направлением в совершенствовании организации специализированной педиатрической нефрологической помощи.

Проведение мероприятий в регионах по расширению специализированной помощи детям в дневных нефрологических стационарах – современный подход стационарзамещающих технологий.

Необходимо обеспечить доступность высокотехнологичной (дорогостоящей) помощи детям и подросткам в специализированных нефрологических центрах, центрах диализа и трансплантации.

Сохранение нефрологических детских санаториев как государственных учреждений здравоохранения в регионах, безусловно, усилит реабилитационное звено специализированной службы.

В условиях реализации приоритетного национального проекта «Здоровье», направленного на улучшение здоровья населения и стабилизацию негативных демографических тенденций, совершенствование системы специализированной педиатрической нефрологической помощи представляется своевременным.

В стране создана и плодотворно работает государственная система организации специализированной педиатрической нефрологической помощи детскому населению, важно при совершенствовании этой системы сохранить главное.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Приказ Министерства здравоохранения РСФСР от 26.03.83 г. № 536 «О мерах по дальнейшему развитию нефрологической и урологической помощи детям в РСФСР»
2. Приказ Минздрава РФ от 22.10.2001г. № 380 «О совершенствовании урологической и нефрологической помощи детям»
3. Приказ Минздравмедпрома РФ от 29.05.96 № 219 «Об организации федерального центра нефрологии и диализа Министерства здравоохранения и медицинской промышленности Российской Федерации с филиалами»
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ №553 от 20 августа 2007 г. о внесении изменений в приказ МЗ РФ от 27 августа 1999 г. №337 «О номенклатуре специальностей в учреждениях здравоохранения Российской Федерации»
5. Katz M, Rubino A, Collier J et al. Demography of pediatric primary care in Europe: delivery of care and training. *Pediatrics* 2002; 109(5): 788-796
6. Ehrlich JH, El Gendi AA, Drukker A et al. Demography of paediatric renal care in Europe: organization and delivery.

Nephrol Dial Transplant 2005; 20(2): 297-305

7. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2003 гг. (отчет по данным регистра). *Нефрология и диализ* 2005; (3): 205-206

8. Молчанова ЕА. О состоянии заместительной почечной терапии детей с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000-2003 гг. (по данным Российского регистра детей с ХПН). *Нефрология и диализ* 2005; (3): 278

9. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронической болезни почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 77 (6): 20-27

10. Папаян АВ, Кульбуш ИП, Ходырева ГА, Дикова НС. Опыт организации детской нефрологической службы Ленинграда. В: *Социальная гигиена и организационные проблемы педиатрии*. СПб, 1989

11. Папаян АВ, Дикова НС, Ходырева ГА. Организация детской нефрологической службы Санкт-Петербурга. Структура и распространенность болезней органов мочевой системы у детей. В Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. Сотис. СПб., 1997; 123-134

12. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. *Детская нефрология:*

Руководство для врачей, 2-е изд. Медицина, Л., 1989; 456

13. Вялкова АА, Перепелкина НЮ, Чумакова ОВ и др. *Этапы оказания медицинской помощи детям с заболеваниями органов мочевой системы*. Пособие для врачей. М., 2002; 36

14. Батраков ЮД. *Пути оптимизации деятельности круглосуточного и дневного стационара детской клинической больницы федерального подчинения*. Автореф. дисс. канд. мед. наук. СПб., 2005; 22

15. Усов ИН, Устинович АК. История и пути развития детской нефрологии в Белорусской ССР. В: *Развитие педиатрии в БССР*. «Вышэйшая школа», 1990; 35-43

16. Леванович ВВ, Савенкова НД. Педиатрическая нефрологическая школа заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН, профессора Альберта Вазгеновича Папаяна. *Нефрология* 2006; 10 (4): 117-126

17. Леванович ВВ, Савенкова НД. Нефрологическая школа заслуженного деятеля науки РФ, академика РАЕН А.В. Папаяна. Материалы конференции педиатров-нефрологов, урологов СЗФО, посвященной 70-летию со дня рождения А.В.Папаяна. СПб., 2006; 6-22

Поступила в редакцию 21.02.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева, 2008
УДК 616.379-008.64+616.61]:616.612-08-084

Э.Ф. Баринов¹, О.Н. Сулаева¹

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ВЫБОР НОВОЙ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

E.F. Barinov, O.N. Sulaeva

MOLECULAR MECHANISMS OF FUNCTIONING RENAL TUBULES IN DIABETES MELLITUS: DECISION ON A NEW STRATEGY OF PROPHYLACTICS AND TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого Национального медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

В работе проанализированы формирующиеся в процессе развития диабетической нефропатии механизмы нарушения функций канальцевого аппарата, которые посредством тубуло-гломерулярной обратной связи могут вызывать прогрессирование патологического процесса в почечных тельцах и по сути определяют сроки манифестации ренальных дисфункций при сахарном диабете. В то же время состояние тубуло-интерстициального аппарата почки усугубляется при дисфункции сосудистых клубочков вследствие повышения объемной загрузки канальцев при гиперперфузии нефронов, прогрессирования протеинурии и увеличения продукции и фильтрации цитокинов. Приведенные в данном обзоре факты открывают новую страницу в молекулярной биологии транспортных процессов в почке, в частности при сахарном диабете. Выяснение механизмов молекулярного ремоделирования канальцев почки, индуцируемого патогенетическими факторами сахарного диабета, позволяет разработать тактику диагностики диабетической нефропатии на предклинической стадии и определить новую стратегию профилактики и коррекции тубулярных дисфункций при этом состоянии.

Ключевые слова: сахарный диабет, почки, диабетическая нефропатия, профилактика, лечение.

ABSTRACT

Cause-effect relations formed in the process of the development of diabetic nephropathy, dynamics and mechanisms of impairments of the tubular system were analyzed which by means of tubulo-glomerular feedback can induce progress of the pathological process in renal corpuscles and in a matter of fact, determine the terms of manifestation of renal dysfunction in diabetes mellitus. At the same time the state of the tubulo-interstitial apparatus of the kidney aggravated in dysfunction of the vascular glomerules due to the elevation of the volumetric loading of the tubules in hyperfusion of the nephrons, progress of proteinuria and increase production and filtration of cytokines. The presented facts open a new page in molecular biology of transport processes in the kidney, in particular with diabetes mellitus. The elucidation of the mechanisms of molecular remodeling of the renal tubules, induced by pathogenetic factors of diabetes mellitus allows the strategy of diagnosis of diabetic nephropathy to be developed at the preclinical stage and to determine a new strategy of prophylactics and correction of tubular dysfunction in this condition.

Key words: diabetes mellitus, kidneys, diabetic nephropathy, prophylactics, treatment.

У 30–40% пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) более 10 лет, развивается диабетическая нефропатия (ДН) [1, 2]. Отсутствие целостной картины патогенеза ДН сдерживает разработку эффективных методов профилактики и лечения данной патологии. Основное внимание исследователей сосредоточено на анализе морфофункционального состояния клубочков при СД [3], тогда как канальцевый аппарат нефронов и собирательные трубки (СТ) остаются малоизученными. Тем не менее прогноз и исход течения нефропатии зависит от состояния канальцевого аппарата

та почки [4] и складывающихся тубуло-интерстициальных отношений [5]. На ранних стадиях диабета канальцевые нарушения могут предшествовать повреждению клубочков [6], однако высокие резервные возможности тубулярных структур почки «маскируют» снижение функциональной полноценности почки [7]. Данный феномен послужил основанием для введения понятия «скрытая» или «silent» нефропатия при СД, которая соответствует доклинической стадии развития ДН [1]. Необходимо подчеркнуть, что даже в клинической стадии ДН имеющиеся в литературе сведения о функциональном состоянии канальцев противоречивы. Так, у пациентов со сформировавшейся ДН парци-

Баринов Э.Ф. 83003, Донецк, Украина, пр.Ильича, 16. Донецкий национальный медицинский университет.

альные функции почек могут находиться на нормальном, повышенном или сниженном уровнях [8]. Причем нормальная функция наиболее часто регистрируется у пациентов с нормоальбуминурией; гиперфункция – при нормо- и микроальбуминурии, а гипофункция выявляется у больных с протеинурией.

В данной работе хотелось бы проанализировать причинно-следственные связи, формирующиеся в процессе развития ДН, динамику и механизмы нарушения функций канальцевого аппарата, которые посредством тубуло-гломерулярной обратной связи могут вызывать прогрессирование патологического процесса в почечных тельцах и по сути определяют сроки манифестации ренальных дисфункций при СД [9]. В то же время состояние тубуло-интерстициального аппарата почки усугубляется при дисфункции сосудистых клубочков вследствие повышения объемной загрузки канальцев при гиперперфузии нефронов, прогрессирования протеинурии и увеличения продукции и фильтрации цитокинов [2, 10].

На сегодняшний день наиболее изученной частью нефрона при ДН является проксимальный извитой каналец (ПИК). Это и не удивительно, учитывая, что ПИК является первым сегментом нефрона, который сталкивается с повышенной нагрузкой ультрафильтратом при возрастании СКФ, а также обеспечивает реабсорбцию глюкозы и белка [1, 7]. При ДН для ПИК характерна триада, включающая: а) повышение реабсорбции натрия; б) интенсификацию транспорта глюкозы, в) снижение реабсорбции альбумина.

1. Повышение реабсорбции натрия в ПИК и других сегментах нефрона.

Одним из механизмов стимуляции проксимальной реабсорбции ионов на ранних этапах СД является повышение объемной загрузки ПИК. По данным [11], уже через 7 дней после моделирования СД регистрируется увеличение СКФ на 16%, при этом проксимальная реабсорбция натрия возрастает на 30%, а размер почки увеличивался на 40% [12]. В этой связи оправданным представляется утверждение о взаимосвязи между гипертрофией ПИК и повышением реабсорбции натрия. Учитывая роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ее ключевой регуляторной молекулы ангиотензина II (АнгII) в развитии гиперфильтрации при СД, логично связать активацию данной системы с развитием гипертрофических процессов в ПИК [13]. Это предположение подтверждается исследованиями [14], которые обнаружили экспрессию в ПИК ангиотензин-превращающего фермента и ассоциированного с ним белка коллектрина. При СД экс-

прессия данных протеинов в ПИК многократно повышалась, что обеспечивало усиление взаимосвязи гломерулы и ПИК. Нельзя исключить и участие ядерного фактора гепатоцитов альфа и бета в развитии гипертрофии ПИК [2, 15].

Диабетические пациенты с «немой» или ранней стадией нефропатии имеют более высокую реабсорбцию натрия в ПИК по сравнению со здоровыми лицами [8]. Причем гиперинсулинемия, наблюдаемая при инсулиновой резистентности, является дополнительным фактором, стимулирующим реабсорбцию ионов в проксимальном сегменте канальцев нефрона [4].

Анализ молекулярных механизмов реабсорбции в ПИК при ДН выявил несколько путей, обеспечивающих усиление транспорта натрия. Ключевым является интенсификация работы Na^+/H^+ обменника (NHE3). Экспериментальное исследование [16] показало, что через 7 дней после моделирования СД у крыс экспрессия NHE3 возрастает на 40%. Интересно, что повышение экспрессии данного протеина на ранних стадиях СД обнаружили также в толстой восходящей части петли Генле (ТВЧПГ), что объясняет причины ацидификации мочи [17]. Что касается возможных механизмов стимуляции NHE3-обменника, то пока только ясно, что это может быть протеинкиназа С (ПкС)-независимая регуляция, возможно, опосредуемая через P_2 -пуринорецепторы [18]. Оказалось, что форбол-миристат ацетат (ФМА) – активатор ПкС вызывает ингибирование апикального Na^+/H^+ обменника (NHE3), Na^+/Pi котранспорта и базолатерального Na^+/K^+ котранспорта (NKCC1), однако повышает работу Na^+/K^+ насоса. Можно, конечно, предположить, что ПкС активирует работу Na^+/K^+ насоса в ПИК и тем самым обеспечивает увеличение реабсорбции ионов и осмотически связанной воды. Такой вариант связывают с активацией РАС и стимуляцией AT_1 и AT_2 рецепторов (АнгII) [19]. Поскольку экспрессия последних значительно возрастает при СД, то возникло предположение об участии цГМФ-зависимой внутриклеточной сигнальной системы в модуляции транспортных процессов в нефроне [13].

Параллельно с ростом проксимальной реабсорбции ряд исследователей отмечает также усиление функции других сегментов нефрона. В ТВЧПГ обнаружено возрастание активности буметанидин-сенситивного натрий-калий-хлоридного котранспортера (NKCC2) [20]. У пациентов с ДН после назначения амилорида значительно возрастал натрийурез, что свидетельствует о повышенной реабсорбции натрия в дистальном канальце (ДК) нефрона [21]. Сходная ситуация выявлена в экспе-

риментальных исследованиях. Введение в ПК диабетических крыс флоризина, который является ингибитором Na^+ /глюкозного котранспорта, сопровождалось снижением абсолютной и фракционной реабсорбции Na^+ , Cl^- и K^+ в начальной части дистального канальца (ДК) и было следствием усиления загрузки электролитами дистальной части нефрона при гиперфильтрации [22]. Ключевым механизмом повышения дистальной реабсорбции является нарастание уровня альдостерона вследствие активации PAC [2]. При СД введение альдостерона сопровождалось увеличением клиренса осмотически свободной воды и было связано со снижением экспрессии аквапорина-2 (AQP2) в соединительной части ДК и внутренней части СТ [23]. Не менее значимым считается также подъем уровня аргинин-вазопрессина (АВП) при СД [7]. В этой связи важным представляется вопрос: могут ли диабетические почки компенсировать потерю натрия и воды путем увеличения экспрессии субъединиц эпителиальных натриевых каналов (ENaC) и аквапоринов (AQP) [8, 24]?

Открытие аквапоринов ответило на длительно существующий вопрос – как вода пересекает биологические мембраны. В почке выявлено 7 аквапоринов, экспрессированных в различных местах [25]. AQP1 представлен в ПК и тонкой нисходящей части петли Генле (ТнНЧПП). Он является необходимым для концентрирования мочи. AQP2 экспрессируется в главных клетках соединительной части ДК и СТ и является вазопрессин-регулируемым водным каналом. AQP3 и AQP4 представлены в базолатеральной плазматической мембране главных клеток СТ и обеспечивают выход воды, реабсорбируемой через AQP2 [26]. Исследование пациентов и трансгенных мышей показало, что оба AQP2 и AQP3 являются необходимыми для концентрирования. AQP6 представлен во внутриклеточных везикулах вставочных клеток СТ, а AQP8 имеется в небольшом количестве внутри клеток ПК и главных клеток СТ, их физиологическая функция остается неизвестной. AQP7 содержится в щеточной каемке клеток ПИК и вероятно вовлечен в проксимальную реабсорбцию воды [24, 25]. Вазопрессин регулирует водную проницаемость СТ путем переноса AQP2 из внутриклеточных везикул в апикальную плазматическую мембрану [27]. Длительно существующие адаптационные изменения баланса воды в организме частично контролируются экспрессией AQP2 и AQP3. При СД повышение экспрессии AQP2 обеспечивает задержку воды [27].

В регуляции функции канальцев при СД могут принимать участие нуклеозиды. Реабсорбция нук-

леозидов в почке основывается на функционировании апикально расположенных Na^+ -зависимых концентрирующих нуклеозидных транспортеров CNT1, CNT2 и CNT3 (SLC28A1, SLC28A2 и SLC28A3). Ученые исследовали, изменяется ли экспрессия в нефроне белков семейства SLC28 при моделировании СД 1 типа. Оказалось, что у интактных крыс мРНК CNT1-3 экспрессировалась в ПК и клубочке, а CNT2 и CNT3 – соответственно в наружной медулле и кортикальной части СТ. При СД экспрессия всех CNTs снижалась, тогда как в клубочках повышалась экспрессия CNT1 и CNT3. Выявленное при СД распределение экспрессии гена SLC28 подтверждает роль аденозина в регуляции транспортных процессов в канальцах и СТ [28]. Рассматривается также участие эндотелина-1 (ЕТ-1) в ингибировании реабсорбции натрия и воды в СТ [2, 8]. Данный эффект реализуется как вследствие прямого воздействия на клетки СТ, так и опосредованного – связанного с констрикцией кортикальных и медуллярных сосудов, сокращением мезангиальных клеток и стимуляцией продукции внеклеточного матрикса.

Классическая трактовка патогенеза канальцевых дисфункций при ДН базируется на том факте, что повышение реабсорбции натрия и воды в ПК обусловлено увеличением клубочковой фильтрации [5]. Альтернативной является точка зрения о том, что повышение СКФ является следствием усиления канальцевой реабсорбции и включения тубуло-гломерулярной обратной связи (ТГОС) [6]. Клубочковая гиперфильтрация (СКФ > 130 мл/мин $1,73\text{м}^2$) была выявлена у 25,4% пациентов с СД 1 типа [7]. Причем фракционная реабсорбция натрия в ПК в этой группе была выше, чем у пациентов с нормальной СКФ, тогда как транспорт ионов в ДК не отличался в обеих обследованных группах. Величина СКФ при СД может быть настолько высокой, что после белковой нагрузки не выявляется «почечный резерв» [8]. Есть основания полагать, что NOS, экспрессируемая в клетках плотного пятна почки, и образующийся оксид азота, действуя через ауто- и паракринные механизмы, участвуют в активации ТГОС [11]. Так, у крыс с СД повышение СКФ нивелировалось введением L-NAME. Однако инфузия L-аргинина и L-NAME не обеспечивала устранения выявленных изменений функции канальцевого аппарата почек, в частности повышения диуреза, экскреции протеинов и фракционной экскреции глюкозы. В качестве возможных механизмов гиперфильтрации рассматриваются гиперинсулинемия и повреждение сосудов клубочков [2, 4]. Альтерация структур почки может быть следствием стимуляции адренергической и ренин-

ангиотензиновой систем, повышения продукция глюкокортикоидов [4]. Некоторые активные белки, продуцируемые в жировой ткани (например, лептин), провоспалительные цитокины, ингибитор-1 активатора плазминогена, ангиотензиноген и факторы роста (в частности, трансформирующий фактор роста-1), а также адипонектин также могут способствовать повреждению сосудов клубочка [2].

У крыс с СД II типа обнаружено *снижение* активности ряда натриевых переносчиков в отделах нефрона, предшествующих плотному пятну. Так в корковом веществе натрий-фосфатный котранспортер (NaPi-2) снижен на 68%, а натрий-протонный обменник (NHE3) на 66%; в наружной медулле активность (NHE3) уменьшалась на 39% и буметанид-чувствительного Na-K-2Cl котранспортера (NKCC2) на 37% [16]. Во внутренней медулле экспрессия аквапоринов 2, 3 и 4 уменьшалась соответственно на 46, 48 и 46% [26], а апикального переносчика мочевины (UTA1) – на 52%. В противоположность этому, активность переносчиков в канальцах после плотного пятна не изменялась. Данный факт может рассматриваться как проявление защитного механизма, направленного на стабилизацию роста СКФ. Ведь выявленное селективное снижение транспортеров натрия в сегментах нефрона, предшествующих ЮГА, по сути, определяет выключение тубуло-гломерулярной связи и, вероятно, способствует снижению АД при СД [7, 13]. Этому может способствовать также активация eNOS в восходящей части петли Генле, влекущая за собой повышение продукции оксида азота и рост внутриклеточного уровня цГМФ [11]. У ряда пациентов при СД выявляется мутация гена переносчиков натрия в клетках нефрона, в частности, тиазид-чувствительного переносчика Na^+/Cl^- (NCCT) [20], что объясняет индивидуальные различия транспортных процессов в диабетической почке. Другие авторы предлагают использовать тест *in vitro* с эритроцитами, плазмолемма которых содержит Na^+/Li^+ котранспортер (SLC) для анализа функционального состояния переносчиков натрия в клетках канальцев нефрона [18, 21]. Наличие корреляционной связи между активностью SLC и уровнем белка NHE-3 в клетках ПК ($r = 0,78$) и отрицательной между SLC и NHE-1 ($r = -0,32$) обосновывает возможность прогнозирования течения ДН [16].

2. Повышение реабсорбции глюкозы в ПК

Ренальный транспорт профильтрованной глюкозы включает реабсорбцию через щеточную каемку клеток ПИК (с участием натрий-зависимого переносчика, SGLT) и вход через базолатеральную мембрану посредством облегченного GLUT-опосредуемого транспорта [20]. Транспортеры актив-

ного и облегченного переноса глюкозы имеют различное распределение вдоль ПИК, связанное с их кинетическими характеристиками. При моделировании СД 1 типа облегченный транспорт глюкозы возрастал на 67,5% вследствие встраивания GLUT2 в щеточную каемку клеток ПИК [29], что обеспечивало высокую скорость входа глюкозы в клетки ПИК при гипергликемии [30]. Эффекты длительно существующей гипергликемии на канальцевые функции остаются малоизученными. Подтверждение влияния повышенной концентрации глюкозы и фильтрационной величины Na^+ на экспрессию генов переносчиков глюкозы в канальцах почки (SGLT1, SGLT2, GLUT1 и GLUT2) можно найти в других исследованиях [31]. У крыс с СД было обнаружено повышение экспрессии SGLT2 на 36%, SGLT1 – на 20% и GLUT2 – на 100% и только экспрессия гена GLUT1 снижалась более чем на 50%. Через 8 недель после моделирования СД 1 типа у крыс [32] выявили повышение активности натрий-глюкозного котранспортера (SGLT1) (примерно в 4,5 раза). Интересно, что экспрессия генов альфа-субъединицы натриевого канала в эпителии ($\alpha\text{-ENaC}$) и аквапорина 1 (AQP1) снижались (соответственно на 20% и 30%), а активность (NHE3), Na^+/Cl^- котранспортера и AQP2 не изменялась [20]. Вероятно, стимуляция SGLT1 представляет собой *компенсаторный* механизм, ограничивающий потерю глюкозы с мочой, однако его следствием является альтерация клеток ПИК нефронов (вследствие *глюкотоксичности*) и развитие ДН. Снижение $\alpha\text{-ENaC}$ может компенсировать повышенную реабсорбцию натрия через SGLT1 и проявляется дискретным натрийурезом [33]. Наблюдаемая полиурия не связана с экспрессией AQP2. При гипергликемии активность SGLT может регулироваться ядерным фактором NF-карпаз, вследствие активации свободно радикального окисления, а также под действием нарастающего уровня Анг II [2]. На ранних стадиях СД также возникают доминирующие мутации гена человеческого ядерного фактора гепатоцитов альфа (HNF1 α), который прямо контролирует экспрессию гена SGLT [34].

В настоящее время натрий-глюкозные переносчики (SGLTs), в частности SGLT2, являются мишенью при лечении СД. Установлено, что *ингибиторы* SGLT2 способны увеличивать экскрецию глюкозы и соответственно снизить ее уровень в крови без риска развития гипогликемии [35]. При этом такие ингибиторы смогли бы препятствовать формированию энергодефицита в клетках ПИК нефрона. Первые исследования в этом направлении показали, что некоторые тиагликозиды эффек-

тивно ингибируют hSGLT. В частности, тиогликозид I (фенил-1'-тио-бета-D-глюкопиранозид) снижал активность hSGLT2 сильнее, чем hSGLT1, тогда как тиогликозид VII оказывал преимущественное ингибирующее влияние на hSGLT1, но не hSGLT2 [33]. Высокоселективным ингибитором SGLT2 является также серглифозин, который повышает экскрецию глюкозы, однако не влияет на нормогликемию и электролитный баланс [32].

3. Снижение реабсорбции альбумина в ПК

ДН сопровождается повышением экскреции альбумина вследствие увеличения проницаемости фильтрационного барьера и/или снижения реабсорбции белка в ПК. При альбуминурии выявлена различная степень функциональных нарушений почек [8, 10] и эндотелиальная дисфункция, одним из проявлений которой является снижение реакции сосудов на ацетилхолин [1]. Транспорт альбумина требует формирования ансамбля макромолекул, включающих: мегалин/кубулиновый рецептор, NHE3, вакуолярный тип H^+ -АТФазы, хлорный канал (ClC-5), которые взаимодействуют с активным цитоскелетом [14, 20]. Мегалин, являясь рецептором эндоцитоза на апикальной мембране клеток ПИК почек, вовлечен в реабсорбцию и метаболизм различных белков профильтровавшихся в клубочке [36]. Через 2 недели после моделирования СД I типа у крыс реабсорбция альбумина в ПИК снижалась на 30,8% [37]. В эндосомах и лизосомах S_1 сегмента ПИК транспорт альбумина ингибировался соответственно в 1,8 и 3,2 раза. При этом в апикальной мембране клеток ПИК уменьшалась экспрессия мегалина и существенно повышалось свободно радикальное окисление липидов [36]. Таким образом, альбуминурия на ранней стадии СД может объясняться снижением эндоцитоза альбумина вследствие ингибирования экспрессии мегалина и повышением ПОЛ в клетках ПК.

Пациенты с СД, особенно 2 типа, или метаболическим синдром имеют повышенный уровень в плазме гликозилированных конечных продуктов обмена, ангиотензина II, инсулина, лептина и др. веществ, причем метаболизм этих белков в почке существенно повышен [2, 14]. Некоторые из этих белков сами по себе являются нефротоксичными, тогда как другие – переносят токсичные молекулы (в частности, мегалин участвует в захвате переносимых белков клетками ПК). Японские исследователи предположили, что опосредуемая мегалином метаболическая нагрузка ПИК приводит к компенаторной гипертрофии клеток и поддержанию высокой реабсорбции Na^+ , тем самым, вызывая системную гипертензию и клубочковую ги-

перфильтрацию через ТГОС [36]. Данная гипотеза получила название «протеин метаболической перегрузки» [27]. Нарушение метаболизма таких биологически активных белков, как ангиотензин II и инсулин, может усиливать гипертрофию ПК и/или реабсорбцию Na^+ . Дальнейшее исследование внутриклеточного сигнального пути, связанного с мегалин-опосредованными метаболическими путями, может изменить стратегию лечения ДН. Оказалось, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) могут восстанавливать реабсорбцию альбумина в ПК на ранней стадии СД [37]. Это было связано с нормализацией экспрессии мегалина [38]. Имеются доказательства того, что NHE3 принимает участие в рецептор-опосредованном захвате альбумина в ПК [16]. NHE3 существует в двух функционально различных мембранных доменах, один из которых вовлечен в реабсорбцию Na^+ , а другой – в захват альбумина [14]. При СД, вероятно, имеет место разобщение субъединиц NHE3, что приводит к увеличению реабсорбции натрия и протеинурии [20].

Перспективным методом лечения протеинурии у пациентов с СД является применение агонистов пероксисомных рецепторов, активирующих пролиферацию (PPAR γ). Изоформы PPAR γ являются транскрипционными факторами из суперсемейства ядерных рецепторов для гормонов, регулирующих метаболизм клетки [39]. Активация PPAR γ рецепторов приводит к снижению пролиферации мезангиальных клеток вследствие стимуляции апоптоза, уменьшает альбуминурию у пациентов с СД и ограничивает тубуло-гломерулярное повреждение [40]. Синтетические агонисты данных рецепторов, в частности *тиазолидинедионы* (TZDs) или глитазоны, могут использоваться для лечения СД 2 типа. Они обладают широкими терапевтическими возможностями, поскольку вызывают снижение инсулиновой резистентности и гипергликемии, гипертензии и микроальбуминурии, а также обеспечивают противовоспалительный эффект [41]. Этот класс препаратов ослабляет активацию симпатической нервной системы, снижает уровень внутриклеточного Ca^{2+} , корригирует эндотелиальную дисфункцию. К неблагоприятным эффектам глитазонов относится задержка воды в организме, которая может приводить к отекам и застойной сердечной недостаточности. Частота периферических отеков достигает 5%, когда использовали TZDs, и 15%, когда его назначали в комбинации с инсулином [42]. Отеки вызванные TZDs, в основном, периферические, могут быть обусловлены изменениями гемодинамики под влиянием молекул, регулирующих клеточную и тканевую проли-

цаемость (сосудистый эндотелиальный фактор роста и ПкС-β) [43]. Предклинические и пилотные клинические данные подтверждают, что частично задержка жидкости является прямым следствием эффекта TZDs на реабсорбцию натрия в медуллярной части СТ, которая является чувствительной к диуретикам. Розиглитазон (еще один агонист PPAR-γ рецепторов) также активирует процессы реабсорбции натрия и воды в почке, поскольку увеличивает содержание белка α₁-субъединицы Na-K-АТФазы, буметанидин-сенситивного Na-K-2Cl котранспортера (NKCC2), натрий-протонного обменника (NHE3), аквапоринов-2 и -3 и eNOS [44].

Приведенные в данном обзоре факты открывают новую страницу в молекулярной биологии транспортных процессов в почке, в частности при сахарном диабете. Более того, их можно рассматривать в качестве отправной точки в коррекции метаболических процессов в почке и организме в целом в условиях СД. Выяснение механизмов молекулярного ремоделирования канальцев почки, инициируемого патогенетическими факторами СД, позволяет разработать тактику диагностики ДН на предклинической стадии и определить новую стратегию профилактики и коррекции тубулярных дисфункций при ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нефрология. Под ред. И.Е. Тареевой. М, 2000: 448-453
2. Ossman SS. Diabetic Nephropathy: Where we have been and where we are going. *Diabetes Spectrum* 2006; 19: 153-156
3. Wei P, Lane PH, Lane JT, Padanilam BJ. Glomerular structural and functional changes in a high fat diet mousy model of early stages Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1541-1549
4. Rebsomen L, Raccach D, Tsimaratos M. Diabetes mellitus and renal tubule functions. *Nephrol Ther* 2006; 2 [Suppl 1]: S28-31
5. Evangelista C, Rizzo M, Cantone A. Glomerulo-tubular balance in diabetes mellitus: molecular evidence and clinical consequences. *G Ital Nefro* 2006; 23 [Suppl 34]: S16-20
6. Vallon V, Richter K, Blantz RC et al. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (12): 2569-2576
7. Vervoort G, Veldman B, Berden JH. Glomerular hyperfiltration in type 1 diabetes mellitus results from primary changes in proximal tubular sodium handling without changes in volume expansion. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (5): 330-336
8. Rajic M, Ilic S, Vlakovic M et al. Radionuclide staging of renal function in type 1 diabetes mellitus. *Ren Fail* 2007; 29 (6): 685-691
9. Levine DZ, Iacovitti M, Robertson SJ, Mokhtar GA. Modulation of single-nephron GFR in the db/db mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290 (4): R975-R981
10. Futrakul N, Vongthavarawat V, Sirisalipotch S. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normoalbuminuric type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 32 (1): 59-65
11. Suanarunsawat T, Klongpanichapak S, Chaiyabutr N. Role of nitric oxide in renal function in rats with short and prolonged periods of streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1 (6): 339-346
12. Satriano J, Vallon V. Primary kidney growth and its consequences at the onset of diabetes mellitus. *Amino Acids* 2006; 31 (1): 1-9
13. Siragy HM. Angiotensin II compartmentalization within the kidney: effects of salt diet and blood pressure alterations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15 (1): 50-53
14. Zhang Y, Wada J. Collectrin, a homologue of ACE2, its transcriptional control and functional perspectives. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363 (1): 1-5
15. Ina K, Kitamura H, Nagai K et al. Ultrastructural and functional changes of the proximal tubular epithelial cells in the renal cortex from spontaneously diabetic KKAy mice. *J Electron Microsc* 1999; 48 (4): 443-448
16. Klisic J, Nief V, Reyes L, Ambuhl PM. Acute and chronic regulation of the renal Na/H(+) exchanger NHE3 in rats with STZ-induced diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 2005; 102 (2): p27-p35
17. Capasso G, Evangelista C, Zacchia M. Acid-base transport in Henle's loop: the effects of reduced renal mass and diabetes. *J Nephrol* 2006; 19 [Suppl 9]:S11-S17
18. Kim YH, Kwon TH, Christensen BM et al. Altered expression of renal acid-base transporters in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285 (6): F1244-F1257
19. Hakam AC, Siddiqui AH, Hussain T. Renal angiotensin II AT2 receptors promote natriuresis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (2): F503-F508
20. O'Neill H, Lebeck J, Collins PB. Aldosterone-mediated apical targeting of ENaC subunits is blunted in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 19 (5): 1208-1217
21. Bickel CA, Knepper MA, Verbalis JG, Ecelbarger CA. Dysregulation of renal salt and water transport proteins in diabetic Zucker rats. *Kidney Int* 2002; 61 (6): 2099-2110
22. Vidotti DB, Arnoni CP, Boim MA. Effect of long-term type 1 diabetes on renal sodium and water transporters in rats. *Am J Nephrol* 2008; 28 (1): 107-114
23. Nielsen J, Kwon TH, Praetorius J. Aldosterone increases urine production and decreases apical AQP2 expression in rats with diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (2): F438-449
24. Hryciw DH, Lee EM, Pollock CA, Poronnik P. Molecular changes in proximal tubule function in diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31 (5-6): 372-379
25. Nielsen S, Marples D, Kwon TH et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82 (1): 205-244
26. Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Aquaporin expression in normal human kidney and in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2581-2587
27. Noda Y, Sasaki S. Regulation of aquaporin-2 trafficking and its binding protein complex. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1758 (8): 1117-1125
28. Rodri -guez-Mulero S, Errasti-Murugarren E Expression of concentrative nucleoside transporters SLC28 (CNT1, CNT2, and CNT3) along the rat nephron: effect of diabetes. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 665-672
29. Marks J, Carvou NJ, Debnam ES. Diabetes increases facilitative glucose uptake and GLUT2 expression at the rat proximal tubule brush border membrane. *J Physiol* 2003; 553 (Pt 1): 137-145
30. Linden KC, DeHaan CL, Zhang Y et al. Renal expression and localization of the facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT2 in animal models of hypertension and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (1): F205-213
31. Vestri S, Okamoto MM, Nunes MT. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol* 2001; 182 (2): 105-112
32. Katsuno K, Fujimori Y, Takemura Y. Sergliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose

reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320 (1): 323-330

33. Ueta K, Yoneda H, Oku A, Nishiyama S. Reduction of renal transport maximum for glucose by inhibition of NA(+)-glucose cotransporter suppresses blood glucose elevation in dogs. *Biol Pharm Bull* 2006; 29 (1): 114-118

34. Pontoglio M, Prié D, Cheret C et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000; 1 (4): 359-365

35. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8 (4): 285-292

36. Saito A, Takeda T, Hama H et al. Role of megalin, a proximal tubular endocytic receptor, in the pathogenesis of diabetic and metabolic syndrome-related nephropathies: protein metabolic overload hypothesis. *Nephrology* 2005; 10 Suppl: S26-S31

37. Tojo A, Onozato ML, Ha H. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochem Cell Biol* 2001; 116 (3): 269-276

38. Tojo A, Onozato ML, Kurihara H, Sakai T. Angiotensin II blockade restores albumin reabsorption in the proximal tubules of diabetic rats. *Hypertens Res* 2003; 26 (5): 413-419

39. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Actions of peroxisome

proliferator-activated receptors-gamma agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect. *Am J Hypertens* 2006; 19 (6): 646-653

40. Castaneda F, Burse A, Boland W, Kinne RK. Thioglycosides as inhibitors of hSGLT1 and hSGLT2: potential therapeutic agents for the control of hyperglycemia in diabetes. *Int J Med Sci* 2007; 4 (3): 131-139

41. Kikuchi Y, Kobayashi S, Hemmi N. Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (3): 602-607

42. Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects: facts, fiction and putative management strategies. *Drug Saf* 2007; 30 (9): 741-753

43. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels – a systematic review. *Blood Press* 2006; 15 (3): 135-150

44. Song J, Knepper MA, Hu X, Verbalis JG, Ecelbarger CA. Rosiglitazone activates renal sodium- and water-reabsorptive pathways and lowers blood pressure in normal rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308 (2): 426-433

Поступила в редакцию 30.01.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© А.Ж.Карабаева, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, 2008
УДК 616.12-08

А.Ж. Карабаева¹, А.М. Есаян¹, И.Г. Каюков¹

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

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

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ALDOSTERONE

¹Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В статье содержатся сведения об эффектах альдостерона при связывании с эпителиальными и неэпителиальными минералкортикоидными рецепторами, а также показана патофизиологическая роль данного стероидного гормона в развитии и кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. Приведены данные экспериментальных и клинических исследований, доказывающих способность альдостерона вызывать фиброз миокарда и сосудов.

Ключевые слова: альдостерон, эпителиальные и неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы, фиброз миокарда.

ABSTRACT

The work contains data of the effects of aldosterone when binding with epithelial and non-epithelial mineral corticoid receptors. The pathophysiological role of this steroid hormone is shown in the development of cardiovascular complications in chronic diseases of the kidneys as well. The data of experimental and clinical investigations are presented demonstrating the ability of aldosterone to cause fibrosis of the myocardium and vessels.

Key words: aldosterone, epithelial and non-epithelial mineral corticoid receptors, myocardium fibrosis.

Альдостерон является компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы организма, участвующей в поддержании водно-солевого гомеостаза, артериального давления и почечного кровотока. Компонент этой системы альдостерон традиционно считался регулятором реабсорбции натрия в почках и, соответственно, объема экстрацеллюлярной жидкости и метаболизма калия [1, 2]. Секреция данного стероидного гормона обеспечивается клубочковой зоной коры надпочечников со скоростью 60-190 мкг в сутки.

Альдостерон оказывает свое специфическое действие через минералокортикоидный рецептор, который экспрессируется в клетках эпителия, осуществляющих транспорт натрия (эпителиальные клетки дистального отдела нефрона, дистального отдела толстого кишечника, прямой кишки, слюнных и потовых желез). Этот эффект реализуется действием альдостерона на классические минералокортикоидные рецепторы.

Исследованиями показано, что минералокортикоидный рецептор существует в α - и β -изоформах, мРНК которых различается вторым экзоном в тканях-мишенях к альдостерону, β -изоформа рецептора осуществляет механизм «обратной регуляции» независимо от уровня альдостерона в случае

положительного баланса натрия. Первая изоформа обладает обратимым действием, что может способствовать усилению глюкокортикоидных влияний. Изоформа второго типа практически полностью защищает клетки от влияния кортикостероидов.

Классические эффекты стимуляции минералкортикоидных рецепторов опосредуются через ядерные рецепторы. При связывании альдостерона с этим типом минералкортикоидных рецепторов происходит активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы [3]. Активация экспрессии этих генов достигается через увеличение синтеза под влиянием активированных минералкортикоидных рецепторов так называемых сигнальных протеинов. К ним относят плазматическую глюкокортикоид-индуцируемую киназу и протеин Кирстена-Раса.

В последние годы проведен ряд экспериментальных и клинических исследований, благодаря которым изменилось представление об эффектах альдостерона. Открыты неэпителиальные минералкортикоидные рецепторы, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудов, почек и центральной нервной системы, обнаружен локальный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда [4-6].

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, Россия, тел.: (812)-34639-26, факс: (812) -234-91-91; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

В этих работах приведены убедительные данные о том, что помимо классических эффектов на эпителиальные клетки, существуют эффекты альдостерона на неэпителиальные клетки различных органов, включая сердце и сосуды [7–10]. Все больше данных появляется о том, что альдостерон оказывает действие на процесс ремоделирования и усиление формирования коллагена в органах и тканях, способствует развитию эндотелиальной дисфункции, прогрессированию почечных и сердечно-сосудистых поражений во многом благодаря воздействию именно на эти неэпителиальные клетки [11, 12].

Как известно, активация ренин-ангиотензиновой системы стимулирует усиленную выработку альдостерона корой надпочечников. Возбуждая минералкортикоидные рецепторы эпителиальных клеток дистальных почечных канальцев, альдостерон способствует задержке ионов натрия в обмен на выведение ионов калия и магния, что вызывает задержку жидкости и электролитный дисбаланс. Развивается объемзависимая гипертензия, объемная перегрузка сердца, гипокалиемия и гипомagneмизм.

Эта концепция подтверждена рядом экспериментальных [13–16] и клинических исследований [17, 18], демонстрирующих, что назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина 1 типа (АТ₁ рецепторов) обеспечивает снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Из этого следует, что установлена патофизиологическая роль ангиотензина II и альдостерона в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, проведен ряд исследований, согласно которым альдостерон играет важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений независимо от уровня ангиотензина II [19]. Так показано, что пациенты с первичным альдостеронизмом, у которых обычно очень низкий уровень ангиотензина II, имеют выраженную гипертрофию миокарда, альбуминурию и склонны к развитию острых нарушений мозгового кровообращения в сравнении с пациентами с эссенциальной гипертензией [11, 20–22].

На клеточном уровне альдостерон участвует в активации фибробластов и развитии интерстициального миокардиального фиброза а, следовательно, и в ремоделировании миокарда. Высказывается мнение, что локальная секреция альдостерона может играть роль в процессах постинфарктного ремоделирования.

Изменение структуры миокарда в совокупнос-

ти с потерей таких важных электролитов, как калий и магний, способствует развитию желудочковых аритмий, являющихся одной из основных причин внезапной коронарной смерти среди больных с хронической сердечной недостаточностью.

Хорошо известна способность альдостерона потенцировать прессорные эффекты ангиотензина II в гладкомышечных клетках сосудов, однако недавно установлено, что альдостерон самостоятельно может оказывать прямой эффект на индукцию клеточного фиброза и гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и кардиомиоцитов [23].

Недавно проведенные исследования показывают, что альдостерон является медиатором миокардиального и сосудистого фиброза путем прямого воздействия на рецепторы, локализованные в цитозоли сосудистых фибробластов, активация которых приводит к экспрессии матричной РНК синтеза коллагена I типа [24]. R. Rocha и соавт. [16] продемонстрировали, что альдостерон играет важную роль в ангиотензин II-индуцированном сосудистом воспалении и фиброзировании через активацию циклооксигеназы-2, желатиназы и выработку остеопонтина.

Анализируя участие альдостерона в процессах фиброирования тканей, нельзя не отметить, что, согласно данным R. Rocha и соавт., указанный гормон вызывает воспаление и фибриноидный некроз мелких артерий и артериол, а последующий фиброз тканей представляет собой репаративный процесс [25].

Кроме того, теми же авторами выдвинута гипотеза, что альдостерон может также вызвать повреждение миокарда непосредственно, стимулируя апоптоз кардиомиоцитов [25].

Другим важным механизмом, с помощью которого альдостерон может способствовать усилению фиброгенеза в органах-мишенях, включая миокард и почки, может быть его воздействие на систему фибринолиза через влияние на ингибиторы и активаторы плазминогена. Этот эффект РААС является одним из основных путей защиты от развития интраваскулярного тромбоза и играет важную роль в ремоделировании сосудов и тканей. Внутрисосудистый фибринолитический баланс в значительной мере определяется конкурирующим воздействием активаторов плазминогена и ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1). Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в стенках кровеносных сосудов, и частично – в эндотелии. По-видимому, и альдостерон, и А II независимо друг от друга (или альдостерон способствует этому эффекту А II) ведут к усилению экспрессии РАИ-1. Все это содействует подав-

лению системы фибринолиза и развитию поврежденных микроциркуляторного русла [4, 26], что в конечном итоге способствует фиброзированию почечной ткани. Данный эффект опосредуется развитием воспалительной реакции с развитием микроангиопатии и последующим формированием оксососудистого и интерстициального фиброза.

Таким образом, анализ литературных источников показывает, что действие альдостерона на сердечно-сосудистую систему многогранно, включает активацию как классических эпителиальных минералкортикоидных рецепторов, так и неэпителиальных минералкортикоидных рецепторов миокарда и сосудов. С воздействием именно на неэпителиальные рецепторы обусловлен фиброзирующий эффект альдостерона на миокард. Это углубило понимание сложных патогенетических механизмов развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии при ХБП и открывает новые пути коррекции структурно-функционального состояния миокарда посредством фармакологической блокады неэпителиальных альдостероновых рецепторов, что, несомненно, позволит снизить риск сердечно-сосудистого ремоделирования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Christ M, Douwes K, Eisen C et al. Rapid non-genomic effects of aldosterone on sodium transport in rat vascular smooth muscle cells: involvement of the Na^+/H^+ antiport. *Hypertension* 1995; 25: 117-123
2. Camargo MJ, von Lutterotti N, Campbell JrWG et al. Control of blood pressure and end-organ damage in maturing salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats by oral angiotensin II receptor blockade. *J Hypertens* 1993; 11: 31-40
3. Duprez D, de Buyzere M, Rietzchel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334
4. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18: 1984-1992
5. Foster RH, MacFarlane CH, Bustamante MO. Recent progress in understanding aldosterone secretion. *Gen Pharmacol* 1997; 28: 647-651
6. Fuller PJ. Aldosterone's effects and mechanism of action. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1997; 4: 218-224
7. Ebata S, Muto S, Okada K et al. Aldosterone activates Na^+/H^+ exchange in vascular smooth muscle cells by non-genomic and genomic mechanisms. *Kidney Int* 1999; 56: 1400-1412
8. Gekle M, Freudinger R, Mildenerberger S, Silbernagl S. Rapid actions of aldosterone on cells from renal epithelium: the possible role of EGF-receptor signaling. *Steroids* 2002; 67: 499-504
9. Halimi J-M, Mimram A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13: 1801-1802
10. Jalil JE, Janicki JS, Pick R, Weber KT. Coronary vascular remodeling and myocardial fibrosis in the rat with renovascular hypertension: response to captopril. *Am J Hypertens* 1991; 4: 51-55
11. Karin M. New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable? *Cell* 1998; 93: 487-490
12. Laragh JH, Sealy JE. The renin-angiotensin-aldosterone system in hypertensive disorders: a key to two forms of arteriolar constriction and a possible clue to risk of vascular injury (heart attack and stroke) and prognosis. In: Laragh JH, Brenner BM (eds) *Hypertension* 1990; Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Raven Press, New York, 1329-1348
13. Nishimura M, Uzu T, Fuji T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 261-266
14. 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
15. Rossi GP, Sacchetto A, Visentin P et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension* 1996; 27: 1039-1045
16. 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
17. Stier Jr CT, Chander PN, Gutstein WH et al. Therapeutic benefit of captopril in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats is independent of hypotensive effect. *Am J Hypertens* 1991; 4: 680-687
18. Stier Jr CT, Adler LA, Levine S, Chander PN. Stroke prevention by losartan in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 1993; 11 [Suppl 3]: S37-S42
19. Silvestre J-S, Heymes C, Oubenaïss A et al. Activation of cardiac aldosterone production in rat myocardial infarction. Effect of angiotensin II receptor blockade and role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694-2701
20. Schiffrin EL, Franks DJ, Gutkowska J. Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1522-1527
21. Takeda R, Matsubara T, Miyamori I et al. Research Committee of Disorders of Adrenal Hormones in Japan. Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. *J Endocrinol Invest* 1995; 18: 370-373
22. Wehling M. Non-genomic actions of steroid hormones. *Trends Endocrinol Metab* 1994; 5: 347-353
23. Wehling M, Neylon CB, Fullerton M et al. Non-genomic effects of aldosterone on intracellular calcium in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1995; 76: 973-979
24. Wehling M, Spes CH, Win N et al. Rapid cardiovascular action of aldosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3517-3522
25. Rocha R, Stier CTJ, Kifor I et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy. *Endocrinology* 2000; 141: 3871-3878
26. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *Journal of Endocrinology* 2005; 186: 1-20

Поступила в редакцию 15.01.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© О.Б.Кузьмин, М.О.Пугаева, Н.В.Бучнева, 2008
УДК 616.61-008.331.1+616.61]-02

О.Б. Кузьмин¹, М.О. Пугаева¹, Н.В. Бучнева¹

ПОЧЕЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕФРОГЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

O.B. Kuzmin, M.O. Pugaeva, N.V. Buchneva

RENAL MECHANISMS OF NEPHROGENIC ARTERIAL HYPERTENSION

¹ Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Артериальная гипертензия (АГ) у больных с хронической почечной патологией является следствием повреждения и нарушения функции почек, участвующих в поддержании водно-солевого и циркуляторного гомеостаза. Прогрессирующее повреждение почечной ткани, помимо активации циркулирующей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), характерной для гиперрениновой формы нефрогенной АГ, вызывает рефлекторную стимуляцию центральных структур симпатической нервной системы (СНС), которая ведет к нарастающему увеличению симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и почки. Характерной чертой нейрогуморального статуса больных с нормо- и, особенно, гипорениновой форм нефрогенной АГ является повышение активности эндотелиновой (ЭТ) системы сосудов. Формирование в почках дисбаланса нейрогуморальных систем сопровождается избыточной реабсорбцией натрия, которая не только подавляет механизм прессорного натрийуреза, способствуя стабилизации АД на более высоком уровне, но и вызывает задержку его в организме, обеспечивая развитие объемзависимой и солечувствительной АГ.

Ключевые слова: почечная артериальная гипертензия, прессорный натрийурез, нарушение почечной обработки натрия, тубулоинтерстициальное воспаление, нейрогуморальная дисрегуляция почек.

ABSTRACT

Arterial hypertension (AH) in patients with chronic renal pathology is a result of a damage and impaired function of the kidneys involved in the maintenance of the water-salt and circulatory homeostasis. The progressing damage of the renal tissue, in addition to activation of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) characteristic of the hyper-renin form of nephrogenic AH, brings on reflectory stimulation of the central structures sympathetic system, which lead to growing sympathetic influence on the cardiovascular system and kidneys. A characteristic feature of the neuro-humoral status of patients with normo-, and especially with hyporenin forms of nephrogenic AH is an elevated activity of endothelin system of the vessels. Formed in the kidneys disbalance of neurohumoral systems is accompanied by excessive reabsorption of sodium, which not only suppresses the mechanism of pressor natriuresis contributing to stabilization of AH at a higher level, but causes its delay in organism, providing for the development of volume-dependent and salt-sensitive AH.

Key words: renal arterial hypertension, pressure natriuresis, altered renal sodium handling, tubulointerstitial inflammation, renal neurohumoral dysregulation.

Артериальная гипертензия (АГ) у больных почечными паренхиматозными заболеваниями является основным фактором риска, который не только способствует дальнейшему повреждению и ухудшению функции почек, но и значительно ускоряет развитие у них коронарных и других сердечно-сосудистых осложнений. Частота ее выявления нарастает по мере развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН), достигая 85–90% у уремических больных с конечной стадией заболевания.

В классическом варианте формирование почечной АГ рассматривается как следствие дисрегуляции прессорных и депрессорных вазоактивных гормонов, прежде всего неадекватной активации

ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), вызывающей задержку натрия в организме и объемную перегрузку сердечно-сосудистой системы [1, 2]. Исследования последнего времени позволили не только получить представление о дефектах почечной обработки натрия, участвующих в нарушении механизма долгосрочной регуляции почками системного артериального давления (АД), но и уточнить роль тубулоинтерстициального воспаления, РААС, симпатической нервной системы (СНС) и других нейрогуморальных факторов в развитии нефрогенной АГ.

Дефекты почечной обработки натрия при нефрогенной артериальной гипертензии

Включение почек в патогенез нефрогенной АГ в значительной степени обусловлено нарушением

Кузьмин О.Б., Оренбургская государственная медицинская академия, 460040, г. Оренбург, пр. Гагарина 40/2.

механизма прессорного натрийуреза, благодаря которому почки выполняют функцию «баростата» сердечно-сосудистой системы, поддерживающего АД на уровне, необходимом для сохранения водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма.

Прессорный натрийурез развивается как мера противодействия прессорным колебаниям АД и проявляется в быстро нарастающем угнетении реабсорбции натрия в проксимальных отделах глубоких нефронов, которое способствует снижению объема внеклеточной жидкости и нормализации повышенного АД. Воздействие в этих условиях на почки генетических, нейрогуморальных и других факторов, увеличивающих реабсорбцию натрия в почечных канальцах, ведет к подавлению механизма прессорного натрийуреза и сдвигу кривой перфузионное давление/натрийурез в сторону повышенного АД. Благодаря этому в сердечно-сосудистой системе устанавливается новый, более высокий уровень АД, который обеспечивает восстановление способности почек поддерживать в организме нормальный баланс натрия и объем внеклеточной жидкости [3, 4].

Подавление прессорного натрийуреза у больных гипертонической болезнью непосредственно участвует в переходе от нестабильной к стабильной АГ, хотя механизмы его нарушения отличаются у пациентов с солерезистентной и солечувствительной формами заболевания. Для первой из них характерно отсутствие или слабая реакция АД в ответ на избыточное потребление натрия и повышенное содержание ренина в плазме крови (АРП), отражающее гиперактивность циркулирующей РАС. У таких больных дефект обработки натрия почками первично локализуется преимущественно в проксимальных канальцах (ПК) и обусловлен в основном избыточной активацией РАС и СНС. Солечувствительная форма эссенциальной гипертонии отличается сниженной активностью циркулирующей РАС, которая сопровождается нарушением способности почек сохранять водно-солевой гомеостаз в ответ на повышенное поступление натрия в организм. Подавление прессорного натрийуреза при этой форме заболевания происходит в основном благодаря увеличению реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона, включая толстое восходящее колено петель Генле (ТВКПГ) и собирательные трубки (СТ) внутреннего мозгового вещества [5, 6]. Уровень проксимальной реабсорбции натрия у больных с сохраненной функцией почек после стабилизации АД практически не отличается от нормотензивных лиц, но при переводе их на диету с избыточным содержанием соли у пациентов с солечувствительной АГ выяв-

ляется дефект проксимальной обработки натрия в виде неспособности адаптироваться к длительной солевой нагрузке [7, 8].

Результаты, полученные на крысах с моделью хронического пиелонефрита, вызванного введением в паренхиму почек патогенного штамма *Escherichia coli*, показывают, что формирование гипертензивного синдрома у них связано с нарушением почечной обработки натрия, которое характерно для солечувствительной АГ. У таких животных после стабилизации повышенного АД в проксимальном отделе нефрона выявляется дефект обработки натрия, который ослабляет компенсаторную реакцию почек в ответ на избыточное потребление соли, препятствуя сохранению водно-солевого баланса организма [9]. Данные клинических исследований также говорят о том, что почки пациентов с хроническим пиелонефритом уже в доазотемической стадии болезни функционируют в режиме антидиуреза и характеризуются повышенным уровнем реабсорбции натрия и осмотически свободной воды [10].

Не менее существенные нарушения почечной обработки натрия обнаружены у крыс с моделью иммунного гломерулонефрита, сопровождающейся развитием нефропатии с нормальной или сниженной АРП. Микропункционные исследования, выполненные на таких животных, свидетельствуют о том, что основной дефект обработки натрия, приводящий к увеличению его реабсорбции в почках, локализуется в СТ [11], хотя не исключено, что в этот процесс могут вовлекаться также разводящий сегмент ТВКПГ и проксимальные отделы нефрона [12, 13]. У больных в доазотемической стадии хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом выявляются четкие признаки избыточной реабсорбции натрия и воды в ПК, способствующие задержке жидкости в организме [14].

Таким образом, повреждение почечной ткани при хронических воспалительных заболеваниях почек может осложняться нарушением их функционального состояния, которое способствует подавлению механизма прессорного натрийуреза и формированию объемзависимой, солечувствительной АГ, характерной для больных с почечными заболеваниями.

Тубулоинтерстициальное воспаление как фактор формирования почечной артериальной гипертонии

Воспалительное повреждение канальцев и интерстиция — характерная черта многих хронических паренхиматозных заболеваний почек. Одним

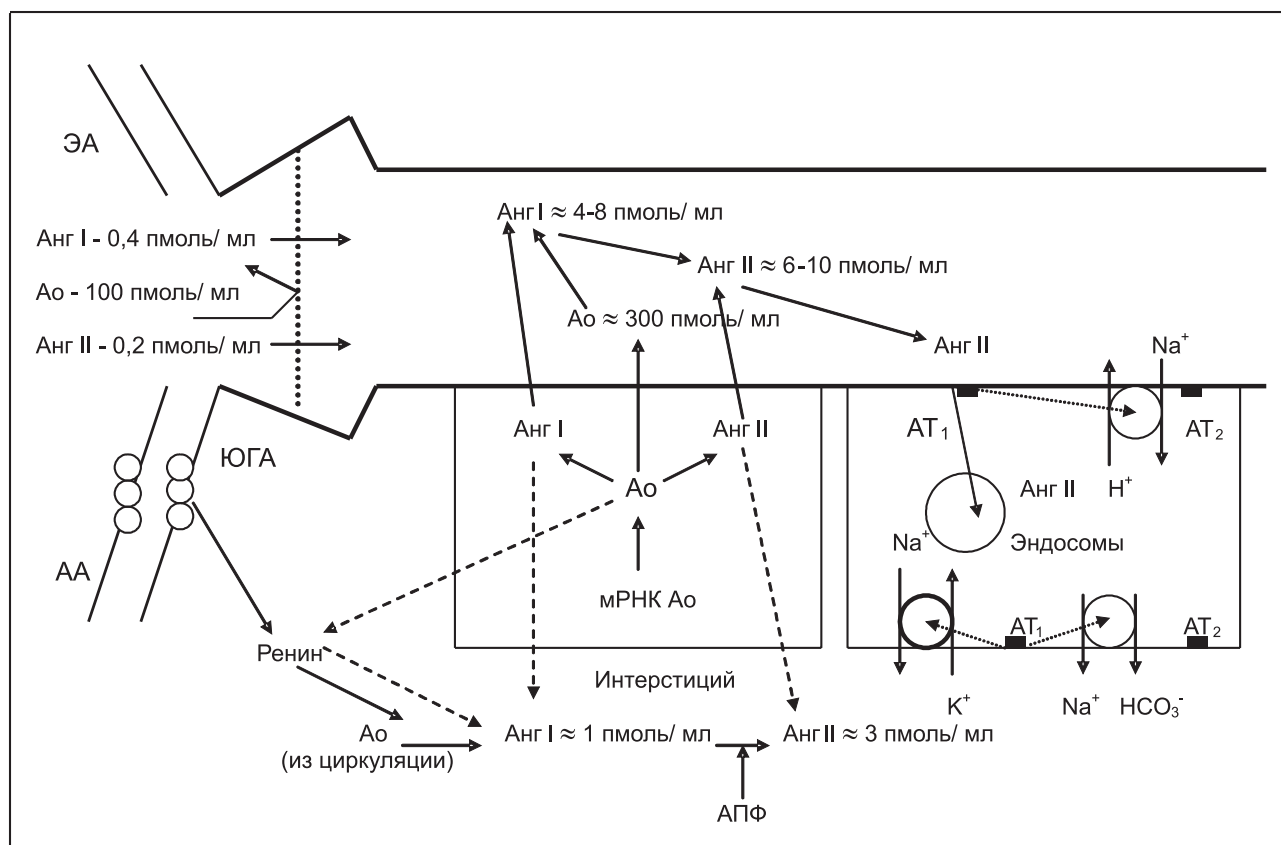


Рис. 1. Ренин-ангиотензиновая система проксимальных канальцев и интерстиция [26, с дополнениями]. АА – афферентная артериола; ЭА – эфферентная артериола; ЮГА – юктагломерулярный аппарат; Ао – ангиотензиноген; Анг I, II – ангиотензины I, II; AT₁, AT₂ – AT₁ и AT₂-ангиотензиновые рецепторы; АПФ – ангиотензин I-превращающий фермент.

из его ведущих факторов является инфильтрация почечной ткани макрофагами и активированными лимфоцитами, которые непосредственно вовлекаются в механизм тубулоинтерстициального повреждения и прогрессирующего нарушения функции почек [15]. Многочисленные экспериментальные данные указывают на то, что между накоплением в тубулоинтерстиции иммунокомпетентных клеток и повышением АД при солечувствительной гипертонии имеется причинно-следственная связь, которая обусловлена развитием в почечной ткани локального оксидативного стресса и активацией тканевой РАС [16–18]. Это касается и нефрогенной АГ, возникающей у крыс с моделью тубулоинтерстициального воспаления, вызванного длительной компрессией почек [19]. Вполне возможно, что инфильтрация тубулоинтерстиция иммунокомпетентными клетками может быть одним из факторов, которые участвуют в формировании нефрогенной АГ у больных хроническими воспалительными заболеваниями почек.

Известно, что оксидативный стресс, возникающий в различных структурах почечной ткани, является характерной чертой хронического гломерулонефрита, пиелонефрита и других воспалительных заболеваний почек [20–22]. Развитие его связано

с дисбалансом клеточных про- и антиоксидантных систем и, в частности, зависит от активации НАДФ(Н)-оксидазы, вызывающей избыточную генерацию супероксидного аниона O_2^- . Одной из причин оксидативного стресса при почечных заболеваниях является инфильтрация воспаленной ткани циркулирующими моноцитами и активированными лимфоцитами, отличающимися повышенной продукцией O_2^- и других супероксидных радикалов [23–25]. Оксидативный стресс, возникающий в тубулоинтерстиции, имеет ряд негативных функциональных последствий, которые могут быть прямо связаны с дефектами почечной обработки натрия, характерными для воспалительных заболеваний почек.

Прежде всего это касается активации канальцевой РАС, которая является главным компонентом почечной тканевой ренин-ангиотензиновой системы, состоящей из локальных РАС клубочков, канальцев и других почечных структур. Основные звенья канальцевой РАС сосредоточены в проксимальных сегментах нефрона, располагающихся в непосредственной близости от клеток ЮГА, продуцирующих ренин [26]. Эта гуморальная система генерирует ангиотензин (Анг) II в эпителии ПК, просвете нефронов и окружающей интерстициаль-



Рис. 2. Участие тубулоинтерстициального воспаления в патогенезе почечной артериальной гипертензии.

ной жидкости в количествах, которые значительно превышают содержание этого пептида в плазме крови (рис. 1). Функциональное состояние канальцевой РАС изменяется под влиянием различных факторов. Одним из них является избыточная продукция НАДФ(Н)-оксидазой O_2^- , который с участием ядерного фактора NF-каппа В способен специфически повышать активность гена ангиотензиногена, увеличивая одновременно образование и выделение Анг II из клеток [27]. Сведения, полученные на гипертензивных крысах, имеющих явные признаки тубулоинтерстициального воспаления различного происхождения, подтверждают наличие гиперактивности почечной тканевой РАС, которая проявляется в гиперэкспрессии AT_1 -рецепторов в клетках ПК, увеличении количества клеток, синтезирующих Анг II, и повышении его концентрации в интерстициальной жидкости [28–30]. Анг II, продуцируемый в канальцевой РАС, вызывает разнообразные эффекты, большинство из которых обусловлено возбуждением AT_1 -рецепторов апикальных и базолатеральных мембран канальцевых клеток. Одним из них является увеличение реабсорбции натрия, которое связано с активацией апикального Na^+/H^+ -обменника 3 типа, Na^+ , K^+ -АТФазы и электронейтрального Na^+/HCO_3^- -котранспортера, переносящего эти ионы через базолатеральные мембраны клеток ПК [31, 32].

Кроме того, оксидативный стресс, возникающий в тубулоинтерстициальной ткани при воспалительных почечных заболеваниях, может оказывать

также прямое стимулирующее влияние на реабсорбцию натрия в некоторых отделах нефрона. Это установлено, в частности, для ТВКПГ, в котором O_2^- , активируя протеинкиназу С, увеличивает реабсорбцию хлорида натрия, избирательно повышая активность Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -переносчика, осуществляющего перенос этих ионов через апикальные мембраны канальцевых клеток [33, 34].

Представленные данные позволяют считать, что тубулоинтерстициальное воспаление может прямо включаться в патогенез нефрогенной АГ, нарушая обработку натрия в проксимальном и, возможно, дистальных сегментах нефрона. Основными звеньями механизма, опосредующего его гипертензивный эффект, являются локальный оксидативный стресс и связанная с ним активация почечной канальцевой РАС, которая, увеличивая реабсорбцию натрия в ПК, подавляет прессорный натрийурез и способствует установлению АД на более высоком уровне (рис. 2).

Нейрогуморальная дисрегуляция почек и нефрогенная артериальная гипертензия

Согласно традиционным представлениям, ведущую роль в развитии объемзависимой АГ у больных с хроническими почечными заболеваниями играет дисбаланс нейрогуморальных систем, который обусловлен прежде всего избыточной активностью РААС, способствующей задержке натрия, увеличению объема внеклеточной жидкости и повышению АД [1, 2]. Исследования последнего времени не только подтвердили важную роль альдостерона в механизмах нарушения обработки натрия при нефрогенной АГ, но и выяснили возможность прямого участия в этих процессах СНС и почечной тканевой ЭТ-системы.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Функционально циркулирующая (плазменная) РААС и почечная тканевая РАС тесно связаны между собой и в известной степени дополняют друг друга. Циркулирующая РААС, активность которой поддерживается ЮГА, осуществляет долгосрочный (часы-дни) контроль транспорта натрия в почках, участвуя в сохранении водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма. Предполагается, что Анг II, продуцируемый в канальцевой РАС, также включается в этот процесс, но выполняет при этом иную функцию, обеспечивая быструю и краткосрочную (минуты-минуты) регуляцию реабсорбции этого иона в проксимальном отделе нефрона.

Клинические наблюдения показывают, что циркулирующая РААС далеко не всегда является ведущим фактором в формировании почечной АГ.

Повышенная АРП, сочетающаяся с высоким содержанием в крови альдостерона, выявляется лишь у части гипертензивных больных хроническими заболеваниями почек, включая лиц с конечной стадией ХБП, имеющих АГ, которая не поддается коррекции с помощью медикаментозной терапии или хронического гемодиализа [35]. Большинство пациентов с нефрогенной АГ имеют нормальную или сниженную АРП, которая является характерным признаком солечувствительной АГ. Однако у таких больных, несмотря на отсутствие гиперактивности ЮГА почек, также развивается вторичный гиперальдостеронизм, степень которого нарастает по мере прогрессирования ХПН. Концентрация альдостерона в плазме крови пациентов с IV–V стадиями ХБП может возрастать при этом в 4–5 раз по сравнению с контрольным уровнем [36, 37]. Причины повышенного содержания альдостерона в крови при нормо- и гипорениновых формах нефрогенной АГ не совсем ясны. Не исключено, что это прямое следствие компенсаторного увеличения продукции гормона надпочечниками, которое участвует в сохранении гомеостаза калия у больных с низким объемом клубочковой фильтрации.

Вполне очевидно, что вторичный гиперальдостеронизм, развивающийся на поздних стадиях ХБП, независимо от состояния активности циркулирующей РААС, также может участвовать в механизме формирования солечувствительной нефрогенной АГ. Косвенно об этом говорят данные о хорошем антигипертензивном эффекте антагониста альдостерона спиронолактона при назначении больным хроническим гломерулонефритом с высоким АД [38] и лицам, получающим длительную гемодиализную терапию [39].

Симпатическая нервная система

Гиперактивность СНС является одним из основных нейрогуморальных факторов, участвующих в механизме повышения АД при эссенциальной и других видах АГ. Как показывают микронеурографические исследования, нефрогенная АГ у больных с ХБП развивается параллельно повышению активности симпатических мышечных нервов и увеличению содержания в крови катехоламинов. Максимально высокая активность СНС наблюдается у пациентов с конечной стадией ХБП, у которых частота импульсов, исходящих из нервных окончаний симпатических мышечных нервов, возрастает в 2,1–2,5 раза по сравнению с нормальным уровнем [40, 41].

Увеличение активности СНС при нефрогенной АГ тесно связано с повреждением и нарушением

функции самих почек. Двухсторонняя нефрэктомия или удаление второй почки у больных, получающих гемодиализную терапию, не только устраняет АГ и повышенный тонус периферических сосудов, но практически полностью восстанавливает нормальный уровень активности симпатических мышечных нервов [40, 41]. Аналогичный эффект развивается и у животных с субтотальной нефрэктомией и другими моделями ХПН, у которых денервация почек или их деафферентация препятствуют формированию гипертензивного синдрома, ослабляя повышенную активность симпатических ядер заднего гипоталамуса [42, 43].

Избыточная активность центральных структур СНС, ведущая к увеличению симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, рассматривается сейчас в качестве одной из главных причин повышения АД при ХПН. Одновременно в самих почках под влиянием длительной гиперактивности СНС развивается ряд функциональных и морфологических дефектов, которые не только способствуют нарушению гломерулярной гемодинамики и склеротическому повреждению почек [44], но и прямо вовлекаются в механизм увеличения реабсорбции натрия и подавления пресорного натрийуреза.

Симпатические нервы и циркулирующие катехоламины являются частью нейрогуморального механизма, контролирующего транспорт натрия в почках. Адренергические нервные окончания обнаружены в клетках ПК, ТВКПГ и других сегментов нефрона, за исключением тонкого нисходящего колена петель Генле. Норадреналин, выделяющийся из нервных окончаний, оказывает специфическое стимулирующее влияние на реабсорбцию натрия в ПК, которое обусловлено возбуждением α_1 -адренорецепторов, локализованных в базолатеральных мембранах канальцевых клеток [45, 46]. Аналогичный, но менее выраженный эффект наблюдается в ТВКПГ и СТ, в клетках которых экспрессированы преимущественно β_1 -адренорецепторы. На животных с моделью нефрогенной почечной АГ установлено, что постоянная гиперактивность СНС ведет к избыточному увеличению реабсорбции натрия в ПК, которое связано с перемещением белков, выполняющих функцию апикального Na^+/H^+ -обменника, из субапикальных эндосом в мембраны щеточной каемки [47]. Показано также, что длительная симпатическая стимуляция β_1 -адренорецепторов эпителия почечных канальцев сопровождается увеличением синтеза и гиперэкспрессией белков, осуществляющих котранспорт Na^+ , K^+ и 2Cl^- в апикальных мембранах клеток ТВКПГ [48].

В связи с этим можно полагать, что подавление прессорного натрийуреза, способствующее при ХПН повышению АД, по крайней мере частично связано с увеличением активности СНС, которая поддерживает избыточную реабсорбцию натрия в ПК и разводящем сегменте ТВКПГ.

Почечная эндотелиновая система

Почечная ЭТ-система состоит из функционально связанных между собой сосудистой и тканевой ЭТ-систем, генерирующих эндотелин-1 (ЭТ-1), основной эффекторный пептид ЭТ-системы, в эндотелии сосудов, клубочках, клетках нефрона и других клеточных структурах почечной ткани. ЭТ-1, в отличие от проренина и ренина, не накапливается в секреторных гранулах, а образуется в течение нескольких минут под влиянием различных стимулов непосредственно на поверхности клеток, действуя затем в качестве аутокринного и паракринного биологически активного пептида. Действие ЭТ-1 и других пептидов этой системы реализуется через возбуждение ET_A и ET_B -рецепторов, которые локализованы в цитоплазматических мембранах клеток-мишеней. ET_A -рецепторы опосредуют сосудосуживающее, митогенное действие и другие эффекты ЭТ-системы в основном с помощью фосфолипазы C с ее Ca^{2+} -кальмодулиновой и C-киназной ветвями. В группе ET_B -рецепторов выделяют две разновидности, известные как ET_{1B} и ET_{2B} , которые различаются по своим функциональным свойствам. Последние экспрессированы в гладкой мускулатуре сосудов и способны, подобно ET_A -рецепторам, вызывать длительную вазоконстрикцию. ET_{1B} -рецепторы, напротив, опосредуют зависимую от ЭТ-1 вазодилатацию, которая обусловлена высвобождением оксида азота (NO) и простагландина I_2 из эндотелиальных клеток сосудов (49).

Составной частью почечной тканевой ЭТ-системы является канальцевая ЭТ-система, контролирующая реабсорбцию натрия и воды в дистальных сегментах нефрона. Авторадиографические и другие исследования показывают, что ЭТ-1 наиболее интенсивно синтезируется в клетках ТВКПГ и, особенно, СТ, располагающихся во внутренней зоне мозгового слоя. Аналогичным образом в клетках нефрона распределяются и ЭТ-рецепторы, среди которых в обычных условиях преобладают рецепторы ET_B -подтипа [50]. Эти рецепторы сопряжены с клеточной системой L-аргинин-NO и опосредуют ингибирующее действие физиологических концентраций ЭТ-1 на транспорт натрия в ТВКПГ и СТ, локализованных в ткани мозгового интерстиция [51, 52]. Благодаря этому физиологический уровень активности канальцевой ЭТ-сис-

темы участвует в поддержании нормального водно-солевого баланса, препятствуя избыточной задержке натрия и жидкости в организме.

ЭТ-1, в отличие от Анг II, не является циркулирующим пептидом, благодаря чему дисрегуляторные сдвиги в ЭТ-системе развиваются преимущественно на уровне отдельных органов, хотя и могут быть связаны между собой. Тем не менее, у многих гипертензивных больных с ХБП, имеющих нормальную и, особенно, сниженную активность циркулирующей РААС, в плазме крови отмечается повышенная концентрация этого пептида. Это касается как пациентов с выраженной ХПН [53, 54], так и уремических больных, находящихся на длительной гемодиализной терапии [55]. У таких пациентов значительно возрастает также выделение с мочой ЭТ-1, что прямо указывает на одновременное увеличение активности почечной тканевой ЭТ-системы [54, 56].

Сведения о повышенной активности тканевой ЭТ-системы почек при нефрогенной АГ нашли подтверждение и на крысах с моделью тяжелой ХПН, вызванной субтотальной нефрэктомией. У таких животных после небольшого периода гиперактивности циркулирующей РААС устанавливается стойкая нормо- или гипорениновая солечувствительная АГ, которая сопровождается быстро прогрессирующей нефропатией, напоминающей конечную стадию ХБП [57]. Характерной особенностью подобной АГ является активация сосудистой ЭТ-системы, которая непосредственно участвует в увеличении тонуса периферических сосудов и повышении АД. Одновременно в поврежденных почках активируется ген препроЭТ-1, вызывающий увеличение продукции ЭТ-1 с гиперэкспрессией ET_A и снижением количества ET_B -рецепторов в различных структурах почечной ткани. Длительное лечение уремических крыс антагонистами ET_A -рецепторов не только препятствует повышению АД, но и оказывает выраженный нефропротективный эффект, проявляющийся в снижении протеинурии и содержания в крови креатинина. Блокаторы ET_B -рецепторов, напротив, ослабляют антигипертензивное действие этих препаратов и их благоприятное влияние на прогрессирование повреждения почек [58, 59].

Дисрегуляция почечной тканевой ЭТ-системы, возникающая на поздних стадиях ХБП, также может участвовать в механизме нарушения обработки натрия и повышения АД у гипертензивных больных с хроническими заболеваниями почек. Этот неблагоприятный эффект может быть результатом гиперэкспрессии в клетках почечных канальцев ET_A -рецепторов, возбуждение которых ЭТ-1 оказывает стимулирующее влияние на реабсорбцию

натрия в дистальных сегментах нефрона [52]. Не исключено, что в этот механизм вовлекаются также и ET_B -рецепторы СТ, снижение экспрессии или подавление активности которых ведет к задержке натрия в организме и развитию солечувствительной АГ [60–62].

Первоначальные данные, полученные в краткосрочных клинических исследованиях, подтверждают достаточно высокую антигипертензивную и потенциально нефропротективную активность селективных и неселективных блокаторов ET_A -рецепторов у гипертензивных больных с выраженной ХПН [53, 63].

Заключение

Артериальная гипертензия у больных с хроническими почечными заболеваниями является следствием повреждения и нарушения функции почек, участвующих в поддержании водно-солевого и циркуляторного гомеостаза организма.

Прогрессирующее повреждение почечной ткани, помимо активации циркулирующей РААС, характерной для гиперрениновой формы нефрогенной АГ, вызывает рефлекторную стимуляцию центральных структур СНС, которая ведет к нарастающему увеличению симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему и почки. Характерной чертой нейрогуморального статуса больных с нормо- и, особенно, гипорениновой формой нефрогенной АГ является повышение активности ЭТ-системы сосудов.

Формирование в почках дисбаланса нейрогуморальных систем сопровождается избыточной стимуляцией реабсорбции натрия, которая не только подавляет механизм прессорного натрийуреза, способствуя стабилизации АД на более высоком уровне, но и вызывает задержку его в организме, обеспечивая развитие объемзависимой, солечувствительной АГ. Патогенетическими факторами, участвующими в нарушении обработки натрия почками при всех формах нефрогенной АГ, являются гиперактивность СНС, вторичный гиперальдостеронизм и тубулоинтерстициальное воспаление, ведущее к активации канальцевой РАС и увеличению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах. При гипорениновой форме нефрогенной АГ в механизм задержки натрия на поздних стадиях ХБП может включаться также дисрегуляция канальцевой ЭТ-системы, которая способствует увеличению реабсорбции этого иона в дистальных сегментах нефрона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рябов СИ, Наточин ЮВ. Артериальная гипертензия и почки. В: *Функциональная нефрология*. СПб: Лань, 1997: 122-130

2. Кутырина И, Швецов М, Мартынов С, Камышева Е. Патогенез почечной артериальной гипертензии. *Врач* 2004; 10: 10-13
3. Guyton AC. Renal functional curve: a key to understanding the pathogenesis of hypertension. *Hypertension* 1987; 10 (1): 1-16
4. Cowley AW. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72 (1): 231-300
5. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension* 2003; 41 (3): 625-633
6. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ, Ландарь ЛН. Почечные механизмы эссенциальной гипертензии. *Нефрология* 2005; 9 (2): 23-29
7. Weinberger MH, Smith JB, Finederg NS, Luft FC. Red-cell sodium-lithium countertransport and fractional excretion of lithium in normal and hypertensive humans. *Hypertension* 1989; 13 (3): 206-212
8. Chiolerio A, Maillard M, Nussberger J et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of blood pressure response to salt. *Hypertension* 2000; 36 (4): 631-637
9. de Maqalhaes SR, Fantinato ML, de Almeida AR. Development of hypertension in pyelonephritis-induced model: the effect of salt intake and inability of sodium renal handling. *Ren Fail* 2006; 28 (6): 501-507
10. Рябов СИ, Каюков ИГ. Функция почек при пиелонефрите. В: Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. СПб: Лань, 1997: 185-210
11. Buerkert J, Martin DR, Trigg D, Simon EE. Sodium handling by deep nephrons and the terminal collecting ducts in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1991; 39 (5): 850-857
12. Chachati A, Godon JP. Distal blockade in experimental glomerulonephritis: the role of diluting segment in sodium retention. *Arch Int Physiol Biochim* 1985; 93 (4): 299-306
13. Godon JP. Evidence of increased proximal sodium and water reabsorption in experimental glomerulonephritis. Role of a natriuretic factor of renal origin. *Nephron* 1978; 21 (3): 146-154
14. Рябов СИ, Каюков ИГ. Функциональное состояние почек у больных гломерулонефритом. В: Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. СПб: Лань, 1997: 148-184
15. Rodriques-Iturbe B, Pons H, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. The role of immune competent cells in nonimmune renal diseases. *Kidney Int* 2001; 59 (10): 1626-1640
16. Rodriques-Iturbe B, Basiri ND, Herrera-Acosta J, Johnson RJ. Oxidative stress, renal infiltration of immune cells and salt sensitive hypertension: all for one and one for all. *Am J Physiol Renal* 2004; 286 (4): F606-F616
17. Rodriques-Iturbe B, Johnson RJ. Role of inflammatory cells in the kidney in the induction and maintenance of hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (12): 260-263
18. Tian N, Gu JW, Jordan S et al. Immune suppression prevents renal damage and dysfunction and reduces arterial blood pressure in salt-sensitive hypertension. *Am J Physiol Heart* 2007; 292 (2): H1018-H1025
19. Vanegas V, Ferrebuz A, Rodriques-Iturbe B. Hypertension in Page (cellophane wrapped) kidneys is due to interstitial nephritis. *Kidney Int* 2005; 68 (3): 1161-1170
20. Budisavljevic MN, Hodge L, Barber K et al. Oxidative stress in the pathogenesis of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal* 2002; 285 (6): F1138-F1148
21. Pavlova EL, Lilova MI, Savov VM. Oxidative stress in children with kidney diseases. *Pediatr Nephrol* 2005; 20 (11): 1599-1604
22. Tigtepe H, Sener J, Cetinel S et al. Oxidative renal damage in pyelonephritic rats is ameliorated by montelukast, a selective leukotriene Cys1 T1 receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 2007; 557 (1): 69-75
23. Bowce NW, Tipping PG, Holdsworth SR. Glomerular macrophages produce reactive oxygen species in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1989; 35 (2): 778-782
24. Fortuno A, Belogni O, Jose G et al. Increased phagocytic nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent superoxide production in patients with early chronic

kidney disease. *Kidney Int* 2005; 68 [Suppl 99]: S71-S75

25. Rodrigues-Iturbe B, Quiroz Y, Kim CH, Vaziri ND. Hypertension induced by aortic coarctation above the renal arteries is associated with immune cell infiltration of the kidney. *Am J Hypertens* 2005; 18 (11): 1449-1456

26. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Nishiyama A, Kobori H. Regulation of intrarenal angiotensin II in hypertension. *Hypertension* 2002; 39 (2): 316-322

27. Agarwal R, Campbell RC, Warnock DG. Oxidative stress in hypertension and chronic kidney disease: role of angiotensin II. *Semin Nephrol* 2004; 24 (2): 101-114

28. Franco M, Martinez F, Quiroz Y et al. Renal angiotensin II and interstitial infiltration of immune cells are correlated with blood pressure levels in salt sensitive hypertension. *Am J Physiol Regul* 2007; 293 (1): R251-R256

29. Bravo Y, Quiroz Y, Ferrebuz A et al. Mycophenolate mofetil administration reduces renal inflammation, oxidative stress and arterial pressure in rats with lead-induced hypertension. *Am J Physiol Renal* 2007; 293 (2): F616-F623

30. Vaziri ND, Bai YL, Quiroz Y et al. Intrarenal angiotensin II/AT1-receptor, oxidative stress, inflammation and progressive renal injury in renal mass reduction. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323 (1): 85-93

31. Garvin JL. Angiotensin stimulates bicarbonate transport and Na⁺/K⁺-ATP-ase in rat proximal straight tubules. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1 (10): 1146-1152

32. Quan A, Baum M. Endogenous production of angiotensin II modulates rat proximal tubule transport. *J Clin Invest* 1996; 97 (12): 2878-2882

33. Juncos R, Garvin JL. Superoxide enhances Na-K-2Cl cotransporter activity in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal* 2005; 288 (5): F982-F987

34. Silva GB, Ortiz PA, Hong NJ, Garvin JL. Superoxide stimulates NaCl absorption in the thick ascending limb via activation of protein kinase C. *Hypertension* 2006; 48 (3): 467-472

35. Лифшиц НЛ, Кутырина ИМ. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе артериальной гипертензии при хронической почечной недостаточности. *Тер архив* 1999; 71 (6): 64-67

36. Шулуто БИ, Балясникова ТН. Изменения ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, иммунологических показателей при эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензии. *Клин мед* 1993; 71 (6): 24-27

37. Карабаева АЖ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Смирнов АВ. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10 (4): 43-47

38. Nitta K, Uchida K, Nihei H. Spironolactone and angiotensin receptor blocker in nondiabetic renal disease. *Am J Med* 2004; 117 (6): 444-445

39. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of spironolactone on blood pressure and renin-angiotensin-aldosterone system in oligoanuric hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 46 (1): 94-101

40. Converse RL, Jacobsen TN, Toto RD et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 1992; 327 (27): 1912-1918

41. Hausberg M, Kosch M, Harmelink P et al. Sympathetic nerve activity in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106 (15): 1974-1979

42. Campese VM, Kozlov E. Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure. *Hypertension* 1995; 25 (4, Pt 2): 878-882

43. Ye S, Ozqz B, Campese VM. Renal afferent impulses, the posterior hypothalamus and hypertension in rats with chronic renal disease. *Kidney Int* 1997; 51 (3): 722-727

44. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Жежа ВВ. Нефропротективная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для β-адреноблокаторов

третьего поколения и агонистов I₁-имидазолиновых рецепторов? *Нефрология* 2006; 10 (2): 18-27

45. Gopalakrishnan SM, Chen C, Lohhandwala MF. Alpha1-adrenoceptor subtypes mediating stimulation of Na⁺, K⁺-ATPase activity in rat renal proximal tubules. *Eur J Pharmacol* 1995; 288 (2): 139-147

46. Liu F, Gesek FA. α₁-Adrenergic receptors activate NHE1 and NHE3 through distinct signaling pathways in epithelial cells. *Am J Physiol Renal* 2001; 280 (3): F415-F425

47. Leong PK, Yanq LE, Landon CS et al. Phenol injury-induced hypertension stimulates proximal tubule Na⁺/H⁺exchanger activity. *Am J Physiol Renal Physiology* 2006; 290 (6): F1543-F1550

48. Sonalker PA, Jackson EK. Norepinephrine, via β-adrenoceptors, regulates bumetanide-sensitive cotransporter type 1 in thick ascending limb cells. *Hypertension* 2007; 49 (6): 1351-1357

49. Schiffrin EL, Tonyz RM. Vascular biology of endothelin. *J Cardiol Pharmacol* 1998; 32 (Suppl 1): S2-S13

50. Wendel M, Knels L, Kummer W, Koch T. Distribution of endothelin receptor subtypes ETA and ETB in rat kidney. *J Histochem Cytochem* 2006; 54 (11): 1193-1203

51. Plato CF, Pollock DM, Garvin JL. Endothelin inhibits thick ascending limb chloride flux via ET_B receptor-mediated NO release. *Am J Physiol Renal Physiology* 2000; 279 (2): F326-F333

52. Gallego MS, Ling BN. Regulation of amiloride-sensitive Na⁺ channels by endothelin-1 in distal nephron cells. *Am J Physiol Renal* 1996; 271 (2): F451-F460

53. Goddard J, Johnston NR, Hand MF et al. Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 2004; 109 (9): 1186-1193

54. Zoccali C, Leonardi D, Parlongo S et al. Urinary and plasma endothelin-1 in essential hypertension and in hypertension secondary to renoparenchymal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (8): 1320-1323

55. Saito Y, Kazuwa N, Shirakami G et al. Endothelin in the patients with chronic renal failure. *J Cardiovascular Pharmacol* 1991; 17 (Suppl 7): S437-S439

56. Vlachojannis J, Tsakas S, Pertopoulou C, Kurr P. Increased renal excretion of endothelin-1 in nephrotic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (3): 470-471

57. Faraj AH, Morley AR. Remnant kidney pathology after five-sixth nephrectomy in rat. A biochemical and morphological study. *APMIS* 1992; 100 (12): 1097-10105

58. Shimizu T, Hata S, Kuroda T et al. Different role of two types of endothelin receptors in partial ablation-induced chronic renal failure in rats. *Eur J Pharmacol* 1999; 381 (1): 39-49

59. Brochu E, Lacasse S, Moreau C et al. Endothelin ET(A)-receptor blockade prevents the progression of renal failure in uremic rats. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (8): 1881-1888

60. Garipey CE, Ohuchi T, Williams SE et al. Salt-sensitive hypertension in endothelin B receptor-deficient rats. *J Clin Invest* 2000; 105 (7): 925-933

61. Ahn D, Ge Y, Stricklett PK et al. Collecting duct-specific knockout endothelin-1 causes hypertension and sodium retention. *J Clin Invest* 2004;

62. Ge Y, Bagnall A, Stricklett KS et al. Collecting duct-specific knockout of endothelin B receptor causes hypertension and sodium retention. *Am J Physiol Renal Physiology* 2006; 291 (6): F1274-F1280

63. Dhaun N, Ferro CJ, Davenport AP et al. Hemodynamic and renal effects of endothelin receptor antagonism in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (11): 3228-3234

Поступила в редакцию 19.10.2007 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© Р.Х.Умаров, К.З.Яхьяева, Ф.Х.Иноятлова, 2008
УДК 616.611-002+616.61-008.6]-053.2:612.123-008.9-08

Р.Х. Умаров¹, К.З. Яхьяева¹, Ф.Х. Иноятлова²

ВЛИЯНИЕ ОМАКОРА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

R.Kh. Umarov, K.Z. Yakhyayeva, F.Kh. Inoyatova

THE INFLUENCE OF OMAKOR ON THE INDICES OF LIPID METABOLISM IN CHILDREN HAVING GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHRITIC SYNDROME

¹Кафедра детских болезней, неонатологии и медицинской генетики Ташкентской медицинской академии, ²кафедра биоорганической и биологической химии Ташкентской медицинской академии, Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ была оценка действия омакора на показатели липидного обмена у детей с нефротической формой (НФ) хронического гломерулонефрита (ХГН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 62 больных детей (34 мальчика и 28 девочек) с НФ ХГН, средний возраст – $11,6 \pm 0,17$ года, давность заболевания – $4,31 \pm 0,31$ года. У 13 детей были нарушения функции почек. 38 больных 1-й группы получали стандартную терапию; 24 больных 2-й группы на фоне стандартной терапии принимали омакор по 1 капсуле 1 раз в день (утром, после еды) в течение 15 дней. Показатели липидного спектра оценивали на биохимическом автоанализаторе «Daytona» фирмы Randox. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При включении омакора в комплекс стандартной терапии содержание общего холестерина (ОХС) у детей с сохранной и нарушенной функцией почек по сравнению с исходными значениями достоверно уменьшилось соответственно в 1,2 и 1,4 раза, триглицеридов (ТГ) – в 1,24 и 1,23 раза, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – в 1,32 и 1,64 раза. Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) имел тенденцию к снижению, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – к повышению. Такие изменения в липидном спектре сыворотки крови больных способствовали снижению коэффициента атерогенности до $3,26 \pm 0,15$ и $3,29 \pm 0,83$. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Стандартная терапия НФ ХГН не оказывает существенного влияния на дислипидотемию. Включение в стандартную терапию омакора способствовало достоверному снижению уровня ТГ, ОХС, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП и, как следствие, коэффициента атерогенности.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, дети, нефротический синдром, омакор, липидный обмен.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to assess effects of Omakor on the indices of lipid metabolism in children having glomerulonephritis with nephritic form (NF) of chronic glomerulonephritis (CGN). **PATIENTS AND METHODS.** Examinations were performed on 62 sick children (34 boys and 28 girls) with NF CGN, mean age $11,6 \pm 0,17$ years, prescription of the disease $4,31 \pm 0,31$ years. In 13 children there were impaired functions of the kidneys. In the first group 38 children were given standard therapy; 24 children of the second group were given Omakor 1 capsule a day (in the morning after meal) during 15 days against the background of standard therapy. Indicators of the lipid specter were estimated with a biochemical autoanalyzer «Daytona» from Randox. **RESULTS.** Inclusion of Omakor in the complex of standard therapy resulted in a reliable decrease of total cholecterol (TCS) in children with the saved and impaired function of kidneys as compared with the initial values the 1.2 and 1.4 times respectively, triglyceride (TG) – 1.24 and 1.23 times, cholesterol of lipoproteins of low density (CS-LPLD) – 1.32 and 1.64 times. The level of cholesterol of very low density lipoproteins (CS VLDL) had a tendency to decrease, cholesterol of high density lipoproteins (CS HDL) to increase. Such alterations in the patients' lipid specter of blood serum promoted decreased coefficient of atherogenicity to 3.26 ± 0.15 and 3.29 ± 0.83 . **CONCLUSION.** Standard therapy NF CGN fails to substantially influence on dyslipoproteidemia. Inclusion of Omakor in the standard therapy promoted a reliably decreased levels of TG, TCS, CS-VLDL and CS-HDL, and as a consequence, atherogeneity coefficient.

Key words: chronic glomerulonephritis, children, nephritic syndrome, Omakor, lipid metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Среди приобретенных заболеваний почек у детей гломерулонефрит (ГН) занимает второе место после инфекции мочевыводящих путей. Он служит

ведущей причиной развития хронической почечной недостаточности (ХПН). Наиболее распространенной формой ГН является нефротический синдром (НС) [1], который значительно снижает адаптационные возможности организма детей [2].

В последние годы прогрессирование хронического гломерулонефрита (ХГН) рассматривается с

Яхьяева К.З. Ташкент, Узбекистан, Ташкентская медицинская академия, тел: +998-98-301-68-88, факс: 8-10-99871-148-10-35, E-mail: komola26@mail.ru

позиции воздействия комплекса модифицируемых и немодифицируемых факторов, среди которых особое внимание уделяется высокой активности заболевания, системной и интрагломерулярной гипертензии, гиперфильтрации, гиперлипидемии, протеинурии, тубулоинтерстициальному склерозу [3-5]. Гиперкоагуляция и выраженная липидемия, как проявления НС, создают реальные предпосылки для развития гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности [6], что обуславливает необходимость поиска эффективных способов коррекции этих сдвигов. В этом плане перспективным является препарат омакора (Solvay Pharma), гиполипидемическое действие которого обусловлено задержкой синтеза липопротеидов очень низкой плотности и усилением их окисления в пероксисомах. В его состав входят омега-3, докозагексаеновая и эйкозапентоеновая кислоты, витамин Е. Другим преимуществом омакора является его способность влиять на агрегационную активность тромбоцитов путем снижения уровня тромбоксана A_2 [7,8].

В литературе мы не встретили сообщений о применении омакора у больных с нефротической формой (НФ) ХГН, что послужило основанием для выполнения настоящего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 62 ребенка (34 мальчика и 28 девочек) с НФ ХГН. Средний возраст больных – 11,6 $\pm$ 0,17 года, Давность заболевания – 4,31 $\pm$ 0,31 года. У 72% обследованных рецидив заболевания был спровоцирован инфекцией, у 16% – снижением дозы гормона или изменением схемы лечения, у 4% причинно-значимый фактор выявить не удалось. Во всех случаях диагноз был подтвержден результатами полного клинико-лабораторного обследования, проведенного в условиях детского нефрологического отделения 1-й клиники Ташкентской медицинской академии. У 49 детей функция почек была сохранена, у 13 отмечалось ее нарушение. Обострение заболевания диагностировали при суточной протеинурии более 4 мг/м². У 80,6% обследованных отеки были умеренными, у 12 детей наблюдалась анасарка. Гипоальбуминемия и гиперлипидемия имели место у всех больных, у 50% отмечалась гепатомегалия различной степени выраженности. С учетом выраженности клинико-лабораторных показателей больные были распределены следующим образом: с тяжелым течением – 19 (30,6%), среднетяжелым – 43 (69,4%).

Всем больным проводилась стандартная патогенетическая терапия, включающая глюкокортико-

стероиды, гепарин, курантил, диуретики и другие симптоматические средства. При часто рецидивирующих вариантах течения дополнительно назначали цитостатические препараты в общепринятых дозах. Для оценки эффективности омакора больные были разделены на 2 сопоставимые группы: 38 больных 1-й группы получали стандартную терапию; 24 пациента 2-й группы на фоне стандартной терапии принимали омакор по 1 капсуле 1 раз в день (утром, после еды) в течение 15 дней. Контролем служили показатели липидного обмена 20 здоровых детей того же возраста.

Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными исследованиями, у всех детей определяли концентрацию общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) в сыворотке крови на биохимическом анализаторе «Daytona» фирмы Randox. Уровни холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) получены расчетным путем по общепринятым формулам Фридвальда (1972). Для определения атерогенности рассчитывали показатель коэффициента атерогенности (КА), предложенный А.Н. Климовым (1977). Цифровой материал обработан методом вариационной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В липидограммах у всех больных НФ ХГН регистрировалось повышение в сыворотке крови содержания ОХС, триглицеридов, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. Выраженность этих изменений зависела от тяжести течения гломерулонефрита и сохранности функций почек. Так, содержание ОХС у больных с сохранной функцией почек и у пациентов с признаками почечной недостаточности статистически значимо возрастало соответственно в 1,86 и 2 раза (таблица). Более выражено – соответственно в 2,46 и 2,55 раза ($P < 0,001$) – увеличивался уровень ТГ. Содержание ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП у больных с сохранной функцией почек возросло в 2,4 и 2,18 раза, а у пациентов с нарушенной функцией почек – в 2,5 и 2,34 раза. Наряду с этим отмечалась тенденция к увеличению количества ХС-ЛПВП, что было связано с разнонаправленными изменениями этого показателя. Так, из 62 детей с НФ ХГН у 14 этот показатель снизился в 1,5–1,3 раза, у 42 наблюдалась тенденция к его увеличению, а у остальных он оставался в пределах нормативных значений. Такие изменения закономерно приводили к значительному повышению КА: в 2,1 раза у больных с сохранной и в 2 раза у пациентов с нарушенной функцией почек, что свидетель-

Показатели липидограммы у детей с НФ ХГН до и после лечения, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Контрольная группа (n=20)	До лечения (n ₁ =49, n ₂ =13)	После лечения	
			Стандартная (n ₁ =31, n ₂ =7)	Стандартная + Омакор (n ₁ =18, n ₂ =6)
Общий холестерин, мг/дл	177,6±8,1	329,8±8,3 ^a 353,9±31,8 ^a	298,3±7,7 ^{a,б} 290,1±13,9 ^a	277,2±10,5 ^a 254,3±3,2 ^{a,б}
Триглицериды, мг/дл	120,9±9,4	297,9±8,8 ^a 307,9±23,3 ^a	268,0±6,4 ^a 269,4±8,2 ^a	240,4±12,7 ^a 250,0±14,0 ^a
ХС-ЛПВП, мг/дл	43,5±1,5	55,1±1,5 ^a 61,0±5,2 ^a	59,7±2,9 66,1±7,4 ^a	65,9±2,7 ^a 63,0±9,6 ^б
ХС-ЛПОНП, мг/дл	24,8±1,9	59,6±1,7 ^a 61,6±4,8 ^a	53,6±1,3 ^{a,б} 53,9±1,6 ^{a,б}	48,1±2,5 ^{a,б} 50,7±5,1 ^{a,б,а}
ХС-ЛПНП, мг/дл	98,7±5,6	215,1±7,2 ^a 231,3±27,6 ^a	185,0±7,1 ^a 170,1±14,3 ^a	163,1±8,9 ^a 141,3±12,1 ^{a,б}
КА	2,6±0,16	5,39±0,24 ^a 5,22±0,74 ^a	4,57±0,31 ^a 3,65±0,46 ^a	3,26±0,15 ^a 3,29±0,83 ^a

Примечание: n₁ – число больных с сохранной функцией почек, n₂ – число больных с нарушенной функцией почек; в числителе значения больных с сохранной функцией почек, в знаменателе – с нарушенной функцией почек; а – P<0,05 по сравнению с данными здоровых детей, б – P<0,05 по сравнению с данными до лечения, в – P<0,05 по сравнению с данными больных, получавших стандартное лечение.

ствовало о наличии комбинированного типа гиперлипидемии. Эти изменения совпадали с выраженностью гиперфибриногенемии, наблюдаемой у обследованных нами детей.

На 14–15-е сутки стандартной терапии состояние средней тяжести, головные боли, слабость, отеки на лице и олигурия отмечались у 80,6; 32,3; 51,6; 29 и 19,3% из 31 больного с НФ ХГН с сохранной функцией почек. Из 7 больных с нарушенной функцией почек тяжелое состояние сохранялось у 1, у остальных было средней тяжести. На слабость жаловались все 7 больных, отеки на лице и ногах – 5, олигурию – 3. Несмотря на некоторое улучшение показателей липидограмм уровень ОХС и ТГ превышал нормативные значения в 1,68 и 2,22 раза у детей с сохранной и в 1,63 и 2,23 раза – при нарушенной функции почек. Содержание ХС-ЛПОНП имело тенденцию к снижению, тогда как уровень ХС-ЛПНП статистически значимо уменьшался соответственно в 1,2 и 1,36 раза. Концентрация ХС-ЛПВП существенно не изменялась. КА оставался высоким, составляя соответственно 4,57 0,31 и 3,65 0,46.

Следовательно, можно сказать, что стандартная терапия НФ ХГН не оказывает корректирующего влияния на липидный спектр сыворотки крови, что проявляется сохранением высоких значений всех фракций ХС, уровня ТГ и КА. Это диктует необходимость использования препаратов гиполипидемического действия.

Действительно, прием омакора по 1 капсуле 1 раза в день после еды в комплексе со стандартной терапией более выражено снижал уровень ХС и ТГ. Так, в группах больных детей с сохранной и нару-

шенной функцией почек содержание ОХС достоверно уменьшилось относительно исходных показателей соответственно в 1,2 и 1,4 раза, ТГ – в 1,24 и 1,23 раза, ХС-ЛПНП – в 1,32 и 1,64 раза. Значения ХС-ЛПОНП имели тенденцию к снижению, ХС-ЛПВП – тенденцию к повышению. Такие изменения в липидном спектре сыворотки крови больных привели к

снижению КА до 3,26 0,15 и 3,29 0,83. Наблюдалась отчетливая тенденция к уменьшению концентрации ОХС, холестерина в липопротеидах очень низкой и низкой плотности, ТГ в сыворотке крови по сравнению с показателями детей, получавших стандартное лечение. Видимо, прием омакора в течение 15 дней недостаточно, для более выраженной коррекции липидного обмена у детей с НФ ХГН целесообразно введение его в течение 1–2 месяцев.

Омакор существенно не влиял на клинические симптомы заболевания. Из 24 больных состояние средней тяжести отмечалось у 16 (66,7%), головная боль, слабость, отеки на лице и олигурии сохранялись у 16,7; 37,5; 20,8 и 25% больных, что в целом соответствует показателям больных, получавших стандартную терапию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушения липидного обмена у больных с заболеваниями почек в литературе обсуждались неоднократно. Чаще всего гиперлипидемию рассматривают как вторичное нарушение, возникающее в результате изменения фильтрационной функции почек, дефекта функций канальцевого эпителия или межклеточного обмена липидов в почках. При этом увеличение уровня ОХС и ТГ соответствует тяжести клинического течения, более выражено при нефротическом синдроме, что может быть связано с прогрессированием атерогенных процессов [9]. Выраженное увеличение содержания ТГ и ЛПОНП у больных НФ ХГН в основном обусловлено усиленным синтезом ТГ в печени и их секрецией в составе ЛПОНП. С другой стороны, низкая

активность липопротеидлипазы замедляет утилизацию ЛПОНП и ЛПНП, что способствует накоплению их в крови. В норме ЛПНП связываются с рецепторами, поглощаются клетками; включаются в лизосомы, где белки разрушаются, а высвободившийся ХС подавляет активность гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы – основного фермента синтеза ХС [10]. При дефиците рецепторов активность этого фермента не подавляется, что ведет к повышенному синтезу ХС. При этом развивается II тип гиперлипопротеидемий, характерный для НС, при котором регистрируются высокие значения ТГ, ОХС, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП.

Согласно данным литературы [10], количество ХС-ЛПВП при патологии почек снижается. Однако мы наблюдали его уменьшение лишь у части больных, в основном же отмечалась тенденция к увеличению этого показателя. Если это рассматривать с позиции антиатерогенности, то повышение уровня ХС-ЛПВП является благоприятным фактором. По мнению Е.В. Колмаковой (1990), при хронических заболеваниях почек нарушается удаление и/или происходят расстройства катаболизма ЛПВП. Следует сказать, что белки ЛПВП обладают лецитин-холестерин-ацилтрансферазной активностью, катализируют этерификацию свободного холестерина, нейтрализуя, таким образом, атерогенные свойства холестерина. Однако несмотря на сохранение у больных с НФ ХГН нормативных значений ХС-ЛПВП и относительно высокого уровня ОХС, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП, она не способна нейтрализовать их, что, видимо, и определяет увеличение КА у наших пациентов.

Фармакотерапия дислипопротеидемий достаточно сложна и многообразна, особенно у больных с поражением почек. В зависимости от принципа действия выделяют следующие основные группы гиполипидемических препаратов: 1) препараты, препятствующие всасыванию ХС из кишечника (секвестранты желчных кислот и энтеросорбенты); 2) препараты, усиливающие катаболизм ТГ (фибраты); 3) препараты, подавляющие синтез холестерина (статины), 4) препараты, снижающие выработку ЛПНП и ЛПОНП (производные никотиновой кислоты и омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты – ПНЖК ω -3); 5) препараты, улучшающие метаболизм липидов на клеточном уровне (антиоксиданты) и 6) препараты, улучшающие транспортные свойства ЛПВП (липостабил). В последние годы для коррекции дислипопротеидемий широкое применение находят омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, в частности омакор [3,5]. Они используются для профилактики и комплексного лечения различных патологических

состояний, проявляющихся дислипопротеидемией. ПНЖК ω -3 модифицируют ЛПВП, влияя на текучесть их липидов и на движение ХС внутрь этих частиц, в результате чего облегчается удаление ХС из клетки и реализуется антиатерогенный эффект. Он снижает синтез хиломикронов в кишечнике, облегчает их контакт с липопротеинлипазой, снижает синтез ТГ в печени и выход ЛПОНП из печени в кровоток.

Исследованиями Т.С. Вознесенской и соавт. (2003) была показана эффективность включения ПНЖК ω -3 в дозе 3-4,5 г/сут в стандартное лечение нефротического синдрома у детей. В течение месяца наблюдалось значительное снижение уровня ХС, ТГ, ХС-ЛПНП, повышение уровня ХС-ЛПВП. Включение в рацион детей с хронической почечной недостаточностью ПНЖК ω -3 из расчета 3-7 г в день в течение 2 месяцев привело к снижению уровня тромбксана В2, ТГ в сыворотке крови, увеличению времени кровотечения [11]. Видимо, омакор, снижая агрегационную активность тромбоцитов, улучшает реологические свойства крови, что благоприятно сказывается на течении патологии. Омакор обладает также противовоспалительным действием, которое обусловлено увеличением продукции противовоспалительных эйкозаноидов, снижением провоспалительных цитокинов, уменьшением выработки фактора агрегации тромбоцитов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей с НФ ХГН в результате нарушения липидного метаболизма в сыворотке крови устанавливается «атерогенный тип» гиперлипопротеидемий, характеризующийся высоким содержанием ОХС, ТГ, ХС-ЛПОНП, ХС-ЛПНП на фоне менее выраженных изменений ХС-ЛПВП, что более характерно для больных с нарушенной функцией почек.

2. Стандартная терапия НФ ХГН не оказывает существенного влияния на дислипопротеидемию. Включение в стандартную терапию Омакора по 1 капсуле 1 раза в день в течение 15 дней способствует достоверному снижению уровня ТГ, ОХС, ХС-ЛПОНП и ХС-ЛПНП и, как следствие, коэффициента атерогенности.

3. Омакор следует назначать в течение более длительного времени, так как побочных действий препарата мы не наблюдали. Включение его в комплексную терапию НФ ХГН для коррекции дислипопротеидемий представляется целесообразным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА, Тареева ИЕ, Шилов ЕМ. *Нефрология. Диагностика и лечение болезней почек*. Медицина, М., 2002; 219

2. Цыгин АН, Сергеева ТВ. *Лечение гломерулонефрита у детей*. Педиатрия 1999; (5): 27-29
3. Синяченко ОВ, Игнатенко ГА, Мухин ИВ, Грушина МВ. Влияние различных терапевтических режимов на морфогенез тубуло-стромально-сосудистых изменений при хронических гломерулонефритах. *Нефрология* 2005; 9(3): 75-80
4. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2004; 8(3): 89-99
5. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 688
6. Лоскутова СА, Чупрова АВ, Никитин ЮП. Оптимизация лечения нефротического синдрома у детей с помощью сулодексиды. *Педиатрия* 2000; (1): 43-46
7. Конь ИЯ, Шилина НМ, Вольфсон СБ. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении болезней детей и взрослых. *Леч врач* 2006; (4): 55-59
8. Моисеев ВС. Полиненасыщенные ω -3 жирные кислоты (Омакор) в кардиологии. *Клин фармакол и терапия* 2006; (3): 48-50
9. Колмакова ЕВ. Липиды плазмы у больных хроническим гломерулонефритом. *Урол и нефрол* 1990; (1): 16-19
10. Щербакова МЮ. Нарушение липидного обмена. *Педиатрия* 2000; (4): 76-80
11. Вознесенская ТС, Кутафина ЕВ. Влияние ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели липидного обмена у детей с нефротическим синдромом. *Вопр детской диетол* 2003; 1(2): 90-93

Поступила в редакцию 05.02.2008 г.
Принята в печать 17.04.2008 г.

© О.Ф.Сибирева, Е.Ю.Хитринская, И.И.Иванчук, В.В.Калюжин, Л.И.Зибницкая, Л.М.Ткалич, Е.В.Калюжина, 2008
УДК 616.611-002-036.12:616.155.295]-02:575

*О.Ф. Сибирева¹, Е.Ю. Хитринская¹, И.И. Иванчук¹, В.В. Калюжин¹,
Л.И. Зибницкая¹, Л.М. Ткалич¹, Е.В. Калюжина¹*

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДЕТЕРМИНИРОВАННОСТЬ ПОВЫШЕНИЯ ТРОМБОГЕННОГО ПОТЕНЦИАЛА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

*O.F. Simbirtseva, E.Yu. Khitrinskaya, I.I. Ivanchuk, V.V. Kalyuzhin,
L.I. Zibnitskaya, L.M. Tkachik, E.V. Kalyuzhina*

GENETICALLY DETERMINED ELEVATION OF THROMBOGENIC POTENTIAL OF BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

¹Кафедра госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины Сибирского государственного медицинского университета, г.Томск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение у больных хроническим гломерулонефритом частоты встречаемости и клинко-патогенетического значения протромботических генотипов, имеющих среди гематогенных тромбофилий наибольшую клиническую и прогностическую значимость. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 180 больных хроническим гломерулонефритом (средний возраст 22,3±0,8 года). Наряду с полным клиническим и инструментальным обследованием, принятым в специализированной нефрологической клинике, с помощью метода полимеразной цепной реакции выполнена диагностика однонуклеотидной замены С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, точечной мутации гена фактора V свертывания крови, а также мутации G20210А в 3'-нетранслируемой области гена фактора II свертывания крови (образцы геномной ДНК получали из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции). В контрольную группу вошло 100 здоровых лиц со сходными демографическими характеристиками. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что изучаемые протромбогенные мутации встречаются у больных хроническим гломерулонефритом с большей частотой, чем среди здоровых лиц. Эти нуклеотидные замены ассоциированы с развитием у больных хроническим гломерулонефритом гиперкоагуляционного синдрома и повышением риска почечной недостаточности. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что по меньшей мере у части больных хроническим гломерулонефритом повышение тромбогенного потенциала крови генетически детерминировано.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, протромботические генотипы, распространенность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the occurrence and clinico-pathogenetic value of prothrombotic genotypes which are of the greatest clinical and prognostic value among hematogenic thrombophilias. **PATIENTS AND METHODS.** Examination was performed in 180 patients with chronic glomerulonephritis (mean age 22.3±0.8 years). In addition to complete clinical and instrumental examination used at the specialized nephrological clinic, with the help of polymerase chain reaction the diagnosis of a single nucleotide change of C677T in the gene of methylenetetrahydrofolate reductase, punctuated gene mutation of V factor of blood coagulation, and G20210A mutation in 3' nontranslated area of gene of II factor of blood coagulation (samples of genomic DNA was obtained from peripheral blood leukocytes by the method of phenol-chloroform extraction). The control group included 100 healthy subjects with similar demographic characteristics. **RESULTS.** It was found that prothrombotic mutations under study can be found in patients with chronic glomerulonephritis more often than among healthy subjects. These nucleotide changes are associated with the development of hypercoagulation syndrome and high risk of renal failure in patients with chronic glomerulonephritis. **CONCLUSION.** The results of this investigation show that at least part of the patients with chronic glomerulonephritis have genetically determined elevation of thrombogenic potential of blood.

Key words: chronic glomerulonephritis, prothrombotic genotypes, occurrence.

ВВЕДЕНИЕ

По современным представлениям, в развитии хронического гломерулонефрита (ХГН) нарушения в системе гемостаза по значимости мало уступают иммунному патологическому процессу. От ха-

рактера и выраженности локальной и системной внутрисосудистой гиперкоагуляции, тесно связанной со сдвигами состояния гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, во многом зависят активность нефрита и скорость прогрессирования нефросклероза [1-4]. Однако, несмотря на то, что ХГН традиционно рассматривают как генетически детерминированное заболевание (в пер-

Калюжин В.В. Томск, ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», тел.: (388-2) 64-66-83; E-mail: kalyuzhinvv@mail.ru

вую очередь имеют в виду иммунопатогенез), вопрос о наследственной предрасположенности к тромбообразованию у пациентов с иммунокомплексным нефритом остается открытым.

Целью настоящего исследования явилось изучение у больных хроническим гломерулонефритом частоты встречаемости и клинико-патогенетического значения протромботических генотипов, имеющих среди гематогенных тромбофилий наибольшую клиническую и прогностическую значимость.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящей работе использованы данные, полученные при обследовании 180 больных ХГН (средний возраст $22,3 \pm 0,8$ года), среди которых преобладали мужчины (62,7%). В 1-ю группу вошло 90 больных без снижения (у всех более 80 мл/мин) скорости клубочковой фильтрации (СКФ), в том числе 30 – с изолированным мочевым синдромом, 45 – с гипертонической формой гломерулонефрита и 15 – с нефротическим синдромом. У 90 пациентов (2-я группа) диагностировали консервативную стадию хронической почечной недостаточности (депрессия СКФ до 40 мл/мин). За счет дизайна исследования («случай – контроль») удалось избежать статистически значимых различий между пациентами двух групп по основным демографическим и клиническим показателям. Так, продолжительность заболевания у пациентов 1-й и 2-й групп была идентичной (медиана 5 лет).

Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей обследовано 100 здоровых лиц (контрольная группа) со сходными демографическими характеристиками.

Протоколом исследования (одобрен этическим комитетом ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава) предусматривались клинические и параклинические тесты, принятые в специализированной нефрологической клинике, которые включали методы оценки функционального состояния почек, коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, нефровизуализации, а также закрытую пункционную биопсию почек.

Материалом для изучения частоты встречаемости однонуклеотидной замены С677Т в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (МТНFR), точечной мутации гена фактора V свертывания крови, получившей название FV Leiden (лейденская мутация), а также мутации G20210A в 3'-нетранслируемой области гена фактора II (FII) свертывания крови послужили образцы геномной ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Для выявления полиморфизма гена FII и FV Leiden, а

также для генотипирования варианта С677Т в гене МТНFR использовали метод полимеразной цепной реакции, с последующим рестрикционным анализом. Продукты амплификации и рестрикции разделяли с помощью электрофореза соответственно в 2%-ном агарозном и 7%-ном полиакриламидном гелях, окрашивая бромистым этидием.

Для статистической обработки данных применяли пакет программ БИОСТАТИСТИКА 4.03. Нулевую гипотезу о равенстве долей проверяли с помощью критериев χ^2 и Z. Статистическую значимость различий между количественными переменными определяли, используя критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на количество анализируемых групп.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа показателей, характеризующих состояние коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, продемонстрировали, как и следовало ожидать, активацию механизмов гемокоагуляции и адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов у больных ХГН, особенно у пациентов с нефротической формой заболевания. При этом большая частота встречаемости протромботических генотипов у больных ХГН, чем у лиц контрольной группы, по-видимому, может быть одним из объяснений межгрупповых различий в оценке показателей гемостаза (таблица).

Как видно из представленных в таблице данных, у пациентов 2-й группы установлена более высокая, чем у здоровых, частота нуклеотидных замен в гене МТНFR, которые, как известно [5, 6], ассоциированы с нарушением распределения фолатов в эритроцитах с накоплением формильных полиглутаматов, тетраглутамата, метилированных дериватов тетрагидрофолата и развитием гипергомоцистеинемии. Важно отметить, что гетерозиготный вариант полиморфизма С677Т гена МТНFR встречался наиболее часто у больных ХГН с нефротическим синдромом (у 9 из 15 пациентов).

Синдром гиперкоагуляции у больных ХГН с полиморфизмом С677Т гена МТНFR характеризовался изменением значений каолинового времени и протромбинового отношения. В.А. Добронравов и Р.В. Голубев [7] обозначили связанную с гипергомоцистеинемией тромбофилию у диализных больных как независимый фактор риска сердечно-сосудистых осложнений.

Вероятно, гетеро- и гомозиготный варианты полиморфизма С677Т гена МТНFR у пациентов с ХГН можно рассматривать в качестве предикторов неблагоприятного исхода заболевания. Так, по данным М. Fodinger и соавт. [8], носительство му-

тантного аллеля 677Т у больных ХГН сопряжено с высоким темпом утраты функционирующих нефронов, быстрым развитием терминальной стадии почечной недостаточности, требующей заместительной терапии. С учетом того, что основным органом выделения гомоцистеина являются почки, на конечном этапе развития хронической болезни почек концентрация этой содержащей серу аминокислоты в сыворотке крови становится еще выше (порочный круг) [9].

При анализе полиморфизма гена FV у пациентов 1-й и 2-й групп установлена большая, чем в контрольной группе, частота встречаемости аллеля 1691А, носительство которого предрасполагает к развитию тромбозов, связанных с врожденной резистентностью к активированному протеину С [9]. При этом гомозигот по мутантному аллелю гена FV ни в одном случае обнаружить не удалось. Лейденская мутация у больных ХГН, у которых наблюдались прокоагулянтные сдвиги состояния системы гемостаза (количество и агрегационная функция тромбоцитов, концентрация фибриногена, протромбиновое отношение, каолиновое время), была ассоциирована с высоким риском развития почечной недостаточности (отношение шансов – 5,71; доверительный интервал – 4,59; 7,28).

Распространение аллеля 20210А, при котором наблюдается повышенное образование протромбина, у больных 1-й и 2-й группы выше, чем у лиц контрольной группы. При этом как у больных ХГН, так и у здоровых встречался лишь гетерозиготный (G/A) вариант мутации гена фактора II свертывания крови. У пациентов с нефротической формой ХГН встречаемость мутации G20210А в 3'-нетранслируемой области гена FII достигала максимального уровня (у 9 из 15 пациентов).

Характерной сопряженности морфологической формы нефрита с каким-либо изучаемым вариантом генетической предрасположенности к гиперкоагуляции выявить не удалось.

При анализе генетической предрасположенности к гиперкоагуляции важно исключить, что обнаруживаемые протромбогенные аллели находятся в неравновесном сцеплении с другими генами [10]. Выявленное распределение изучаемых генотипов и частот мутантных аллелей у пациентов 1-й и 2-й групп и у здоровых соответствовало распределению, прогнозируемому с учетом закона равновесия Харди–Вайнберга.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эпидемиология, патофизиология, клиническое и прогностическое значение генетически детерминированных гематогенных тромбофилий у больных

хронической болезнью почек в последние годы неоднократно становились предметом серьезных научных исследований. Однако результаты последних подчас противоречивы (клиническое и прогностическое значение генетической предрасположенности к гиперкоагуляции у пациентов с хронической нефропатией подтверждается далеко не всегда) [11,12] и, к сожалению, не позволяют ответить на все вопросы, которые интересуют нефрологов. Причин тому несколько.

Во-первых, материалом в большинстве исследований являлись пациенты с конечной стадией хронической болезни почек, получающие лечение хроническим программным гемодиализом или перенесшие трансплантацию почки [13–18], в то время как больным с нормальной скоростью клубочковой фильтрации внимания уделялось меньше [19]. В таких работах удалось убедительно показать связь между протромботическими генотипами и лабораторными признаками гиперкоагуляции, с одной стороны, а также риском развития венозных и артериальных тромбозов (в том числе в сосудах трансплантата и фистулы) – с другой, однако, по понятным причинам, нельзя получить оценку указанных нуклеотидных замен как предикторов развития хронической почечной недостаточности в популяции пациентов с доазотемической стадией нефрита. В настоящем исследовании сравнение частоты встречаемости Лейденской мутации в группах больных ХГН, сформированных в зависимости от функционального состояния почек, позволило определить отношение шансов того, что депрессия скорости клубочковой фильтрации разовьется в течение первых 10 лет заболевания у больных нефритом с генетическим дефектом, к таковым в группе пациентов, не имеющих замены гуанина на аденин в положении 1691. Нижняя граница доверительного интервала для отношения шан-

Полиморфизм генов в трех изученных локусах у больных 1-й, 2-й групп и здоровых лиц

Полиморфизм		Здоровые (n=100)	1-я группа (n=90)	2-я группа (n=90)
MTHFR C677T	C/C	63 (63%)	45 (50%)	39 (43%)*
	C/T	31 (31%)	39 (43%)	48 (53%)*
	T/T	6 (6%)	6 (7%)	3 (4%)
FV G1691A	G/G	94 (94%)	63 (70%)*	75 (83%)*
	G/A	6 (6%)	27 (30%)*	15 (17%)*
	A/A	–	–	–
FII G20210A	G/G	94 (94%)	69 (77%)*	75 (83%)*
	G/A	6 (6%)	21 (23%)*	15 (17%)*
	A/A	–	–	–

Примечание. Указано число обследованных с наличием изучаемого признака, в скобках – их доля (%) в выборочной совокупности. * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий со здоровыми лицами.

сов, превышающая единицу, свидетельствует о том, что вероятность развития почечной недостаточности у носителей Лейденской мутации статистически значимо выше.

Во-вторых, как правило, анализу подлежали данные о частоте встречаемости аллелей в каком-то одном локусе [11,12,20], между тем, с учетом достаточно высокой распространенности мутаций генов, определяющих состояние плазменных элементов системы гемостаза (см. таблицу), последние нередко сочетаются у одного пациента, что ассоциируется с амплификацией риска тромботических событий [21].

Наконец, следует принимать во внимание неодинаковую распространенность обозначенных выше протромботических генотипов, имеющих этнические и географические особенности, затрудняющих прямое сравнение данных о клиническом и прогностическом значении генетической предрасположенности к гиперкоагуляции у жителей разных регионов [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мутации в генах (C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы, G1691A в гене фактора V свертывания крови и G20210A в гене фактора II свертывания крови), связанных с состоянием коагуляционного потенциала крови, встречаются у больных хроническим гломерулонефритом с большей частотой, чем среди здоровых лиц.

Носительство мутаций генов факторов II и V свертывания крови, а также метилентетрагидрофолатредуктазы сопряжено с развитием у больных хроническим гломерулонефритом гиперкоагуляционного синдрома и повышением риска почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареева ИЕ, Мухин НА. Механизмы прогрессирования нефрита. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология: руководство для врачей*. Том. 2. Медицина, М., 2000; 20-28
2. Рябов СИ. *Нефрология: руководство для врачей*. СпецЛит, СПб., 2000; 672
3. Шулутоко БИ. *Нефрология 2002. Современное состояние проблемы*. Ренкор, СПб., 2002; 780
4. Глессок РД, Бреннер БМ. Иммунопатогенетические механизмы повреждения почек. В: Браунвальд Е, Иссельбахер КДж, Петерсдорф РГ, ред. *Внутренние болезни*. Книга. 6. Медицина, М., 1995; 282-289
5. Спиридонова МГ, Степанов ВА, Пузырев ВП. О роли полиморфных вариантов гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Клин мед* 2001; (2): 10-16
6. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y et al. The Frequent 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism

is associated with a common haplotype in whites, japanese, and africans. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 758-762

7. Добронравов ВА, Голубев ПВ. Гипергомоцистеинемия – фактор риска сердечно-сосудистых поражений у диализных больных и в общей популяции. *Нефрология* 2004; (2): 44-49
8. Fodinger M, Mannhalter C, Wolf G et al. Mutation (677 C to T) in the methylenetetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 517-523
9. Момот АП. *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики*. Форма Т, СПб., 2006; 208
10. Насонов ЕЛ. *Антифосфолипидный синдром*. Литтерра, М., 2004; 440
11. Irish A. The factor V Leiden mutation and risk of renal vein thrombosis in patients with nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1680-1683
12. Aucella F, Margaglione M, Grandone E et al. On behalf of The Genetic Polymorphisms in Dialysis Study Group. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation does not influence cardiovascular risk in the dialysis population: results of a multicentre prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 20 (2): 382-386
13. Haviv YS, Shpichinetsky V, Goldschmidt N et al. The common mutations C677T and A1298C in the human methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 120-126
14. Morimoto K, Haneda T, Okamoto K et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism, hyperhomocysteinemia, and cardiovascular diseases in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 2002; 90: 43-50
15. Quintana LF, Cofan F, Reverte JC et al. Renal cortical necrosis after kidney transplantation associated with the prothrombin 20210A mutation. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (5): 1455-1456
16. Irish A. Hypercoagulability in renal transplant recipients. Identifying patients at risk of renal allograft thrombosis and evaluating strategies for prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 139-149
17. Heidenreich S, Junker R, Wolters H et al. Outcome of kidney transplantation in patients with inherited thrombophilia: data of a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 234-239
18. Heidenreich S, Junker R, Wolters H. Outcome of kidney transplantation in patients with inherited thrombophilia: data of a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (1): 234-239
19. Zychma MJ, Gumprecht J, Grzeszczak W, Zukowska-Szczzechowska E. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, plasma homocysteine and folate in end-stage renal disease dialysis and non-dialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 235-239
20. Winkelmayr WC, Kramar R, Sunder-Plassmann G, Fudinger M. Effects of single-nucleotide polymorphisms in MTHFR and MTRR on mortality and allograft loss in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2005; 68: 2857-2862
21. Kim RJ, Becker RC. Association between factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations and events of the arterial circulatory system: a meta-analysis of published studies. *Am Heart J* 2003; 146: 948-957
22. Kabukcu S. The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of denizli. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2007; 13 (2): 166-171

Поступила в редакцию 12.02.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© А.Ж.Карабаева, А.М.Есаян, И.Г.Каюков, 2008
УДК 577.175.532+616-005.1-08+611.018.74]-08

А.Ж. Карабаева¹, А.М. Есаян¹, И.Г. Каюков¹

КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬДОСТЕРОНА, СОСТОЯНИЕ ГЕМОСТАЗА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ И ВЛИЯНИЕ НА НИХ ТЕРАПИИ СПИРОНОЛАКТОНОМ

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

CONCENTRATION OF ALDOSTERONE, STATE OF HEMOSTASIS AND ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS ON PROGRAMMED HEMODIALYSIS AND EFFECTS OF EXPOSURE TO THERAPY WITH SPIRONOLACTONE

¹ Кафедра нефрологии и диализа факультета последипломного обучения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить уровень концентрации альдостерона плазмы, состояние системы гемостаза и функции эндотелия у больных с хронической болезнью почек (ХБП) V стадии на программном гемодиализе и оценить влияние на них терапии спиронолактоном. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** 83 пациента с ХБП V стадии на программном гемодиализе. У обследованных определяли концентрацию альдостерона плазмы (КАП), оценивали функциональное состояние эндотелия с помощью биохимических маркеров – ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1), тканевого активатора плазминогена (t-PA), эндотелина-1, состояние тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза оценивали по морфофункциональной активации и агрегации тромбоцитов, концентрации фибриногена по Клауссу, активности антитромбина-III (AT-III), уровня D-димера методом латексной агглютинации до и после 6-месячного курса терапии спиронолактоном. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех больных исходно имелось значительное повышение уровня альдостерона крови – $478 \pm 99,96$ пг/мл (норма – до $160,0 \pm 29,23$ пг/мл). На фоне терапии спиронолактоном отмечено достоверное снижение уровня альдостерона до $346,45 \pm 58,1$ пг/мл ($p=0,009$), достоверное снижение активности маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 с $0,63 \pm 0,09$ fmol/ml до $0,23 \pm 0,03$ ($p=0,002$), PAI-1 с $5,69 \pm 0,24$ до $3,06 \pm 0,25$ U/ml ($p<0,001$); повышение уровня t-PA с $5,03 \pm 0,3$ до $5,64 \pm 0,3$. Исследование системы гемостаза выявило активацию тромбоцитарного звена: повышение суммы активных форм тромбоцитов и увеличение числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, за счет образования внутрисосудистых агрегатов малого размера ($p<0,05$), повышение концентрации фибриногена ($p<0,05$) по сравнению с группой здоровых лиц, значения AT-III находились на нижней границе референтных величин, 30% больных имели повышенный уровень D-димера. Достоверных изменений в показателях гемостаза после лечения спиронолактоном не выявлено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Терапия спиронолактоном у больных на программном гемодиализе приводит к улучшению состояния эндотелиальной функции. При этом сохраняется дисбаланс в системе гемостаза, характеризующийся активацией тромбоцитов, напряжением в системе AT-III, повышением уровня D-димера, что может повышать риск развития сосудистых катастроф у больных с хронической болезнью почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хронический гемодиализ, альдостерон, фибринолитическая система, система гемостаза, эндотелиальная дисфункция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the level of the concentration of plasma aldosterone, the state of the hemostasis system and function of endothelium in patients with the V stage chronic kidney disease (CKD) on programmed hemodialysis and to estimate the effects of spironolactone therapy on them. **PATIENTS AND METHODS.** In the investigated 83 patients with V stage CKD on programmed hemodialysis the following indicators were studied: determination of the concentration of plasma aldosterone (CPA), assessment of the functional state of the endothelium using biochemical markers – plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), endothelin-1, state of thrombocytic and coagulation link of hemostasis were estimated by morphofunctional activation and aggregation of thrombocytes, concentration of fibrinogen after Clauss, activity of antithrombin-III (AT-III), D-dimer level by the method of latex agglutination before and after 6-month course of therapy with spironolactone. **RESULTS.** All the patients initially had considerably elevated level of blood aldosterone – 478 ± 99.96 pg/ml (normal – up to 160.0 ± 29.23 PG/MK0 pg/ml). Against the background of spironolactone therapy there was a reliably decreased level of aldosterone up to 346.45 ± 58.1 pg/ml ($p=0.009$), reliably decreased activity of the endothelial dysfunction markers: endothelin-1 from 0.63 ± 0.09 fmol/ml to 0.23 ± 0.03 ($p=0.002$), PAI-1 from 5.69 ± 0.24 up to 3.06 ± 0.25 U/ml ($p<0.001$); elevation of the level of t-PA from 5.03 ± 0.3 up to 5.64 ± 0.3 . The investigation of the hemostasis system revealed activation of the thrombocytic link: increased sum of active forms of thrombocytes and greater number of thrombocytes involved in aggregates at the expense of the formation of intravascular aggregates of small size ($p<0.05$), increased concentration of fibrinogen ($p<0.05$) as compared with the group of healthy subjects, the value of AT-iii was at the low border of the reference values, 30% of patients had higher level of D-dimer. No reliable changes in the indices of hemostasis after treatment with spironolactone were found. **CONCLUSION.** Spironolactone therapy in patients on programmed hemodialysis results in the better state of the endothelium function. The disbalance in the system of hemostasis remains the same, and is characterized by activation of thrombocytes, tension in the system AT-III, elevation of the D-dimer level, that might increase risk of the development of vascular catastrophies in patients with chronic kidney disease.

Key words: chronic kidney disease, chronic hemodialysis, aldosterone, fibrinolytic system, hemostasis system, endothelial dysfunction.

Каюков И.Г. 197022, Санкт-Петербург, Россия, тел.: (812)-346-39-26, факс: (812)-234-91-91; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

ВВЕДЕНИЕ

Терминальная стадия хронической почечной недостаточности характеризуется высоким риском развития кардиоваскулярной патологии, что значительно сокращает продолжительность жизни пациентов на почечной заместительной терапии [1]. В исследованиях, выполненных на пациентах с умеренной почечной дисфункцией, убедительно доказано, что падение скорости клубочковой фильтрации ассоциируется с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью [2, 3]. Снижение почечной функции характеризуется закономерной гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая играет особую роль в регуляции сосудистого тонуса и пролиферативной активности клеток меди. Этот эффект реализуется через синтез главного эффектора данной системы, мощного вазоконстриктора ангиотензина II (А II) и альдостерона. Как известно, в образовании А II ключевую роль играет ангиотензинпревращающий фермент, присутствующий в эндотелиальных клетках, что обеспечивает его образование на поверхности эндотелия. Исследованиями последнего десятилетия доказана не менее важная роль в развитии эндотелиальной дисфункции альдостерона [4]. Этот эффект достигается воздействием данного стероидного гормона на систему ингибиторов и активаторов плазминогена, синтезируемых сосудистым эндотелием. Поэтому гиперпродукция А II и альдостерона приводит к состоянию активации эндотелия, трансформирующейся в дальнейшем в дисфункцию эндотелия (ДЭ), непременным условием развития которой является гиперактивация РААС.

В многочисленных исследованиях показано, что ДЭ сопровождалась повышением уровня PAI-1, фактора Виллебранда, клеточных молекул адгезии, изменением эндотелийзависимой вазодилатации сосудов предплечья в ответ на стимуляцию ацетилхолином, наличием сужений артерий сетчатки [5–7].

Важным аспектом является участие эндотелия в гемостазиологических реакциях. С одной стороны, в клетках эндотелия синтезируются такие факторы гемостаза, как t-PA, PAI-1, тканевой фактор, тромбомодулин, рецепторы плазмина, активаторов плазминогена [8], с другой – эндотелий предоставляет свою поверхность для многих процессов.

Гиперактивация РААС влечет за собой закономерную гиперпродукцию минералкортикоидного гормона альдостерона. В настоящее время альдостерон рассматривается (как в совокупности с А II, так и самостоятельно) в качестве основного

фактора, определяющего повреждение почек и сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП [9–11]. Свое действие альдостерон оказывает через стимуляцию специфических минералкортикоидных рецепторов (МР). Исследованиями последнего десятилетия идентифицированы, помимо классических эпителиальных, и неэпителиальные МР, рецепторы, локализованные в миокарде, сосудах, центральной нервной системе [12]. Именно с воздействием на эти неэпителиальные МР связано воздействие альдостерона на патологию сердечно-сосудистой системы. С целью коррекции указанных нарушений пациентам с ХБП к стандартной терапии добавляют блокатор альдостероновых рецепторов спиронолактон. Как показано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RALES Mortality Trial [13], обнаружена значительно более низкая смертность в группе больных, леченных спиронолактоном, по сравнению с контрольной группой. Проведены также исследования, изучающие применение спиронолактона у пациентов на хроническом гемодиализе, согласно которым у пациентов с олигоанурией допустимо применение малых доз спиронолактона без риска получения значимой гиперкалиемии [14, 15]. Вместе с тем нельзя не отметить, что исследования эти немногочисленны и выполнены на небольшом числе пациентов, остаются неуточненными механизмы влияния альдостерона на течение ХБП и ее осложнений у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих лечение программным гемодиализом. В связи с этим целью нашего исследования явилась оценка влияния терапии спиронолактоном на КАП, состояние гемостаза и функцию эндотелия у больных с ХБП V стадии на программном гемодиализе (ГД).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 83 пациента с ХБП V стадии (анурия), получающих лечение ГД. Средняя длительность терапии гемодиализом составила $7,8 \pm 0,5$ лет. Из 83 пациентов у 67 (80,7%) течение основного заболевания осложнилось развитием артериальной гипертензии. При этом средняя длительность гипертензии составила $13,3 \pm 1$ лет. У обследованных пациентов определялись концентрация альдостерона плазмы (КАП, иммуноферментный анализ), уровень PAI-1 (метод хромогенных субстратов), t-PA и эндотелина-1 (иммуноферментный анализ), оценка морфофункциональной активности и агрегации тромбоцитов при микроскопии фиксированных глютаральдегидом тромбоцитов, концентрации фибриногена по Клауссу, активности АТ-III (метод хромогенных субстратов), уровня D-

Показатели КАП, PAI-1, t-PA, эндотелина-1 и активности тромбоцитов у пациентов до и после лечения спиронолактоном, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Норма	До терапии спиронолактоном	После 6 мес. терапии спиронолактоном	(p)
КАП, pg/ml	160	478,0 ± 99,96	346,45 ± 58,1	p < 0,001
PAI-1, U/ml	3,5	5,69 ± 0,24	3,06 ± 0,25	p < 0,001
t-PA, ng/ml	1-12	5,03 ± 0,3	5,64 ± 0,3	p < 0,01
Эндотелин-1, fmol/ml	0,26 ± 0,05	0,63 ± 0,09	0,23 ± 0,03	p < 0,01
Сумма активных форм тромбоцитов	7,9-17,7	22,1 ± 3,99	20,5 ± 4,25	p > 0,05
Число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты	6,1-7,4	9,6 ± 2,99	8,7 ± 3,47	p > 0,05
Концентрация фибриногена, г/л	1,8-3,5	4,3 ± 0,59	3,9 ± 0,6	p > 0,05
АТ-III, %	75-125	87,1 ± 7,55	84,2 ± 8,1	p > 0,05

димера (метод латексной агглютинации) до и после 6-месячного курса терапии спиронолактоном в дозе 25 мг/сут на фоне терапии ингибиторами АПФ, диуретиками, β-блокаторами. Забор венозной крови для измерения указанных показателей производился утром до сеанса гемодиализа. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Различия признавали достоверными при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительная оценка указанных параметров представлена в таблице, из данных которой следует, что у всех больных исходно имелось значительное повышение КАП до 478±99,96 pg/ml, PAI-1 до 5,69±0,24 U/ml, эндотелина-1 до 0,63±0,09 fmol/ml, значения t-PA были в пределах нормы (5,03±0,3 ng/ml). При исследовании системы гемостаза выявлена активация тромбоцитарного звена: повышение суммы активных форм тромбоцитов и увеличение числа тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, за счет образования внутрисосудистых агрегатов малого размера (p<0,05) по сравнению с группой здоровых лиц, повышение концентрации

фибриногена (p<0,05), значения АТ-III находились на нижней границе референтных величин, 30% больных имели повышенный уровень D-димера. На фоне терапии спиронолактоном отмечено достоверное снижение КАП до 346,45±58,1 pg/ml (p<0,001), достоверное снижение активности маркеров эндотелиальной дисфункции: эндотелина-1 до 0,23±0,03 fmol/ml (p=0,002), PAI-1 до 3,06±0,25 U/ml (p<0,001); повышение уровня t-PA до 5,64±0,3 ng/ml. Достоверных изменений в показателях гемостаза после лечения спиронолактоном не выявлено. Корреляционный анализ позволил выявить достоверную отрицательную взаимосвязь КАП с возрастом пациентов (r = -0,31, p = 0,006) и достоверную взаимосвязь между уровнем PAI-1 и длительностью АГ (r = 0,28, p = 0,024).

При обработке результатов исследования с помощью применения коэффициента ранговой корреляции Спирмена нам удалось проследить отрицательную зависимость концентрации между КАП и t-PA (рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования мы получили данные о том, что у пациентов с V стадией ХБП значительно повышена КАП и показатели эндотелийзависимого звена гемостаза (PAI-1, эндотелина-1), при этом концентрация t-PA находится в пределах нормальных величин. Исследованием системы гемостаза у больных выявлена активация тромбоцитарного звена: достоверно повышена сумма активных форм тромбоцитов и увеличено число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, за счет образования внутрисосудистых агрегатов малого размера и повышена концентрация фибриногена, значения АТ-III находились на нижней границе референтных величин, 30% больных имели повышенный уровень D-димера. Это согласуется с представлениями о существенной роли РААС и дисфункции эндотелия в прогрессировании повреждений почек. Патогенетическая роль альдостерона в развитии почечных и кардиальных повреждений установлена в

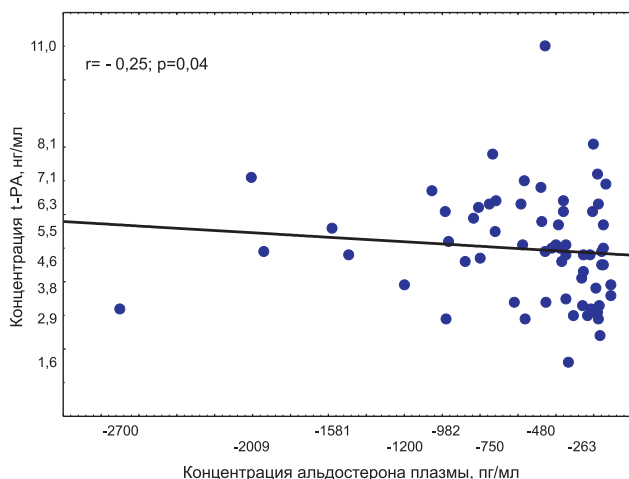


Рисунок. Взаимосвязь между КАП и концентрацией t-PA у больных с ХБП V стадии.

многочисленных экспериментальных клинических исследованиях [9, 11, 16, 17]. Показано, что адреналэктомия замедляет прогрессирование нефропатии у крыс с частичным удалением почечной ткани, несмотря на адекватную заместительную терапию глюкокортикоидами, а введение альдостерона и соли как интактным крысам [18], так и животным с односторонней нефрэктомией [19, 20], способствовало развитию гипертензии, протеинурии, гломерулярных и тубулоинтерстициальных повреждений в виде фиброза и аккумуляции коллагена в интерстиции [21]. Кроме того, введение экзогенного альдостерона препятствовало реализации ренопротекторного эффекта блокады А II у спонтанно гипертензивных крыс с частичной аблацией почечной паренхимы [22] и у крыс линии SHRSP [23]. Как полагают в настоящее время, альдостерон проявляет прямое воздействие на гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты, индуцируя фиброз и гипертрофию этих тканей. Более того, данный стероидный гормон участвует в процессе фиброгенеза за счет прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле сосудистых фибробластов [9].

Следующим важным механизмом, с помощью которого альдостерон вызывает повреждение органов-мишеней, включая миокард и почки, может быть его воздействие на систему активаторов плазминогена. Этот эффект РААС является одним из основных путей защиты от развития интраваскулярного тромбоза и играет важную роль в ремоделировании сосудов и тканей. Внутрисосудистый баланс в фибринолитической звене системы гемостаза в значительной мере определяется конкурирующим воздействием активаторов плазминогена и его ингибиторов, наиболее важными из которых являются PAI-1 и t-PA. Активаторы и ингибиторы плазминогена локально синтезируются в сосудистом эндотелии. Гиперпродукция альдостерона ведет к усилению экспрессии PAI-1, это содействует подавлению системы фибринолиза и развитию повреждений микроциркуляторного русла [10, 24, 25], что в конечном итоге способствует альтерации и фиброзированию тканей.

Одним из потенциальных патогенетических механизмов повреждения миокарда и сосудов является развитие дисфункции эндотелия. Альдостерон, увеличивая экспрессию PAI-1 в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов, способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции [26, 27].

Результаты нашего исследования выявили достоверное снижение КАП, PAI-1, эндотелина-1 и достоверное повышение уровня t-PA после приема

спиронолактона. При этом достоверных изменений в показателях тромбоцитарного звена гемостаза после лечения спиронолактоном не выявлено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований подтверждают, что альдостерон является независимым фактором развития и прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП. Дисфункции эндотелия, нарушения в фибринолитической системе и системе гемостаза способствуют повышенному риску развития сосудистых катастроф у пациентов с ХБП, однако уточнение их роли в этих процессах требует дальнейшего изучения. Терапия спиронолактоном, блокируя неблагоприятные эффекты альдостерона, приводит к улучшению функционального состояния эндотелия и показателей фибринолитической системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Collins AJ, Schuling L, Ma JZ, Herzog CH. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S26–S29
2. Schillaci G, Reboli G, Verdecchia P. High-normal serum creatinine concentration is a predictor of cardiovascular risk in essential hypertension. *Arch Intern Med* 2001; 161: 886–891
3. Garg AX, Clark FC, Haynes RB, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486–1494
4. Weyer C, Yudkin JS, Stehouwer CD et al. Humoral markers of inflammation and endothelial dysfunction in relation to adiposity and in vivo insulin action in Pima Indians. *Atherosclerosis* 2002; 161: 233–242
5. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM. Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 2002; 51: 1131–1137
6. Meigs JB, Hu FB, Rifai N, Manson JE. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2004; 291: 1978–1986
7. Rossi R, Cioni E, Nuzzo A et al. Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmenopausal women. *Diabetes Care* 2005; 28: 702–707
8. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149–1160
9. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal dysfunction: evolving perspectives. *Intern Med* 2001 Jul; 40(7): 573–583
10. Epstein M. Aldosterone receptor blockade and the role of eplerenone: evolving perspectives. *Nephrol Dial Transpl* 2003; 18(10): 1984–1992
11. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689–1697
12. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005; 46: 1227–1246
13. 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
14. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis H. 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

15. Saudan P, Mach F, Perneger Th et al. Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2359–2363

16. 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

17. Norris K, Vaughn C. The role of rennin-angiotensin-aldosterone system in chronic kidney disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1 (1): 51–63

18. Nishiyama A, Yao L, Nagai Y, Miyata K, Yoshizumi M, Kagami S et al. Possible contributions of reactive oxygen species and mitogen-activated protein kinase to renal injury in aldosterone/salt-induced hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43: 841–848

19. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003; 63: 1791–1800

20. Peng H, Carretero OA, Raij L, Yang F, Kapke A, Rhaleb NE. Antifibrotic effects of N-acetyl-seryl-aspartyl-Lysyl-proline on the heart and kidney in aldosterone-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2001; 37: 794–800

21. Nishiyama A, Abe Y. Molecular mechanisms and

therapeutic strategies of chronic renal injury: renoprotective effects of aldosterone blockade. *J Pharmacol Sci* 2006; 1: 9–16

22. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996; 98: 1063–1068

23. Rocha R, Chander PN, Khanna K, Zuckerman A, Stier CT Jr. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 451–458

24. Brown NJ, Kim K-S, Chen Y-Q et al. Synergistic Effect of Adrenal Steroids and Angiotensin II on Plasminogen Activator Inhibitor-1 Production1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(1): 336–344

25. Connell JMC, Davies E. The new biology of aldosterone. *Journal of Endocrinology* 2005; 186: 1–20

26. Cases A, Bragulat E, Serradell M et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure. *Nephrologia* 2003; 23(4): 42–51

27. Landray MJ, Wheeler DC et al. Inflammation, Endothelial dysfunction and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) Study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (2): 244–253

Поступила в редакцию 10.03.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© И.С.Шорманов, С.В.Шорманов, 2008
УДК 616.61:616-003.215]-092.4

И.С. Шорманов¹, С.В. Шорманов²

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАССТРОЙСТВА ФУНКЦИИ ПОЧКИ ПРИ НАРУШЕНИИ ПРИТОКА КРОВИ К ЭТОМУ ОРГАНУ*

I.S. Shormanov, S.V. Shormanov

MORPHOLOGICAL GROUNDS OF IMPAIRMENT OF THE KIDNEY FUNCTION DUE TO DISTURBED INFLOW TO THIS ORGAN

¹ Кафедра урологии с курсом нефрологии и ² кафедра патологической анатомии Ярославской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось установление структурных основ нарушения функции почек в условиях затрудненного притока крови к этим органам. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Моделирование хронической ишемии почек осуществляли путем нарастающего сужения аорты у 30 щенков. Животных наблюдали в сроки от 6 месяцев до 2-х лет. У них определяли уровень притока крови к почкам и ее давление, а сами эти органы подвергали гистологическому, стереометрическому и морфометрическому исследованию. В качестве контроля использовали материал от 10 собак соответствующего возраста. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что сужение аорты, в связи с уменьшением притока крови к почкам, с течением времени приводит к возникновению комплекса адаптационных и патологических изменений в их сосудистой системе. Первые выражаются в понижении тонуса и атрофии циркулярной мускулатуры ренальных артерий с приведением уровня развития их стенок в соответствие с функциональной нагрузкой, а также перестройке части из них по замыкающему типу, вторые – в развитии склероза и гиалиноза ренальных сосудов. Последнее сопровождается расстройством гемокрикуляции в кровеносном бассейне почек и вторичными изменениями гломерул и несосудистых структур данных органов. Почечные клубочки подвергаются склерозу, а ренальная паренхима, представленная системой канальцев, дистрофическим и атрофическим изменениям. На ее месте разрастается строма. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Весь этот комплекс морфологических изменений является предпосылкой для нарушения функции почек, что и наблюдается в клинике у больных со стенозирующим атеросклерозом почечных артерий.

Ключевые слова: почки, сужение аорты, морфологическая перестройка, нарушение функции.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to establish structural bases of the impairment of the kidney functions under conditions of difficult blood flow to these organs. **MATERIAL AND METHODS.** Modelling of chronic renal ischemia was made by growing constriction of the aorta in 30 puppies. The animals were observed during the period from 6 months to 2 years. The level of blood inflow to the kidneys and blood pressure were measured, and the organs were investigated histologically, stereometrically and morphometrically. In the group of control there were 10 dogs of the corresponding age. **RESULTS.** It was found that constriction of the aorta due to less inflow of blood to the kidneys during certain time resulted in the development of a complex of adaptational and pathological alterations in their vascular system. The first ones appear as lower tone and atrophy of circulatory muscles of the renal arteries bringing the level of the development of the walls to conformity with the functional load, as well as transformation of some of them by the closing type, and the others - to the development of sclerosis and hyalinosis of the renal vessels. The latter is accompanied by disorders of hemocirculation in the blood basin of the kidneys and secondary alterations of glomerules and non-vascular structures of these organs. Renal glomerules were subject to sclerosis, while the renal parenchyma consisting of a system of tubules, to dystrophic and atrophic alterations. On its place there grows the stroma. **CONCLUSION.** All this complex of morphological alterations is a precondition for disturbances of kidney functions, that can be observed in the clinic in patients with stenosing atherosclerosis of renal arteries.

Key words: kidneys, constriction of the aorta, morphological transformation, impaired functions.

ВВЕДЕНИЕ

Поддержание оптимального гемодинамического режима в ренальном сосудистом русле является важнейшей предпосылкой нормального функци-

онирования почек [1, 2]. Вместе с тем, у лиц с атеросклеротическим поражением почечных артерий и их основных ветвей возникает нарушение притока артериальной крови к этим органам [3-6]. Изучить особенности реакции различных структур почек на ишемию на человеческом материале довольно сложно. Это связано с трудностью отграничить соответствующие изменения от таковых, обусловленных старческой инволюцией, мочевым стазом, пиелонефритом, сахарным диабетом, гипертонией и другими процессами и болезнями

Шорманов И.С. Ярославль, Ярославская государственная медицинская академия, кафедра урологии с курсом нефрологии, тел. 8-4852-21-06-43; 8-4852-55-07-06; E-mail: S_V_Shormanov@rambler.ru

* От редакции. Работа одобрена Этическим Комитетом Ярославской государственной медицинской академии, как выполненная в полном соответствии с Хельсинской декларацией и «Правилами работ с использованием экспериментальных животных».

[5,7,8]. В то же время подобное исследование вполне осуществимо в условиях эксперимента с использованием широкого круга морфометрических методик.

Целью работы является установление характера перестройки различных тканевых компонентов и выявление структурных основ расстройства деятельности почек при затруднении притока крови к этим органам.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Хроническую ишемию почек моделировали по разработанной методике на 30 щенках собак путем сужения их аорты; по мере роста животных степень стенозирования сосуда достигала 75-80% [9]. В ходе эксперимента посредством электромагнитного флоуметра у них измеряли объемный кровоток в нисходящей аорте; манометрическим способом регистрировали давление крови, поступающей к почкам. Животных наблюдали в сроки 6–12 (18), 12–18 (10) и 18–24 (2) месяца и выводили из опыта кровопусканием под кетамин-эфирным наркозом. Из различных отделов их почек вырезали кусочки, фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван Гизон, Массону и Харту, а также импрегнировали серебром по Гомори. В качестве контроля использовали 10 собак соответствующего возраста. Стереометрическое исследование проводили методом точечного счета [10]. При этом устанавливали удельную площадь почечных артерий, вен, клубочков, канальцев и ренальной стромы. Морфометрию сосудов осуществляли в соответствии с принятыми правилами проведения этого процесса с использованием винтового окулярного микрометра типа МОВ-1-15* [11]. Измерению подвергали наружный (D) и внутренний (d) диаметр междольковых (МДЛА), дуговых (ДА) и междольковых (МДА) артерий, а также приносящих (ПАР) и выносящих (ВАР) артериол гломерул. Толщину стенки сосудов (m) и площадь их поперечного сечения (S) рассчитывали по формулам: $m = (D-d)/2$ и $S = \pi m(D-m)$ [12]. Одновременно фиксировали в процентах количество артерий различного уровня ветвления, имеющих в интима косо и продольно ориентированные гладкомышечные клетки (ГМК). Толщину стенки почечных вен определяли как частное от деления результатов двух измерений: в наиболее тонком и толстом участках. Наряду с отмеченным выше, подсчитывали количество клубочков в средней зоне коркового слоя, для чего использовали поле зрения малого увеличения микроскопа. Кроме того, измеряли диаметр клубочков и коли-

чество клеток на их поперечном срезе. Цифровой материал обрабатывали методом вариационной статистики с определением достоверности полученных данных посредством критерия t Стьюдента. Различия считали значимыми, если ошибка не превышала 5% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сужение аорты у подопытных животных приводило к сокращению объемного кровотока в нисходящей части этого сосуда с 640 ± 85 мл/мин до 211 ± 39 мл/мин ($p < 0,001$), т.е. в среднем в 3 раза. Давление крови, поступающей к почкам, падало в 1,7 раза – с 85 ± 10 мм рт. ст. до 50 ± 10 мм рт. ст. ($p < 0,05$).

Гистологическое исследование показали, что сокращение притока крови к почкам с течением времени приводит к выраженным изменениям сосудистого русла этих органов. Так, стенки ренальных артерий и артериол становятся тоньше (рис. 1,а), а их внутренняя эластическая мембрана утрачивает нормальную складчатость, утолщается (рис. 1,а) или подвергается очаговому расщеплению на ряд тонких фукселинофильных волокон, что является отражением понижения тонуса сосудов. В устьях боковых ветвей многих артерий формируются мышечно-эластические сфинктеры (рис. 1,б). Нередко в артериальном отделе почечного бассейна выявляются сосуды, содержащие во внутренней оболочке пучки и пласты косо и продольно ориентированных ГМК, оплетенных густой сетью эластических и ретикулиновых фибрилл. Часть мелких ренальных артерий и артериол подвергается склерозу и гиалинозу (рис. 1,г). Склеротические изменения в поздние сроки эксперимента выявляются и в мышечно-эластических сфинктерах, а также пучках интимальной мускулатуры. Стенки вен почек представляются утолщенными и склерозированными, а некоторые находятся в состоянии гиалиноза. Большая часть клубочков характеризуется снижением кровенаполнения капиллярных петель. Среди них встречаются спавшиеся (рис. 1,в), склерозированные и гиалинизированные гломерулы (рис. 1,г). Структурные изменения обнаруживаются не только в кровеносных сосудах почек, но также в канальцевом аппарате и межуточной ткани этих органов. В частности, в эпителии канальцев нефронов появляются зерна белка и вакуоли; некоторые эпителиоциты подвергаются некрозу. В строме почек обращает на себя внимание гиперплазия и утолщение аргирофильных и коллагеновых волокон.

Стерео- и морфометрическое исследование собственного материала позволило дать количе-

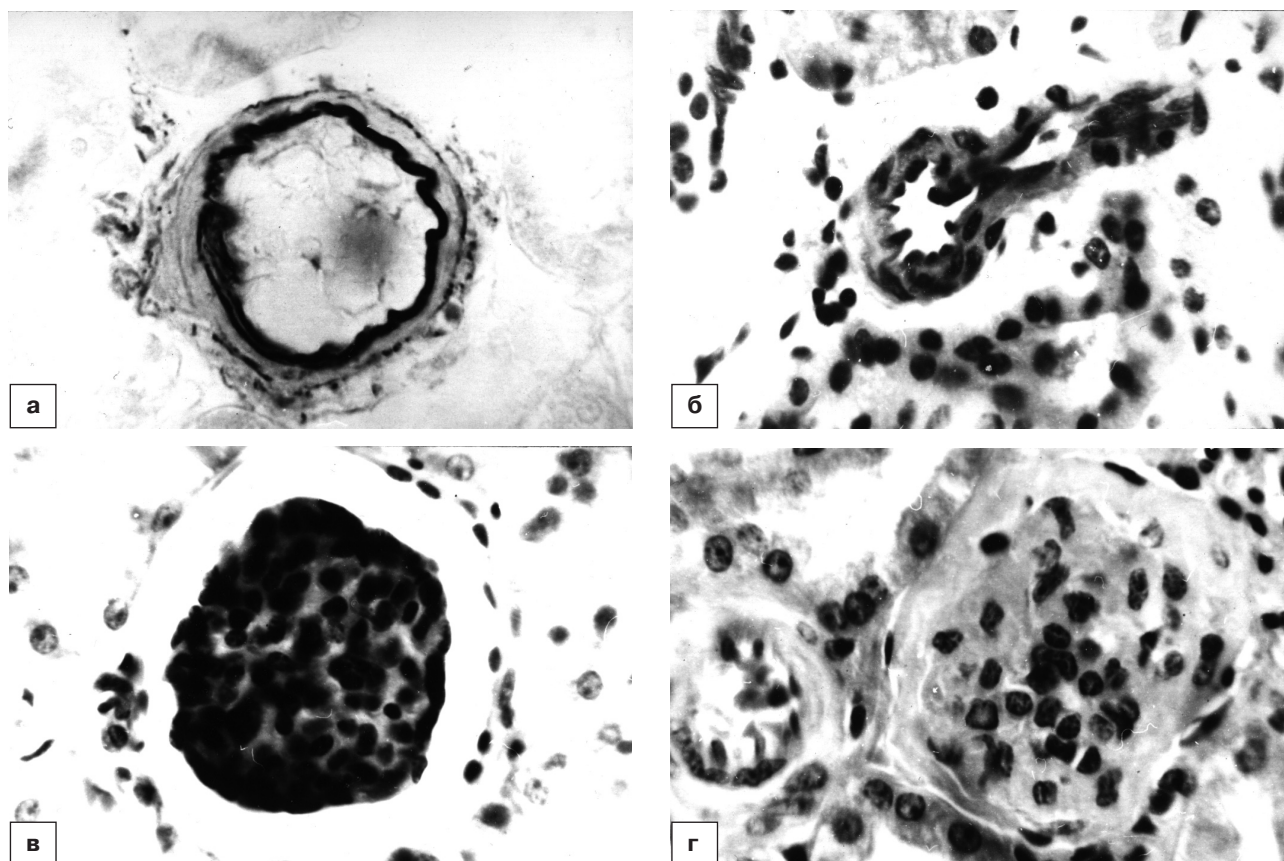


Рис. 1. Состояние ренальных артерий и клубочков в условиях нарушения притока крови к почкам. а – понижение тонуса артерии с истончением стенки, нарушением складчатости и утолщением внутренней эластической мембраны. Срок наблюдения 12 месяцев. $\times 160$; б – мышечно-эластический сфинктер в устье боковой ветви артерии. Срок наблюдения 10 месяцев. $\times 200$; в – ишемия и коллапс почечного клубочка. Срок наблюдения 12 месяцев. $\times 160$; г – склероз и гиалиноз почечного клубочка и его артериолы. Срок наблюдения 2 года. $\times 200$. а – окраска по Харту; б, в, г – окраска гематоксилином и эозином.

ственную оценку состоянию сосудистой системы, паренхимы и интерстиция почек в условиях длительной ишемии их ткани.

Оказалось, что удельная площадь ренальных артерий и клубочков (рис.2) снижается в 1,6 раза,

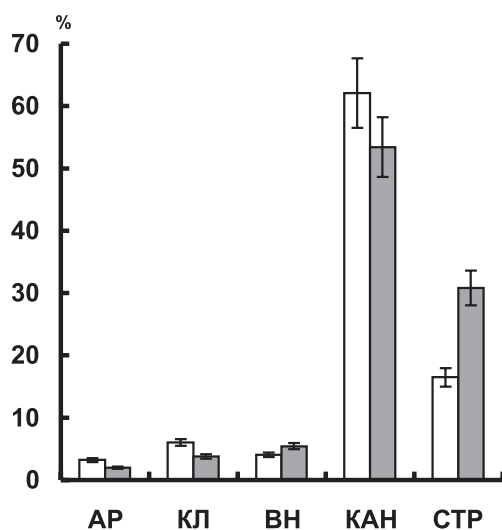


Рис. 2. Удельная площадь различных тканевых компонентов почек в контроле и при нарушении притока крови. АР – артерии, КЛ – клубочки, ВН – вены, КАН – канальцы, СТР – строма. Светлые столбики – контроль, темные – нарушение притока крови.

а вен – увеличивается в 1,4 раза. Площадь почечных канальцев сокращается в 1,2 раза, а стромы, напротив, в 1,9 раза возрастает (рис.2). Приведенные цифры указывают на атрофию паренхимы почек и их гломерулярного аппарата, а также на разрастание межуточной ткани. В то же время они свидетельствуют о разнонаправленных изменениях площади артериального и венозного звена ренального кровеносного бассейна.

Морфометрия позволила выявить ряд количественных изменений со стороны различных звеньев ренального кровеносного русла (табл.1). В частности, толщина стенки МДЛА уменьшается в 1,4 раза, ДА – в 1,2 раза, МДА – в 1,6 раза, а ПАР и ВАР – соответственно в 1,2 и 1,3 раза. Это сочетается со снижением площади поперечного сечения данных сосудов. Так, на уровне МДЛА она падает в 1,9 раза, в ДА и МДА в 1,2 и 1,8 раза, а в ПАР и ВАР в 1,2 и 1,3 раза. Среди артерий почечного бассейна увеличивается число сосудов, имеющих в интима пучки косопродольной гладкой мускулатуры (табл.2). На уровне ДА количество их возрастает в 4,3 раза, а на уровне МДА – в 6,8 раза; кроме того, они появляются в интима 9,5% ПАР, где в контрольном материале не встречаются.

Толщина (в мкм) и площадь поперечного сечения стенки (в мкм²) ренальных артерий в контроле и при нарушении притока крови к почкам ($\bar{X} \pm m$)

Характер серии	Толщина стенки сосудов				
	МДЛА	ДА	МДА	ПАР	ВАР
Контроль	34,1±0,8	18,1±0,3	12,2±0,3	6,3±0,1	5,2±0,2
Опыт	24,2±1,8	15,8±0,4	7,7±0,2	5,1±0,1	4,1±0,1
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	Площадь сечения стенки сосудов				
	МДЛА	ДА	МДА	ПАР	ВАР
Контроль	27150±570	5600±170	2000±60	533±10	306±20
Опыт	17800±300	4620±75	1150±22	351±9	214±9
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: МДЛА – междольковые артерии, ДА – дуговые артерии, МДА – междольковые артерии, ПАР – приносящие артериолы, ВАР – выносящие артериолы.

Количество артерий ренального бассейна, содержащих интимальную мускулатуру (в %), в контроле и при нарушении притока крови к почкам

	МДЛА	ДА	МДА	ПАР	ВАР
Контроль	0	2,3	2,5	0	0
Сужение аорты	0	9,9	17,2	9,5	0

Примечание: МДЛА – междольковые артерии, ДА – дуговые артерии, МДА – междольковые артерии, ПАР – артериолы, ВАР – выносящие артериолы.

ся. Стенки вен почек, в отличие от артерий, утолщаются с $3 \pm 0,5$ мкм до 6 ± 1 мкм ($p < 0,001$), что происходит преимущественно за счет разрастания соединительной ткани. Количество клубочков на единице площади гистологического среза возрастет с $12,2 \pm 0,2$ до $14,4 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Диаметр этих образований снижается со $103,4 \pm 0,6$ мкм до $85,9 \pm 0,7$ мкм ($p < 0,001$), а количество клеток на их территории сокращается со $131,4 \pm 0,9$ до $112 \pm 0,6$ ($p < 0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что сужение аорты у подопытных животных сопровождается существенным сокращением притока крови к почкам. Падает и давление крови, поступающей в сосудистый бассейн этих органов. Все это дает основание считать, что в условиях проводимого эксперимента получены расстройства ренальной гемодинамики близкие к таковым при заболевании, которое в последние годы квалифицируется как «ишемическая нефропатия» [4,13].

В ходе эксперимента установлено, что в связи с нарушением кровоснабжения развивается комплекс морфологических изменений всех тканевых компонентов почек. Процесс структурного ремоделирования этих органов начинается с их сосудистой системы и проявляется в том, что происхо-

дит существенное сокращение ёмкости артериального отдела ренального кровеносного бассейна. Понижение гемодинамической нагрузки на ветви почечных артерий приводит к атрофии циркулярной мускулатуры их средней оболочки и истончению стенки. Эти изменения носят реактивно-приспособительный характер и способствуют приведению степени развития упомянутой мускулатуры в соответствие с уровнем ее функционирования. Уменьшение притока крови к почкам создает угрозу расстройства клубочковой фильтрации. При этом в порядке адаптации к новой гемодинамической ситуации в устьях боковых ветвей ренальных артерий

повышается уровень развития мышечно-эластических сфинктеров. Одновременно в ренальном артериальном русле увеличивается численность сосудов, имеющих во внутренней оболочке пучки косо и продольно ориентированных ГМК. Согласно данным литературы [14–16], они попадают сюда из меди, проникая через «окна» в эластической мембране. Подобная миграция является результатом универсальной реакции сосудистой стенки на воздействие любых, в том числе и гемодинамических повреждающих факторов [17]. Артерии, имеющие в интима косо и продольно расположенные гладкие мышцы, обладают способностью резко сокращать свой просвет, вплоть до полного закрытия или подушечного зажатия, что дало основание назвать их замыкающими или запирающими (sperrarterien) [18]. И мышечно-эластические сфинктеры, и интимальная мускулатура обеспечивают регулирование потоков крови внутри сосудистого бассейна почек, чем поддерживается необходимое для функционирования этих органов кровенаполнение части клубочков. Другая их часть становится малокровной и подвергается коллапсу. Удельная площадь этих структур снижается, в то же время они сближаются и количество их на стандартной площади возрастает. Ёмкость венозного отдела ренального сосудистого русла, как показали наши исследования, в значительной мере увеличивается. Вероятнее всего это, казалось бы, парадоксальное явление происходит в связи с депонированием крови в венах почек, что обеспечивает замедление движения ее через капиллярную систему этих органов и создает оптимальные условия для газообмена в условиях хронической ишемии.

С течением времени, несмотря на включение ряда механизмов адаптации, корригирующих нарушенный кровоток, в почках появляются признаки срыва компенсации. Они выражаются в возникно-

вании и нарастании патологических изменений, которые касаются различных тканевых компонентов этих органов, однако раньше всего поражается сосудистая система, первично реагирующая на гемодинамические нарушения. Стенки почечных артерий и вен подвергаются склерозу, а иногда и гиалинозу. Этот процесс охватывает также сфинктеры и мускулатуру интимы артерий. Эти структуры не только утрачивают свою регулируемую роль, но и становятся препятствием на пути движущейся крови. Последнее приводит к грубым нарушениям перфузии почечных гломерул. Размер этих образований, а также количество клеток на их срезе, в связи с атрофическими изменениями, становятся существенно ниже контрольных величин. Нарастание этого процесса в ряде клубочков заканчивается их склерозом и гиалинозом.

Вторично страдают и несосудистые структуры почек. В частности, подвергается дистрофии и атрофируется ишемизированная паренхима этих органов, представленная системой канальцев. На ее месте разрастается соединительная ткань и удельная площадь ренальной стромы возрастает.

Описанные изменения тканевых структур почек в условиях длительного нарушения притока крови к ним, обусловленного сужением аорты, напрямую связаны с продолжительностью эксперимента и степенью расстройств ренальной гемодинамики. Закономерным следствием их прогрессирования является расстройство функции почек, что выявляется и в клинике у больных с атеросклеротическим поражением артерий почек, сопровождаемым хронической ишемией этих органов [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расстройство ренальной гемодинамики, связанное с сужением нисходящей аорты, приводит к ремоделированию почек с развитием структурной перестройки всех тканевых компонентов этих органов. Первый «удар» принимает на себя ренальная сосудистая система, в которой сначала возникает ряд адаптационных, а затем и патологических преобразований. Адаптационные изменения выражаются в атрофии циркулярной мускулатуры почечных артерий различного уровня ветвления, перестройке части этих сосудов по замыкающему типу, а также увеличении ёмкости венозных коллекторов. Патологические изменения заключаются в развитии склероза и гиалиноза сосудов русла притока и оттока крови от почек. Последнее сопровождается нарушением кровообращения в этих органах с появлением признаков патологии других тканевых структур. Развивается склероз и гиалиноз ренальных гломерул, дистрофия эпителия, ат-

рофия канальцевой системы нефронов, разрастание на их месте стромы. Все это является предпосылкой для нарушения функции почек, что имеет место и в клинике у больных стенозирующим атеросклерозом артерий почек, приводящим к их хронической ишемии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мационис АЭ, Батюшин ММ, Повилайтите ПЕ, Литвинов АС. Морфологический анализ патологических изменений в почках в зависимости от длительности артериальной гипертензии. *Нефрология* 2007; 11 (3): 53-56
2. Пименов ЛТ, Кирмина НС. Клинико-функциональное состояние почек и анемия у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология* 2007; 11 (2): 45-49
3. Кирпатовский ВИ, Казаченко АВ, Яненко ЭК. Резистентность почки к ишемическому повреждению и клеточные механизмы адаптации. *Урология* 2004; 2: 72-77
4. Мухин НА, Козловская ЛВ, Кутырина ИМ и др. Ишемическая болезнь почек. *Терапевтический архив* 2003; 75 (6): 5-11
5. Фомин ВВ, Моисеев СВ, Швецов МЮ и др. Артериальная гипертензия при ишемической болезни почек: клинические особенности и течение. *Терапевтический архив* 2005; 77 (6): 61-64
6. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen KJ. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int* 1995; 48: 171-176
7. Novick A, Scoble J, Hamilton G. *Renal vascular disease*. Saunders, London, 1996
8. Alcasar JM, Marin R, Gomez-Campdera F et al. Clinical characteristics of ischaemic renal disease. *Dial Transplant* 2001; 16 [Suppl 1]: 74-77
9. Шорманов СВ. Морфологические изменения коронарных артерий при экспериментальной коарктации аорты и после ее устранения. *Арх анат* 1982; 82 (1): 98-107
10. Гуцол АА, Кондратьев БЮ. *Практическая морфометрия органов и тканей*. Томский университет, Томск, 1988
11. Перов ЮЛ. Морфометрическое изучение почки в норме и при патологии: возможности и ограничения. *Арх пат* 1984; 46 (7): 78-84
12. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия*. Медицина, М., 1990
13. Jacobson RH. Ischemic renal disease: an overlooked clinical entity? *Kidney Int* 1988; 34: 729-743
14. Парфенова ЕВ, Плеханова ОС, Калинина НИ и др. Урокиназный активатор плазминогена стимулирует развитие экспериментального рестеноза. *Кардиология* 2000; 40 (9): 69-77
15. Dzau VJ, Gibbons GH. Vascular remodeling: mechanisms and implications. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21(1): S1-S5
16. Schwarz RS. Pathophysiology of restenosis: interaction of thrombosis, hyperplastic and / or remodeling. *Am J Cardiol* 1998; 7A: 14E-17E
17. Новиков ЮВ, Шорманов СВ, Яльцев АВ, Шорманов ИС. Ремоделирование сосудов головного мозга и почек в условиях артериальной гипер- и гипотензии и после их устранения. Аверс Плюс, Ярославль, 2007
18. Есипова ИК. Морфологические проявления сосудистой компенсации нарушенного кровообращения. В: *Труды 1-го съезда Российского общества патологоанатомов*. ММА им. ИМ Сеченова, М., 1996; 69-70
19. Шорманов ИС. Клинико-анатомические аспекты поражения почек больных коарктацией аорты. *Казанский медицинский журнал* 2007; 88 (2): 162-164

Поступила в редакцию 16.01.2008 г.
Принята в печать 17.04.2008 г.

© Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева, 2008
УДК 616.617-08:611.84/.88-008.313]-092.4

Э.Ф. Баринов¹, О.Н. Сулаева¹

НЕФРОПРОТЕКТОРНЫЙ ЭФФЕКТ БЛОКАДЫ AT₁ РЕЦЕПТОРОВ ПОСЛЕ ОСТРОГО НАРУШЕНИЯ УРОДИНАМИКИ

E.F. Barinov, O.N. Sulaeva

NEPHROPROTECTIVE EFFECT OF BLOCKADE OF AT₁ RECEPTORS AFTER ACUTE DEGRADATION OF URODYNAMICS

¹ Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого Национального медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ является конкретизация морфогенетических механизмов реализации нефропротекторного эффекта блокады AT₁ рецепторов у крыс после нарушения уродинамики, которое воспроизводили в модели острой обструкции мочеточника. **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** В 1-ю группу вошли животные без фармакологической коррекции (n=30). Крысы 2-й группы (n=30) получали Лозартан (10 мг/кг в день) в течение 2 недель после восстановления уродинамики. Морфологическое состояние почки с использованием количественных критериев исследовали через 7, 14 и 30 суток. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 7 дней во 2-й группе отмечена оптимизация гломерулярного и перитубулярного кровотока при снижении степени альтерации канальцев коркового и наружного мозгового вещества соответственно на 26,41% и 48,51%. Удельный объем (УО) инфильтратов в коре, наружной и внутренней медулле почки КВ, НМ и ВМ органа при блокаде AT₁ рецепторов был соответственно на 36,57%, 40,34% (p<0,01) и 17,42% ниже (p<0,05), чем в 1-й группе. Через 14 суток в корковом и наружном мозговом веществе постобструктивной почки крыс 2-й группы выявлено снижение интенсивности воспалительной инфильтрации, нормализация состояния перитубулярных капилляров, усиление репаративных процессов в почке: УО канальцев с нормальным строением и признаками регенерации был на 9,67% (p<0,05) и 59,26% (p<0,01) выше, а УО канальцев с признаками альтерации – на 60,19% ниже, чем в 1-й группе (p<0,01). К 30-м суткам выявлено ограничение фиброобразования в постобструктивной почке: УО интерстиция был на 21,43%, 25,53 и 17,65% ниже, чем в 1-й группе соответственно в корковом, наружном и внутреннем мозговом веществе. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Блокада AT₁ рецепторов способствует восстановлению структурно-функционального состояния коркового вещества, завершению воспалительно-репаративного процесса и ограничению фиброза в мозговом веществе постобструктивной почки.

Ключевые слова: почка, острая обструкция мочеточника, AT₁ рецепторы.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation is concrete definition of morphogenetic mechanisms of realization of nephroprotective effect of AT₁ receptor blockade in rats after degradation of urodynamics which was produced in the model of acute obstruction of the ureter. **MATERIAL AND METHODS.** The first group (n=30) included animals without pharmacological correction. Rats of the second group (n=30) were given Losartan (10 mg/kg a day) during 2 weeks after restoration of urodynamics. The morphological state of the kidney was investigated in 7, 14 and 30 days using quantitative criteria. **RESULTS.** In 7 days in the second group of animals there was optimization of the glomerular and peritubular blood flow with the decreased degree of alteration of the tubules of the cortical and external medullary substance by 26.41% and 48.51% respectively. The specific volume (SV) of infiltrates in the cortex external and internal medulla of the kidney with AT₁ receptor blockade was respectively 36.57%, 40.34% (p<0.01) and 17.42% lower (p<0.05) than in the first group. Within 14 days in the cortical and external medullary substance of the postobstructive kidney of the 2 group rats there was decreased intensity of the inflammatory infiltration, normalization of the state of peritubular capillaries, intensification of the reparative processes in the kidney: SV of the tubules with normal structure and regeneration signs was 9.67% (p<0.05) and 59.26% (p<0.01) higher, and SV of the tubules with the signs of alteration – 60.19% lower than in the first group (p<0.01). By the 30th day restriction of fibrosing in the postobstructive kidney was revealed: the interstitium SV was 21.43%, 25.53% and 17.65% lower than in the first group respectively in the cortical, external and internal medullary substance. **CONCLUSION.** AT₁ receptor blockade facilitates the restoration of the structural-functional state of the cortical substance, completion of the inflammatory-reparative process and limitation of fibrosis in the medullary substance of the postobstructive kidney.

Key words: kidney, acute obstruction of the ureter, AT₁ receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Установлено, что повышенная реакция регуляторных систем, в частности, ренин-ангиотензиновой (РАС), в ответ на острое нарушение уродинамики может быть причиной нарушения функций

почки [1, 2]. Ключевыми морфогенетическими процессами при этом являются апоптоз эпителиоцитов канальцев, воспалительная инфильтрация и склероз интерстиция [3, 4]. Реализация указанных событий связана с активацией AT₁ рецепторов к ангиотензину II (АнгII). Данный феномен обусловлен широкой экспрессией AT₁ рецепторов в почке,

Баринов Э.Ф. 83003, Донецк, Украина, пр.Ильича, 16. Донецкий национальный медицинский университет.

которые обнаружены на поверхности эндотелия и гладких миоцитов сосудистой стенки, фибробластов и интерстициальных клеток стромы, мезангиальных клеток и подоцитов сосудистых клубочков, клеток эпителия канальцев нефронов и собирательных трубок [5]. Можно предположить, что раннее нивелирование патогенетических эффектов избыточного уровня АнгII путем блокады AT_1 рецепторов обеспечит восстановление структурно-функционального состояния почки, что требует проведения комплексного морфологического анализа структуры почки в постобструктивном периоде с использованием объективных критериев. Целью работы является конкретизация морфогенетических механизмов реализации нефропротекторного эффекта блокатора AT_1 рецепторов у крыс после ООМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 70 крысах самцах линии Вистар исходной массой 220 ± 15 г. У 60 крыс моделировали одностороннюю ОМ в условиях гексеналового наркоза. Выполняли срединную лапаротомию, выделяли из окружающих тканей мочевой пузырь, рассекали стенку и в устье левого мочеточника вводили ангиокатетер. Свободный конец катетера выводили на шею и присоединяли к пластиковой пробирке для сбора мочи. Брюшную стенку послойно ушивали. ОМ воспроизводили через двое суток после операции, для чего катетер закрывали на 48 ч, после чего восстанавливали отток мочи из левой почки. Контрольную группу составили 10 ложнооперированных крыс. Экспериментальных животных разделили на две группы. В 1-ю группу вошли животные без фармакологической коррекции ($n=30$). Крысы 2-й группы ($n=30$) получали лозартан, который назначали животным сразу после устранения ООМ в дозе, не оказывающей гипотензивного эффекта (10 мг/кг в день), на протяжении двух недель [6].

Морфологическое состояние почки исследовали через 7, 14 и 30 суток после устранения ООМ; срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Браше, толуидиновым синим, по методу Ван-Гизон, с помощью ШИК-реакции. Морфометрический анализ проводили с использованием квадратно-узловой тест-системы [7]. Подсчитывали удельный объем (УО) перитубулярных капилляров и лейкоцитарных инфильтратов в корковом веществе (КВ), наружной (НМ) и внутренней (ВМ) медулле почки. Для анализа состояния канальцевого аппарата нефронов и собирательных трубок (СТ) оценивали УО тубулярных профилей с нормальным строением, альтеративными изменениями (десквамация щеточной каемки, вакуолизация цитоплаз-

мы, некроз клеток), а также канальцы с признаками регенерации (фигуры митоза или увеличение внутриклеточного уровня РНК, оцененного с помощью метода Браше). Полученные результаты обрабатывали статистически [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных, получавших блокатор AT_1 рецепторов, через 7 суток после устранения ООМ при гистологическом исследовании отмечено ограничение отека интерстиция и лейкоцитарной инфильтрации. УО инфильтратов в строме КВ, НМ и ВМ органа в сравнении с 1-й группой был соответственно на 36,57%, 40,34% ($p<0,01$) и 17,42% ниже ($p<0,05$). В корковом веществе крыс 2-й группы почечные тельца характеризовались неравномерным кровенаполнением гломерулярных капилляров. В некоторых ПТ отмечалась реакция мезангиальных клеток. Перитубулярная капиллярная сеть была умеренно расширена: УО сосудов КВ на 14,29% превысил контрольное значение ($p<0,05$). Данная величина была на 11,11% ниже, чем у крыс без блокады AT_1 рецепторов ($p<0,05$). В эпителии канальцев определялись набухание цитоплазмы клеток, явления вакуолизации, деструкции щеточной каемки в ПК, пролабирования ядер в просвет. При этом уровень альтерации канальцев в КВ был на 26,41% ниже, чем в аналогичной зоне крыс 1-й группы ($p<0,01$). Степень альтеративных процессов была меньше в канальцах суперфициальных и кортикальных нефронов, что, вероятно, связано с различным уровнем ишемического повреждения структур КВ у животных 1-й и 2-й групп.

Морфометрическая оценка мозгового вещества почки позволила выявить защитный эффект блокады AT_1 рецепторов на структуры НМ. Так, количество канальцев с нормальным строением в НМ крыс 2-й группы было на 21,75% выше, а УО тубулярных структур с признаками альтерации оказался на 48,51% ниже, чем в 1-й группе ($p<0,01$). УО сосудов в НМ на 21,43% превышал данный показатель в контроле ($p<0,01$), хотя и был на 10,55% ниже, чем у крыс без коррекции ($p<0,05$). УО инфильтратов в данной зоне был на 40,34% меньше, чем у крыс без коррекции лозартаном ($p<0,01$). Во ВМ крыс 2-й группы через 7 суток после восстановления уродинамики блокада AT_1 рецепторов ограничивала альтерацию канальцев (их УО уменьшился на 20,59%; $p<0,01$) и способствовала снижению воспалительной реакции (УО инфильтратов снизился на 17,42%; $p<0,05$). Отчасти это было обусловлено восстановлением микроциркуляции в ВМ. Если у крыс 1-й группы УО сосудов на 37,14% превышал контроль ($p<0,01$), то во 2-й

группе этот показатель на 25,71% отличался от нормы ($p<0,05$). Эти изменения сопровождались повышением интенсивности репаративных процессов: отмечена пролиферация интерстициальных клеток, УО канальцев с признаками регенерации эпителия увеличился на 50,72% по сравнению с таковым в 1-й группе ($p<0,01$).

Через 14 суток после устранения ООМ в корковом веществе почки выявлено выраженное снижение интенсивности воспалительной инфильтрации и отёка, нормализация состояния перитубулярных капилляров. Блокада AT_1 рецепторов способствовала повышению эффективности течения репаративных процессов в почке. Так, в КВ почек крыс 2-й группы, УО канальцев с нормальным строением и признаками регенерации был на 9,67% ($p<0,05$) и 59,26% ($p<0,01$) выше, а УО канальцев с признаками альтерации – на 60,19% ниже, чем в 1-й группе ($p<0,01$). Репарация в КВ почек крыс 2-й группы происходила на фоне разрешения воспалительного процесса, о чем можно судить по динамике УО инфильтратов: за прошедшую неделю он снизился на 55,94% ($p<0,01$), и был на 59,03% ниже, чем в 1-й группе ($p<0,01$). При этом гемодинамический эффект блокады AT_1 рецепторов проявлялся снижением уровня перфузии ПТ нефронов и оптимизацией перитубулярной микроциркуляции.

В НМ к 14 суткам после устранения ООМ в почках крыс 2-й группы сохранялось относительное полнокровие перитубулярных капилляров, хотя при этом степень вазодилатации оказалась на 11,63% меньше, чем в 1-й группе ($p<0,05$). УО инфильтратов снизился на 55,52% по сравнению с предыдущим сроком исследования ($p<0,01$), и был в 2 раза выше показателя в 1-й группе ($p<0,001$). Восстановление паренхиматозных структур наружной медуллы происходило также интенсивно, как и в КВ. Отмечено выраженное снижение УО канальцев с альтеративными изменениями – на 54,02% ($p<0,01$). Данный показатель оказался на 64,57% ниже, чем у крыс 1-й группы ($p<0,01$). Компенсаторным механизмом, направленным на восстановление целостности структур в НМ, можно считать сохранение высокого уровня регенераторных процессов. Менее выраженные темпы восстановления были зарегистрированы во ВМ постобструктивной почки крыс 2-й группы через 14 суток после ООМ. Здесь УО канальцев с нормальным строением вырос лишь на 5,95% по сравнению с 7-ми сутками ($p<0,05$) и на 8,98% превысил показатель в 1-й группе ($p<0,05$). УО сосудов снизился на 5,68% ($p<0,05$), но тем не менее превышал показатель в контроле на 18,57% ($p<0,01$). УО инфильтратов уменьшился на 33,63% по сравнению с пре-

дыдущим сроком исследования ($p<0,01$), и был на 39,11% ниже, чем у крыс без коррекции ($p<0,01$).

Через 1 месяц после устранения ООМ у крыс 2-й группы отмечена нормализация структуры коркового вещества постобструктивной почки. Важно отметить, что УО интерстиция в КВ был на 21,43% ($p<0,01$) ниже, чем в 1-й группе, и не имел достоверных отличий от контроля. В НМ также были выявлены выраженные восстановительные процессы паренхиматозных структур органа, хотя в отдельных профилях тубулярных структур определялись дистрофические изменения. Местами имело место расширение перитубулярных капилляров, сохранялись мелкие локальные инфильтраты, определялась пролиферация фибробластов. При этом в условиях блокады AT_1 рецепторов УО канальцев с признаками дистрофии был практически в 5 раз ниже показателя у животных 1-й группы. УО сосудов в НМ крыс 2-й группы снизился на 7,94% по сравнению с предыдущим сроком ($p<0,05$) исследования и на 9,38% отличался от такового у животных без коррекции ($p<0,05$). УО интерстиция в НМ был на 25,53% ниже такового у крыс 1-й группы ($p<0,01$). Во ВМ сохранялась картина неравномерного кровенаполнения сосудов и умеренная инфильтрация интерстиция. УО канальцев с дистрофическими изменениями за прошедшие 2 недели снижался в почках животных 2-й группы на 41,73% ($p<0,01$) и был в 2,48 раза ниже, чем у крыс без коррекции. Пролонгирование воспалительно-репаративного процесса во ВМ сопровождалось активацией фиброгенеза, однако его распространенность была менее выражена, чем у животных без коррекции. Во 2-й группе УО интерстиция во ВМ к концу месяца после ООМ был на 17,65% ниже по сравнению с таковым у животных 1-й группы ($p<0,05$).

Следовательно, блокада AT_1 рецепторов способствует восстановлению структурно-функционального состояния структур коркового вещества почки, завершение воспалительно-репаративного процесса и ограничение фиброза в наружном мозговом веществе органа, а также снижению выраженности тубуло-интерстициальных нарушений во внутренней медулле.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты данной работы, блокада AT_1 рецепторов предотвращает развитие постобструктивной нефропатии. Необходимо отметить первичный цитопротекторный эффект блокады AT_1 рецепторов. Исследования [1, 3] продемонстрировали, что главным фактором развития постобструктивной нефропатии является выраженность апоптоза клеток тубулярного эпителия. Блокирование апоп-

тоза на ранних этапах после обструкции мочеточника предотвращает прогрессирование ренальных дисфункций и развитие нефросклероза в отдаленные сроки после восстановления уродинамики [9]. Предлагаются разные концепции, объясняющие механизмы индукции апоптоза при ООМ. Основопологающей является гипотеза о триггерной роли высокой концентрации Анг II [1]. Установлено, что уже через 7 дней после ООМ содержание Анг II в почке достигает критического уровня, запуская гибель клеток канальцев нефрона [2]. Применение блокаторов AT_1 рецепторов или ингибиторов АКФ предотвращает апоптоз клеток тубулярного эпителия [9]. Отчасти это связано с блокадой прооксидантного эффекта Анг II, реализуемого посредством AT_1 рецепторов. Кроме того, важным фактором повреждения тубулярного эпителия является поддержание микроциркуляторных нарушений при действии высоких доз Анг II и провоспалительная активация клеток канальцев, сопровождающаяся экспрессией хемокинов (MCP-1, RANTES, остеопонтина, М-КСФ), инициирующих миграцию лейкоцитов из периферической крови [10]. Оптимизация почечной гемодинамики, зарегистрированная в рамках данной работы в корковом и наружном мозговом веществе при блокаде AT_1 рецепторов можно расценивать как фактор ограничения ишемического повреждения канальцев, где осуществляется энергозависимый транспорт электролитов.

Особого внимания заслуживает антифибротический эффект блокады AT_1 рецепторов после ООМ. К морфологическим проявлениям нефросклероза традиционно относят разрастание соединительной ткани и пространственное разобщение канальцев и перитубулярных капилляров, атрофию канальцевого эпителия, что, в итоге, определяет снижение канальцевой реабсорбции, потерю жидкости и электролитов [1]. В настоящее время сделан ряд попыток установить информативные критерии ранней диагностики и прогнозирования развития нефросклероза. Так, выявлена зависимость между развитием склеротических изменений в почке, выраженностью апоптоза и моноцитарно-макрофагальной инфильтрации на ранних этапах нефропатии [2]. Но ключевым фиброгеном считается трансформирующий фактор роста $b1$ (TGF_{b1}). Полагают, что основным источником TGF_{b1} являются измененные клетки тубулярного эпителия (особенно атрофированного), а не моноциты-макрофаги [11]. При этом содержание TGF_{b1} в почке при ООМ прямопропорционально активации внутрипочечной РАС [4, 5], а точнее – уровню Анг II и реализации его эффектов через AT_1 рецепторы, активация которых ассоциирована со Smad-системой, контролирующей экспрессию TGF_{b1} [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе удалось впервые конкретизировать сроки проявления основных лечебных эффектов блокады AT_1 рецепторов в почке. В течение 1-й недели восстанавливается адекватная перфузия кортикальных и суперфициальных нефронов, что предотвращает гиперперфузию гломерул и увеличивает перитубулярный кровоток. При этом максимально воспроизводятся противовоспалительный и цитопротекторный эффекты препарата, что ограничивает потерю клеток, способных к функционированию и снижает потребности в репаративной регенерации гломерул и канальцев почки. Через 2 недели отмечено выраженное противовоспалительное действие препарата, что обусловлено не только снижением степени повреждения ренальных структур и профилактикой микроциркуляторных нарушений в органе, но и, вероятно, модуляцией активности лейкоцитов периферической крови, принимающих участие в реализации воспаления. При этом отмечено усиление регенераторных процессов в канальцах коркового и наружного мозгового вещества постобструктивной почки. К 30-м суткам выявляется ограничение фиброобразования стромы в постобструктивной почке. Данный феномен регистрировался спустя 2 недели после окончания приема препарата, что обосновывает целесообразность ранней блокады AT_1 рецепторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автандилов ГГ. *Медицинская морфометрия*. Медицина, М., 1990; 138-147
2. Гланс С. *Медико-биологическая статистика*. Медицина, М., 1999; 129-147
3. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6 (3): 10-14
4. Перевезенцева ЮБ. Апоптоз и его роль в патогенезе заболеваний почек. *Нефрология* 2001; 5 (4): 17-23
5. Becker A, Baum M. Obstructive uropathy. *Early Hum Dev* 2006; 82 (1): 15-22
6. Chevalier RL. Specific molecular targeting of renal injury in obstructive nephropathy. *Kidney Int* 2006; 70 (7): 1200-1210
7. Docherty NG, O'Sullivan OE, Healy DA et al. Evidence that inhibition of tubular cell apoptosis protects against renal damage and development of fibrosis following ureteric obstruction. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (1): F4-13
8. Manucha W, Carrizo L, Alvarez S, Valles P. Effect of losartan pretreatment on kidney lipid content after unilateral obstruction in rats. *Cell Mol Biol* 2005; 851 (6): 539-545
9. Ruiz-Ortega M. Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int* 2002; 82 [Suppl]: 12-22
10. Takefumi M, Cowley AW, Ito S. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury: Physiological role of angiotensin II-induced oxidative stress. *Pharmacol Sci* 2006; 100: 2-8
11. Wang W, Koka V, Lan HY. Transforming growth factor-beta and Smad signalling in kidney diseases. *Nephrology* 2005; 10 (1): 48-56

Поступила в редакцию 07.02.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© И.В.Кузьмин, А.Г.Борискин, М.Н.Слесаревская, Е.Е.Лукина, 2008
УДК 616.62-008.22:616.1

И.В. Кузьмин¹, А.Г. Борискин¹, М.Н. Слесаревская¹, Е.Е. Лукина¹

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ В СТЕНКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.V. Kuzmin, A.G. Boriskin, M.N. Slesarevskaya, E.E. Lukina

THE STATE OF MICROCIRCULATION IN THE URINARY BLADDER WALL IN PATIENTS WITH HYPERACTIVITY OF THE URINARY BLADDER

¹Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных с гиперактивностью мочевого пузыря (ГАМП) и его связь с клиническими проявлениями заболевания. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** С помощью внутривезикулярной высокочастотной ультразвуковой доплерографии по оригинальной методике проведено изучение состояния микроциркуляции у 48 женщин с ГАМП и 32 здоровых женщин из контрольной группы. Изучена связь между состоянием кровотока в мочевом пузыре и выраженностью симптомов ГАМП. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У женщин с ГАМП по сравнению с пациентками в контрольной группе отмечено ухудшение кровотока в микроциркуляторном русле в его артериальном, венозном и капиллярном отделах. Степень нарушения микроциркуляции зависела от выраженности пролапса тазовых органов и была связана с тяжестью симптоматики ГАМП. Частота императивных позывов коррелировала со значениями показателей артериального кровотока, а степень учащения мочеиспускания – с показателями венозного и капиллярного кровотока. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У женщин с ГАМП наблюдается нарушение микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, степень которого связана с выраженностью симптоматики заболевания.

Ключевые слова: гиперактивность мочевого пузыря, внутривезикулярная ультразвуковая доплерография, пролапс тазовых органов, микроциркуляция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the state of microcirculation in the urinary bladder wall in patients with hyperactivity of the urinary bladder (HAUB) and its relations with clinical manifestations of the disease. **PATIENTS AND METHODS.** The state of microcirculation in 48 women with HAUB and 32 healthy women of the control group was studied using intravesicular high-frequency ultrasonic dopplerography by an original technique. The correlation between the state of blood flow in the urinary bladder and the degree of HAUB symptoms were studied. **RESULTS.** In women with HAUB as compared with the patients of control group there was deterioration of blood flow in the microcirculation bed in its arterial, venous and capillary parts. The degree of a disturbance of microcirculation depended on the degree of prolapse of pelvic organs and was associated with the degree of HAUB symptoms. The frequency of imperative vesical tenesmus correlated with the values of the indices of arterial blood flow, and the degree of frequency of vesical tenesmus – with the indices of the venous and capillary blood flow. **CONCLUSION.** Women with HAUB have disturbed microcirculation in the urinary bladder wall, whose degree is associated with the degree of symptomatology of the disease.

Keywords: hyperactivity of the urinary bladder, intravesicular ultrasonic dopplerography, prolapse of pelvic organs, microcirculation.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время под термином гиперактивность мочевого пузыря (ГАМП) понимают симптомокомплекс, проявляющийся наличием императивных позывов на мочеиспускание, часто сопровождающийся учащением мочеиспускания и, реже, ургентным недержанием мочи [1]. Частота ГАМП достаточно велика и среди всех взрослых достигает 16–22% [2,3]. При этом значимость ГАМП объясняется не только ее высокой распространенностью, но и существенным ухудшением качества жизни таких больных вследствие влияния практи-

чески на все стороны жизни пациента – социальную, семейную, профессиональную и сексуальную [4, 5].

Среди причин, которые способствуют развитию симптомов ГАМП, в последние годы значительное внимание уделяется ишемии и связанному с ней нарушению микроциркуляции в стенке мочевого пузыря. Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований показали, что ишемия стенки мочевого пузыря вызывает морфологические изменения детрузора и уротелия, поражение интрамуральных нервов и денервацию детрузора, приводя к нарушениям мочеиспускания [6,7]. К факторам, способствующим ухудшению кровотока в мочевом пузыре, чаще всего относят инфра-

Кузьмин И.В., 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра урологии.

везикальную обструкцию [8] и гормональные нарушения у женщин в менопаузальном и постменопаузальном возрасте [9].

Для оценки состояния кровотока в стенке мочевого пузыря было предложено несколько способов. К ним относятся доплерография [10], реопельвиография [11], реоцестервиография [12]. Полученные результаты позволили предположить наличие связи между нарушениями кровотока в мочевом пузыре и выраженностью симптоматики ГАМП. При этом использование разных методик оценки не позволяло проводить сравнение их результатов между собой и, что представляется особенно важным, с помощью этих методов нельзя было точно оценить состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря.

В последние годы для исследования состояния микроциркуляции широко используют высокочастотную ультразвуковую доплерографию (УЗДГ). Преимущества УЗДГ заключаются в том, что результат исследования не зависит от силы соприкосновения датчика с тканями, так как отсутствует сдавление микрососудов, за счет компьютерной обработки получаемых данных снижено до минимума время от момента измерения до анализа результата исследования, возможно проведение исследования сосудов на ограниченном участке органа [13]. Ранее эту методику не использовали для оценки кровотока в мочевом пузыре, однако накоплен положительный опыт ее применения при исследовании кровотока в других органах и тканях: нижних конечностей, полости рта, дыхательных путей.

Основными задачами настоящей работы явились изучение возможности применения УЗДГ для оценки состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря, оценка состояния кровотока в мочевом пузыре у больных с ГАМП и сопоставление полученных данных с выраженностью симптоматики заболевания.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В клинике урологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проведено исследование состояния микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у 48 женщин с симптомами ГАМП в возрасте от 24 до 78 лет (средний возраст $52,8 \pm 1,8$ года). Контрольную группу составили 32 здоровые женщины без каких-либо нарушений мочеиспускания в возрасте от 28 до 63 лет (средний возраст $54,3 \pm 2,6$ года). Наличие ГАМП у больных оценивали в соответствии с критериями Комитета по стандартизации International Continence Society [1]. Мы не включали в исследование больных с ГАМП, сочетающейся

со стрессовым недержанием мочи, а также пациентов с неврологическими нарушениями, инфекционно-воспалительными болезнями нижних мочевых путей и другими заболеваниями, сопровождающимися нарушением акта мочеиспускания (камни или опухоли мочевого пузыря, пороки развития мочевых путей и т.д.). Всем наблюдавшимся больным проводили комплексное урологическое обследование. Выраженность симптомов ГАМП оценивали на основании данных дневников мочеиспускания, которые больные заполняли в течение 3-х суток.

Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря оценивали с помощью разработанной нами методики внутривезикулярной УЗДГ, которую выполняли на высокочастотном ультразвуковом доплере «Минимакс-Доплер-К» (Россия). Регистрацию кровотока в микроциркуляторном русле мочевого пузыря проводили с помощью внутривезикулярного ультразвукового датчика с частотой 10 МГц в области мочевого треугольника. Использование данного датчика позволяло оценить состояние кровотока на глубине до 40 мм [13]. Исследование проводили при наполнении мочевого пузыря до 100 мл по результатам ультразвукового исследования.

Во время УЗДГ определяли значения линейной и объемной скорости кровотока отдельно для артериального, венозного и капиллярного отделов. К показателям, характеризующим линейную скорость кровотока, относились максимальная систолическая скорость по кривой максимальной скорости (V_s), максимальная систолическая скорость по кривой средней скорости (V_{as}), средняя скорость по кривой максимальной скорости (V_m) и средняя скорость по кривой средней скорости (V_{am}). Показатели, характеризующие объемную скорость кровотока, включали в себя максимальную объемную систолическую скорость по кривой средней скорости (Q_{as}) и среднюю объемную систолическую скорость по кривой средней скорости (Q_{am}).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали различие в состоянии микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с ГАМП и пациентках в контрольной группе (табл. 1).

У женщин с симптомами ГАМП выявлено достоверное уменьшение двух важных показателей, характеризующих кровотоки в артериальном звене микроциркуляторного русла – максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости и средней скорости по кривой максимальной

Показатели кровотока в микроциркуляторном русле мочевого пузыря у женщин с ГАМП и у здоровых женщин, $\bar{X} \pm m$

Показатель	Контрольная группа (n=32)	Больные с ГАМП (n=48)
а) Показатели артериального кровотока		
Vs, мм/с	18,7±1,8	14,2±1,4*
Vas, мм/с	4,7±0,5	4,1±0,4
Vm, мм/с	9,4±0,9	6,4±0,6*
Vam, мм/с	1,8±0,3	1,5±0,1
Qas, мл/с	2,0±0,2	1,9±0,2
Qam, мл/с	0,9±0,1	0,7±0,1
б) Показатели венозного кровотока		
Vs, мм/с	11,7±1,4	7,8±1,3*
Vas, мм/с	2,7±0,2	2,1±0,1*
Vm, мм/с	7,0±0,6	4,7±0,5*
Vam, мм/с	1,8±0,1	1,1±0,1*
Qas, мл/с	1,2±0,2	1,0±0,1
Qam, мл/с	0,6±0,1	0,5±0,1
в) Показатели капиллярного кровотока		
Vs, мм/с	5,8±1,3	5,5±1,1
Vas, мм/с	1,7±0,2	1,6±0,1
Vm, мм/с	2,8±0,5	2,5±0,4
Vam, мм/с	0,5±0,1	0,4±0,1
Qas, мл/с	1,1±0,05	0,7±0,03*
Qam, мл/с	0,2±0,02	0,2±0,01

* – различие со значениями в контрольной группе достоверно ($p < 0,05$).

скорости. Показатели, значения которых различались у больных с ГАМП и здоровых женщин, характеризовали линейную скорость кровотока в артериолах стенки мочевого пузыря. Известно, что линейная скорость кровотока зависит от реологических свойств крови, степени агрегации и возможности функционального деформирования эритроцитов [14]. Уменьшение линейной скорости артериального кровотока может приводить к нарушению кровоснабжения стенки мочевого пузыря и ее ишемии. Для показателей объемного кровотока достоверных различий между двумя группами не отмечено.

Различия между пациентами с ГАМП и женщинами из контрольной группы были выявлены также среди показателей, характеризующих венозный отдел микроциркуляторного русла. У женщин с ГАМП оказались меньше значения всех четырех параметров линейного кровотока, в то время как показатели объемного кровотока у больных этих двух групп не различались.

Среди показателей капиллярного кровотока различие между больными с ГАМП и здоровыми отмечено только в значениях максимальной объемной систолической скорости по кривой средней скорости. Остальные показатели, характеризующие линейную и объемную скорость капиллярного кровотока, у больных с ГАМП и в контрольной группе достоверно не различались.

Линейная скорость капиллярного кровотока значительно меньше линейной скорости кровотока в

артериолах и венолах. Это связано с тем, что по мере уменьшения диаметра сосудов от более крупных к капиллярам прогрессивно увеличивается суммарная площадь поперечного сечения кровяного русла и снижается внутрисосудистое давление, что приводит к уменьшению линейной скорости кровотока [15].

Таким образом, сравнение показателей, характеризующих кровотоки в микроциркуляторном русле у больных с ГАМП и у здоровых женщин, показал его ухудшение по некоторым параметрам у пациентов с ГАМП. В артериальном и венозном отделах микроциркуляторного русла у больных с ГАМП оказалась меньшей скорость линейного кровотока, а в капиллярном звене достоверное различие отмечено по одному из показателей, характеризующих объемную скорость.

С помощью корреляционного анализа проведено изучение характера влияния на артериальный, венозный и капиллярный кровотоки различных факторов анамнеза жизни больных с ГАМП и их объективного статуса. Среди всех включенных в анализ факторов доказано влияние на состояние микроциркуляции в мочевом пузыре уровня артериального давления, наличия ишемической болезни сердца, хронических запоров. При этом наиболее значимой связью оказалась между значениями показателей кровотока в мочевом пузыре и степенью пролапса тазовых органов. Эта корреляционная связь отрицательная, то есть чем больше степень пролапса тазовых органов, тем хуже кровотоки в стенке мочевого пузыря. Наличие отрицательной корреляционной связи со степенью тазового пролапса подтверждены для максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости ($r = -0,422$, $p < 0,005$), максимальной систолической скорости по кривой средней скорости ($r = -0,366$, $p < 0,05$), средней скорости по кривой максимальной скорости ($r = -0,299$, $p < 0,05$), средней скорости по кривой средней скорости ($r = -0,296$, $p < 0,05$), максимальной систолической ($r = -0,365$, $p < 0,05$) и средней ($r = -0,302$, $p < 0,05$) объемной скорости по кривой средней скорости. Связь между опущением тазовых органов и кровотоком в мочевом пузыре прослеживалась только в артериальном звене микроциркуляторного русла, тогда как достоверной связи степени пролапса с показателями венозного и капиллярного кровотока не получено.

Проведено изучение связи между изменениями в микроциркуляторном русле у больных с ГАМП

и клиническими проявлениями заболевания. Выявлена отрицательная корреляционная связь между значениями показателей артериального кровотока и частотой императивных позывов на мочеиспускание. Наличие такой связи установлено для максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости ($r=-0,33$; $p<0,05$), максимальной систолической скорости по кривой средней скорости ($r=-0,31$; $p<0,05$), максимальной объемной систолической скорости по кривой средней скорости ($r=0,31$; $p<0,05$), средней объемной скорости по кривой средней скорости ($r=0,27$; $p=0,07$). У больных с меньшими значениями этих показателей, то есть при снижении скорости тока крови, частота императивных позывов выше. Достоверной корреляционной связи частоты императивных позывов с показателями, характеризующими венозный и капиллярный кровоток, не получено. С выраженностью других симптомов ГАМП, помимо императивных позывов, степень снижения артериального кровотока не коррелировала.

Для показателей венозного и капиллярного кровотока установлена корреляционная связь с частотой мочеиспускания. Эта зависимость оказалась отрицательной – чем меньше скорость венозного и капиллярного кровотока, тем учащение мочеиспускания было более выражено. Такая корреляционная связь установлена для трех параметров венозного кровотока (максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости, $r=-0,37$; $p<0,05$; средней скорости по кривой средней скорости, $r=-0,30$; $p=0,054$; средней объемной скорости по кривой средней скорости, $r=-0,30$; $p=0,054$) и одного параметра капиллярного кровотока (максимальной систолической скорости по кривой максимальной скорости, $r=-0,32$; $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие достоверных различий в значениях показателей микроциркуляции у больных с ГАМП и здоровых женщин подтверждает роль нарушений кровотока в стенке мочевого пузыря в патогенезе ГАМП. Выявленные в настоящем исследовании нарушения на уровне микроциркуляции могут приводить к ишемии стенки мочевого пузыря, которую рассматривают как одну из основных причин появления симптомов ГАМП [6]. Среди факторов, которые приводили к ухудшению кровотока в мочевом пузыре, наибольшее значение имеет опущение тазовых органов. Выявление такой связи может служить объяснением давно установленному факту, что у женщин с пролапсом тазовых органов есть склонность к появлению симптомов ГАМП [16; 17]. Более того, после хирургической

коррекции тазового пролапса симптоматика ГАМП исчезает у примерно двух третей пациентов [17].

Проведенные исследования показали наличие связи между степенью ухудшения кровотока в микроциркуляторном русле и выраженностью симптомов ГАМП. Снижение скорости артериального кровотока было связано с частотой императивных позывов, а ухудшение венозного и капиллярного кровотока – с большей частотой мочеиспускания. Объяснение такого феномена может заключаться в следующем. Известно, что императивные позывы связаны с непроизвольной сократительной активностью детрузора, причиной появления которой может являться снижение тормозящего действия на мочевой пузырь со стороны центральной нервной системы вследствие парциальной денервации детрузора [18]. В свою очередь денервация детрузора может быть вызвана ишемией стенки мочевого пузыря [6]. Таким образом, нарушение артериального кровотока в стенке мочевого пузыря приводит к ее ишемии, последующей денервации и усилению сократительной активности детрузора. Последняя клинически будет проявляться императивными позывами на мочеиспускание. Связь между ухудшением венозного и капиллярного кровотока в стенке мочевого пузыря, с одной стороны, и учащением мочеиспускания, с другой, не столь очевидна. Частота мочеиспускания зависит от чувствительности мочевого пузыря, а не от сократительной активности детрузора, как императивные позывы. Одним из факторов, определяющих чувствительность мочевого пузыря, является активность афферентных рецепторов, главным образом тензорецепторов, находящихся в подслизистом слое стенки мочевого пузыря. Ухудшение венозного и капиллярного кровотока, по нашему мнению, может вести к повышению чувствительности этих рецепторов, усилению афферентной стимуляции центров мочеиспускания в центральной нервной системе и, в конечном счете, к учащению мочеиспускания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение внутривезикулярной УЗДГ позволило установить нарушение микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с ГАМП. Степень нарушения микроциркуляции коррелировала с выраженностью симптоматики заболевания. При этом степень ухудшения артериального кровотока была связана с выраженностью императивных позывов на мочеиспускание, в то время как степень расстройств венозного и капиллярного кровотока – с частотой мочеиспускания. Тяжесть расстройств микроциркуляции в стенке мочевого пузыря зави-

села от степени опущения тазовых органов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности изучения эффективности применения у больных с ГАМП лекарственных средств, влияющих на состояние микроциркуляции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-Committee of the International Continence Society. *Urology* 2003; 61 (1): 37-49
2. Milsom I, Abrams P, Cardozo L et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. *BJU Int* 2001; 87 (9): 760-766
3. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 2006; 175 (3): 5-10
4. Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care* 2000; (6): 580-590
5. Кузьмин ИВ. Оценка качества жизни у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. *Нефрология* 2006; 10 (4): 93-97
6. Brading A, Pessina F, Esposito L, Symes S. Effects of metabolic stress and ischaemia on the bladder, and the relationship with bladder overactivity. *Scand J Urol Nephrol (Suppl)* 2004; 215:84-92
7. Yoshida M, Masunaga K, Inadome A et al. The effects of atherosclerosis-induced chronic ischemia on bladder function in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. In: *Abstracts of 35th Annual Meeting of International Continence Society* Montreal, 2005; 238
8. Лоран ОБ, Вишневский ЕА, Вишневский АЕ. Роль гипоксии детрузора в патогенезе расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология и нефрология* 1996; (6): 33-37
9. Балан ВЕ, Анкирская АС, Есесидзе ЗТ, Муравьева ВВ. Патогенез атрофического цистoureтрита и различные виды недержания мочи у женщин в климактерии. *Consilium medicum* 2001; 3 (7): 326-331
10. Аляев ЮГ, Балан ВЕ, Гаджиева ЗК и др. Роль состояния кровотока нижних мочевых путей в развитии императивных нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. В сб.: *Материалы Пленума Всероссийского о-ва урологов*. Тюмень, 2005; 362-363
11. Белоусова ИС, Иванов ЛБ. Состояние кровоснабжения передних отделов малого таза у детей с гиперактивным мочевым пузырем. В сб.: *Материалы Пленума Всероссийского о-ва урологов*. Тюмень, 2005; 362-363
12. Вишневский ЕЛ, Джерибальди ОА. Роль нарушения пузырного кровообращения в патогенезе ГАМП у детей. В сб.: *Материалы Пленума Всероссийского о-ва урологов*. Тюмень, 2005; 370
13. Гирина МБ, Морозова ЕА. Перспективы развития ультразвуковой высокочастотной доплеровской флоуметрии. В сб.: *Материалы научно-практической конференции «Методы исследования регионарного кровообращения и микроциркуляции в клинике»*. Санкт-Петербург, 2004; 17-24
14. Мчедlishvili ГИ. Нарушения нормального структурирования кровотока в микрососудах как причина гемореологических расстройств. *Физиол. журнал им. И.М.Сеченова* 1996; 82 (12): 41-47
15. Чернух АМ, Александров ПН, Алексеев ОВ. *Микроциркуляция*. Медицина, М., 1984; 429
16. Hording U, Pedersen KH, Sidenius K, Hedegaard L. Urinary incontinence in 45-year-old women. An epidemiologic survey. *Scand J Urol Nephrol* 1986; 20 (3): 183-186
17. Sand PK, Hill RC, Ostergard DR. Incontinence history as a predictor of detrusor instability. *Obstet Gynecol* 1988; 71 (2): 257-260
18. Cucchi A, Siracusano S, Guarnaschelli C, Rovereto B. Voiding urgency and detrusor contractility in women with overactive bladders. *Neurourol Urolyn* 2003; 22 (3): 223-226

Поступила в редакцию 03.03.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков, А.Г.Кучер, Ф.А.Тугушева, И.И.Трофименко, И.Ю.Панина, 2008
УДК 616.61-008.64-036.92-07-08:378.961(470.23-2)

*А.В. Смирнов¹, В.А. Добронравов¹, И.Г. Каюков¹, А.Г. Кучер¹,
Ф.А. Тугушева¹, И.И. Трофименко¹, И.Ю. Панина¹*

**РЕКОМЕНДАЦИИ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА
НЕФРОЛОГИИ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА им. акад. И.П. ПАВЛОВА:
ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ОСНОВНЫЕ
НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК
У ВЗРОСЛЫХ**

*A.V. Smirnov, V.A. Dobrobravov, I.G. Kayukov, A.G. Kucher, F.A. Tugusheva,
I.I. Trofimenko, I.Yu. Panina*

**RECOMMENDATIONS OF THE RESEARCH INSTITUTE OF NEPHROLOGY
OF ST.PETERSBURG MEDICAL UNIVERSITY NAMED AFTER I.P.PAVLOV:
DEFINITION, CLASSIFICATION, DIAGNOSTICS AND MAIN TRENDS OF
PROPHYLACTICS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN ADULTS**

¹ Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, определение, классификация, диагностика, профилактика, лечение.

Key words: chronic kidney disease, determination, classification, diagnostics, prophylactics, treatment.

Предисловие

Понятие хронической болезни почек (ХБП), впервые предложенное в 2002 г. группой экспертов Национального Почечного Фонда США (National Kidney Foundation – NKF) быстро получило признание в мировом медицинском сообществе. Эта концепция, основанная на простых и ясных принципах, дала врачам (причем не только, и не столько, нефрологам) надежный инструмент для выявления почечной патологии и выбора тактики ведения таких больных. Существенно, что на основе концепции ХБП появилась возможность сопоставлять результаты различных исследований или, что более важно, сравнивать данные, например, о распространенности хронической почечной патологии в различных странах и регионах. Впервые с введением концепции ХБП врачи-нефрологи, даже не знающие иностранных языков, получили возможность «разговаривать» друг с другом. Понятие ХБП довольно быстро и благожелательно было принято и в России. При этом многие из авторов настоящих рекомендаций од-

ними из первых выступили в качестве сторонников и пропагандистов данной концепции. Уже в конце 2002 г. в журнале «Нефрология» была опубликована статья А.В. Смирнова, А.М. Есаяна и И.Г. Каюкова «Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений» [Нефрология 2002; 6(4): 11-17]. В ней излагались основные мотивы, предрасполагающие к принятию и внедрению концепции ХБП в практику отечественного здравоохранения, и показывалась несостоятельность, существовавших до настоящего времени подходов к стратификации тяжести хронической почечной дисфункции, принятых в России. Несколько позже на основе концепции ХБП нами были внесены предложения, позволяющие распространить принципы превентивного подхода, общепринятого в современной кардиологии, на нефрологию [Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. Нефрология 2004; 8(3): 7-14].

Мы смогли подтвердить значительную распространенность ХБП в ряде регионов нашей страны [Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. Тер арх 2005; 77(6): 20-27] и обратили внимание на важное социально-экономическое значение этой проблемы [Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпиде-

Каюков И.Г. 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Научно-исследовательский институт нефрологии; тел.: 8(812)-346-39-26; факс: 8(812)-234-91-91; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

миология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. Нефрология 2006; 10(1): 7-13].

Значительная часть наших усилий в отношении развития концепции ХБП была сосредоточена на вопросе кардиоренальных взаимоотношений. На основе анализа литературных сведений и собственного опыта изучения данной проблемы нами сформулированы представления о кардиоренальном континууме [Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология 2005; 9(3): 7-15], которые получили дальнейшее развитие в ряде разработок [Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. Нефрология 2006; 10(4): 7-17].

Немалое внимание уделялось нами разработке ряда патогенетических аспектов ХБП [Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. Нефрология 2004; 8(2): 14-34; Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. Нефрология 2007; 11 (3): 29-34; Панина ИЮ, Румянцев АШ, Менишутина МА и др. Особенности функции эндотелия при хронической болезни почек. Обзор литературы и собственные данные. Нефрология 2007; 11(4): 28-46 и др.], а также подходов к ренопротекции [Кучер АГ, Каюков ИГ, Григорьева НД, Васильев АН. Лечебное питание на различных стадиях хронической болезни почек. Нефрология и диализ 2007].

Пропагандируя и развивая концепцию ХБП, мы всегда старались идти в ногу со временем, тщательно изучая передовой мировой опыт. Особенно это касается уточнения представлений о стратификации тя-

жести, значимости тех или иных факторов риска инициации и прогрессирования и индексации различных вариантов данного состояния [Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. Нефрология 2007; 11(4): 7-17].

Внедрение в практику отечественного здравоохранения концепции ХБП требовало появления краткого и доступного руководства для врачей, освещающего различные стороны данного вопроса. В качестве первого шага к разрешению этой проблемы, на основе накопленного нами опыта и были разработаны настоящие Рекомендации. Они просмотрены несколькими ведущими отечественными специалистами и тщательно прорецензированы А.М. Шutowым (медицинский факультет Ульяновского государственного университета) и М.М. Батюшиным (Ростовский государственный медицинский университет), которым мы выражаем искреннюю признательность. Они внесли ряд весьма ценных замечаний и предложений, большинство из которых нами с глубокой благодарностью принято.

Однако в настоящее время назрел вопрос о создании Национальных Рекомендаций по ХБП, как это сделано во многих развитых странах. На необходимость разработки и принятия таких Рекомендаций обратил внимание Пленум Правления Научного Общества Нефрологов России (Москва, 17-18 октября 2007 г.). В настоящее время на уровне экспертов идет обсуждение данного проекта, в основу которого во многом легли Рекомендации научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова.

Авторы

ВВЕДЕНИЕ

В современной медицине до последнего времени отсутствовали не только общепринятые рубрики различных стадий прогрессирования патологического процесса в почках, приводящего к тем или иным нарушениям их функции, но и одинаково понимаемая терминология в данной области. Активно разрабатываемый превентивный подход в современной нефрологии потребовал выработки простых критериев и универсальной классификации, позволяющих оценивать степень дисфункции почек, прогноз и четко планировать те или иные лечебные воздействия [1,2]. Общепризнанная трактовка тяжести поражения почек требовалась и для решения медико-социальных и медико-экономических проблем. Только на основе единых подходов и единой терминологии можно проводить адекватную оценку заболеваемости и распространенности тех или иных болезней, составлять соответствующие региональные и национальные регистры пациентов и на этой базе рассчитывать потребность в соответствующих методах лечения,

а также планировать необходимые финансовые затраты.

Исторически первая попытка решения данных проблем была инициирована в начале XXI столетия Национальным Почечным Фондом США (National Kidney Foundation – NKF) при участии большой группы экспертов (комитет K/DOQI-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), которая включала специалистов в области нефрологии, эпидемиологии, клинической лабораторной диагностики, диетологии, социальной деятельности, геронтологии, а также семейной медицины. Проведенный анализ многочисленных публикаций по вопросам диагностики и лечения заболеваний почек, прогностической роли ряда показателей, терминологических понятий лег в основу концепции хронической болезни почек (ХБП – chronic kidney disease – CKD) [3]. В дальнейшем в разработке данной концептуальной модели принимали участие эксперты Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA) [4] и комитета KDIGO (Kidney Disease:

Improving Global Outcomes) [5], а понятие и классификация ХБП получила признание и широкое распространение в мировой медицине. Проблему ХБП, начиная с 2003 г., неоднократно обсуждали на различных форумах отечественных нефрологов, в связи с чем Пленум Правления Научного Общества Нефрологов России (Москва, 17-18 октября 2007 г), детально проанализировав данные вопросы, счел необходимым разработку соответствующих Национальных Рекомендаций.

Раздел I. Хроническая болезнь почек, как важная медицинская и социальная проблема

Рекомендация 1

Внедрение концепции ХБП в практическую работу службы национального здравоохранения следует рассматривать как важный стратегический подход к снижению сердечно-сосудистой и общей смертности, увеличению продолжительности жизни населения, а также к снижению расходов на госпитальное лечение осложнений дисфункции почек и проведение заместительной почечной терапии.

Комментарий

В ряде крупных популяционных исследований показано, что даже начальное снижение функции почек, когда уровень креатинина в сыворотке крови «нормален» или только незначительно повышен, сопровождается резким увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В одном из них (Cardiovascular Heart Study) было установлено, что у лиц 65 лет и старше умеренное снижение функции почек сопровождалось увеличением распространенности артериальной гипертензии (с 36% до 55%), ИБС (с 13% до 26%), сердечной недостаточности (с 3% до 8%). При этом увеличивалась как общая, так и сердечно-сосудистая заболеваемость *de novo* [6]. В исследовании ARIC (The Atherosclerosis risk in Communities), включавшем лиц в возрасте 45-64 лет, наличие почечной дисфункции ассоциировалось с увеличением распространенности ИБС (с 4,4% до 11%), цереброваскулярных заболеваний (с 4,4% до 10%) и сахарного диабета (с 13% до 24%) [6]. Итоги другого проспективного популяционного исследования, проведенного в датском городе Noorh, показали, что у лиц в возрасте от 50 до 75 лет риск сердечно-сосудистой летальности увеличивался на 26% на каждые 5 мл/мин снижения СКФ. Это соответствует почти двукратному увеличению смертности от сердечно-сосудистой патологии при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин [7]. Результаты швейцарских исследователей (SAPALDIA – Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in

Adult) показали значительное увеличение частоты встречаемости факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, как у мужчин, так и женщин при снижении СКФ [8].

Существуют и другие доказательства важной роли состояния почек в детерминации вероятности развития кардиоваскулярных осложнений у больных, не имеющих явной первичной ренальной патологии. В частности J. Segura и соавт. [9] нашли, что снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин ассоциируется с отчетливым увеличением нежелательных сердечно-сосудистых последствий у пациентов с артериальной гипертензией. Приведенные данные согласуются и с результатами ряда других исследований, подтвердивших, что ухудшение функционального состояния почек при артериальной гипертензии связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза [10].

Другим фактором, способствовавшим существенному пересмотру представлений о взаимосвязях между патологией почек и кардиоваскулярной системы, явилось накопление сведений о том, что сердечно-сосудистая заболеваемость в популяции почечных больных значительно выше, чем это можно было бы ожидать, исходя из воздействия традиционных для кардиологии факторов риска. Все перечисленные данные позволяют расценивать сам факт снижения функции почек в качестве причины ускоренного развития патологии сердечно-сосудистой системы [11].

Последнее обстоятельство, по-видимому, объясняется теми метаболическими и гемодинамическими сдвигами, которые сопутствуют развитию почечной дисфункции и которые обеспечивают в такой ситуации преобладание нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурия/протеинурия, системное воспаление, оксидативный стресс, анемия, гипергомоцистеинемия [12].

Таким образом, взаимоотношения дисфункции почек и изменений сердечно-сосудистой системы носят многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. В этом контексте, с одной стороны, почка может выступать как орган-мишень для действия большинства известных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми изменениями; с другой – активно вмешиваться в формирование системных метаболических и сосудистых патологических процессов, являясь активным генератором и традиционных, и нетрадиционных факторов риска. Таким образом, замыкается сложный патогенетический круг, определяющий судьбу таких пациентов. Подобный взгляд на взаимообусловленность патологических процессов в сердечно-сосудистой системе и почках, дву-

направленность действия факторов риска, клиническая предсказуемость конечных результатов такого сочетания, с одной стороны, позволяет представлять данные взаимоотношения как непрерывную цепь событий, составляющих *кардио-ренальный континуум* [12], с другой – открывает дополнительные перспективы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП.

Не менее важно то, что нефрология является весьма затратной отраслью здравоохранения [13]. Наибольшая часть расходов приходится на проведение заместительной почечной терапии (ЗПТ). По некоторым оценкам во всем мире на программы диализа в начале 2000-х годов ежегодно уходило 70-75 миллиардов \$. При сохранении текущих темпов прироста распространенности терминальной почечной недостаточности к 2010 г. расходы, связанные с ЗПТ, могут достигнуть 1 триллиона \$ (!) [13].

В странах Евросоюза, где распространенность ЗПТ составляет в среднем 664/млн населения лечение одного больного обходится более чем в 22000 \$ в год. В США затраты на ведение одного пациента на регулярном гемодиализе превышают 52000 \$ в год, а стоимость лечения больного с трансплантированной почкой составляет около 18500 \$ в год. При этом расходная часть бюджета системы Medicare, направляемая на обеспечение ЗПТ, достигает 5%, тогда как доля этих пациентов составляет всего 0,7% от общего числа больных, охваченных данной системой. В Европе в 1994 г. часть общего бюджета здравоохранения, направляемая на обслуживание пациентов на ЗПТ, варьировала от 0,7% в Соединенном Королевстве до 1,8% в Бельгии. При этом, доля больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) в первом случае составляла 0,022%, а во втором 0,04% от общей численности населения [13].

Объем средств, затрачиваемых на оказание помощи нефрологическим больным, в первую очередь, получающим ЗПТ, естественно зависит от социально-экономической ситуации в конкретной стране или даже регионе. Кроме того, понятно, что общая сумма затрат должна быть тесно связана с распространенностью ЗПТ. При этом расходы развитых и развивающихся стран, очевидно, не сопоставимы. В странах бывшего социалистического блока, особенно если включить в рассмотрение республики бывшего СССР, доступность ЗПТ была крайне низкой. Однако во многих этих государствах в 90-е годы прошлого века, в том числе и в России, в данном плане был достигнут существенный прогресс [13].

Проведение ЗПТ требует очень высоких зат-

рат, поэтому становится очевидной целесообразность поиска подходов, не вредящих пациенту, но снижающих расходы. Одним из таких направлений может быть проведение мер по ренопротекции. Понятно, что если удастся отодвинуть начало ЗПТ, то затраты на ее выполнение могут уменьшиться. Результаты международного мультицентрового исследования RENAAL, в котором изучалось влияние лозартана на течение диабетической нефропатии у пациентов с инсулин-независимым сахарным диабетом показали, что в целом за 4 года на каждых 100 пациентах можно «сэкономить» от 1502855 до 528591 \$ (за счет отдаления начала ЗПТ) [13]. Экономическую эффективность раннего выявления данного состояния косвенно подтверждает и опыт стран Азиатско-Тихоокеанского Региона (АТР), который, правда, относится к детской популяции. В ряде государств АТР действуют программы «скрининга мочи у детей для предотвращения хронической болезни почек». Суть этих программ сводится к обследованию школьников разных возрастных групп путем выполнения элементарного анализа мочи (с помощью диагностических «полосок»), позволяющего выявлять гематурию и протеинурию. Раннее выявление аномалий состава мочи дает основания для дальнейшего углубленного обследования, назначения соответствующего лечения и выбора мер вторичной профилактики. Именно с таким подходом японские педиатры-нефрологи связывают тот факт, что в их стране число детей и молодых людей, которым ежегодно начинают ЗПТ, примерно вдвое ниже, чем, например, в США. Данная точка зрения подтверждается и результатами, полученными на Тайване, где реализация программы скрининга мочи у школьников началась в 1990 г. На этом острове число детей в возрасте 6-15 лет, которым требовалось начало диализа, снизилось с 19 на млн населения в 1992 г. до 8 на млн в 1997 [13].

Последнее подтверждает необходимость не только раннего выявления этих стадий заболевания, но и проведения специальных эпидемиологических исследований. На основе результатов таких разработок в последующем можно прогнозировать уровень затрат на лечение пациентов с ХБП.

Раздел II. Определение, критерии диагноза и классификация хронической болезни почек

Рекомендация 2.1

Под ХБП следует понимать наличие любых признаков повреждения почек, персистирующих в течение трех и более месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

Комментарий

3-месячное ограничение в качестве временно-го параметра определения ХБП было выбрано потому, что в данные сроки острые варианты развития дисфункции почек, как правило, завершаются выздоровлением, а хронические проявляются стойкими клинико-морфологическими признаками патологического процесса.

ХБП – понятие наднозологическое, но не является формальным объединением хронических повреждений почек различной природы. Причины выделения этого понятия гораздо глубже. Они базируются на единстве основных патогенетических механизмов прогрессирования патологического процесса в почечной ткани (табл. 1), общности многих факторов риска развития и прогрессирования заболевания (см. табл. 6,7) при повреждении почек разной этиологии и вытекающих отсюда способов первичной и вторичной профилактики.

Следует подчеркнуть, что понятие ХБП, в первую очередь, направлено на необходимость выявления факта персистирующего повреждения почек и оценки их глобальной функции. В то же время, оно, ни в коей мере, не отменяет этиологического

подхода к диагностике и терапии конкретного заболевания почек.

Более того, в любом случае ХБП следует стремиться к идентификации конкретной этиологической причины (или причин) развития повреждения почек [3]. Термин ХБП с уточнением ее стадии целесообразно указывать в диагнозе после описания нозологической формы основного почечного заболевания и его проявлений.

В отдельных случаях диагноз ХБП может быть установлен без детализации (диагностики) ее причины до проведения окончательной диагностики или когда диагноз почечного заболевания не удастся установить, несмотря на тщательно проведенное обследование [5]. При временной неопределенности конкретных причин повреждения почек или отсутствия возможности/необходимости установить этиологический диагноз, употребление термина «ХБП» с уточнением стадии позволяет определить подходы к оценке прогноза и объему лечебных мероприятий (см. раздел IV).

Рекомендация 2.2

Диагноз ХБП следует устанавливать на основании следующих критериев:

1) наличие любых клинических маркеров повреждения почек, включая изменения состава мочи и крови, подтвержденных с интервалом не менее 3 месяцев;

2) любые маркеры необратимых структурных изменений органа, выявленные однократно при прижизненном морфологическом исследовании органа или при его визуализации;

3) снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) $< 60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ в течение трех и более месяцев, вне зависимости от наличия других признаков повреждения почек.

Комментарий

Диагностика ХБП может базироваться на выявлении любых морфологических и клинических маркеров почечного повреждения. К лабораторным маркерам почечного повреждения можно отнести альбуминурию, протеинурию, изменения в осадке мочи, данные биохимических анализов крови и мочи, изменения при функциональных методах исследования, характерные для нарушения тех или иных парциальных функций почек (рис. 1). В соответствии с определением для диагностики ХБП необходимо подтверждение наличия этих маркеров, как минимум, с 3-месячным интервалом. Такой же интервал необходим для подтверждения снижения уровня СКФ $< 60 \text{ мл/мин}$, как критерия ХБП.

При этом для диагностики ХБП достаточно

Таблица 1

Общие механизмы прогрессирования хронических заболеваний почек

Группы	Факторы
Функционально-адаптивные механизмы	Гиперперфузия и гиперфльтрация в клубочках Внутриклубочковая гипертензия Гиперперфузия почек Гипоксия интерстиция Нарушения почечного транспорта белка (протеинурия) Активация РААС
Структурно-клеточные адаптивные механизмы	Увеличение диаметра капилляров клубочка Гипертрофия структур почек Дисбаланс между синтезом и деградацией матрикса соединительной ткани почек Гломерулосклероз Тубуло-интерстициальный склероз
Изменения экспрессии медиаторов клеточного и структурного повреждения	Цитокины Факторы роста Пептиды (макромолекулы)
Метаболические и эндокринные механизмы	Высокое потребление белка Дислипидопротеидемия Нарушения минерального обмена Гиперпаратиреозидизм Гиперурекимия Гипергомоцистеинемия Анемия
Врожденные и генетические факторы	Врожденное уменьшение количества нефронов Полиморфизм генов, контролирующих экспрессию нефротропных биологически активных веществ

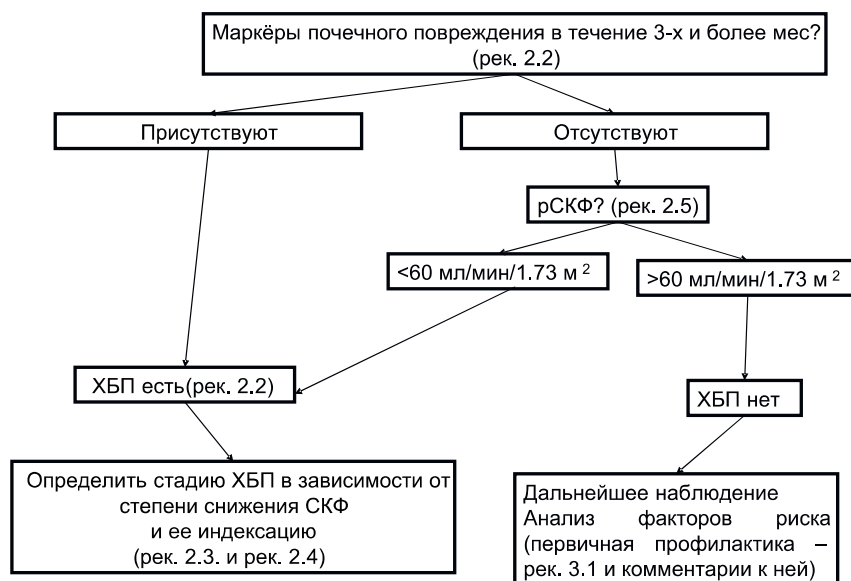


Рис. 1. Алгоритм диагностики ХБП.

однократного исследования в том случае, если на наличие необратимых структурных изменений органа недвусмысленно указывают данные инструментальных визуализирующих или прижизненных морфологических методов.

Вместе с тем, для ранних (1-3) стадий ХБП характерно бессимптомное течение, а явные клинико-лабораторные изменения, так же как и изменения картины органа при его визуализации, как правило, указывают на далеко зашедший процесс. С другой стороны, в рутинной клинической практике при отсутствии любых других признаков хронического повреждения почек СКФ и уровень суточной альбуминурии (или ее эквивалент) являются единственными показателями, позволяющими исключить или подтвердить наличие субклинического течения ХБП. Это особенно касается медленно развивающихся почечных процессов, таких как сосудистые поражения почек и принципиально важно, поскольку вторичная профилактика прогрессирования ХБП (см. раздел IV) наиболее эффективна на ее ранних стадиях

Одновременная оценка двух основных показателей – СКФ и альбуминурии/протеинурии – занимает центральное место в первичной диагностике ренальной дисфункции также и потому, что эти показатели используются для определения

прогноза, контроля течения и/или темпов прогрессирования на фоне терапии.

Рекомендация 2.3

ХБП следует разделять на стадии/подстадии в зависимости от значений скорости клубочковой фильтрации (табл. 2).

Комментарий

Оценка тяжести (или стадии) ХБП осуществляется по величине снижения уровня СКФ – параметра наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) характеризующего глобальную функцию почек. СКФ – показатель, отражающий количество действующих нефронов и суммарный объем их работы, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций.

Новым подходом, в сравнении с исходной классификацией [3] является выделение в 3 стадии ХБП двух подстадий (NKF/KDOQI). Такое разделение целесообразно, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3 ст. с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м². Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с грацией СКФ в пределах от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений [5, 14,15].

Как указывают эксперты NKF и KDIGO, понятие ХБП ограничивает использование таких терминов, как «почечная недостаточность» и «хроническая почечная недостаточность». Как известно, в англоязычной нефрологической литературе большое распространение получил термин «конечная стадия болезни почек» («end-stage renal disease»), поэтому экспертами NKF было признано целесообразным сохранить возможность его употребления в практической работе [3]. Эквивалентом термина «конечная стадия болезни почек» является широко распространенное в отечественной медицине понятие «терминальная по-

Таблица 2

Стадии ХБП в зависимости от уровня СКФ

Стадия ХБП	1	2	3		4	5
			А	Б		
СКФ, мл/мин	≥90	60-89	45-59	30-44	15-29	<15 или диализ
Описание	Нормальная функция	Начальное снижение	Умеренное снижение		Выраженное снижение	ПН*

*ПН – почечная недостаточность.

«конечная стадия болезни почек» является широко распространенное в отечественной медицине понятие «терминальная по-

Таблица 3

Индексация стадий ХБП

Стадия ХБП	1	2	3		4	5
			А	Б		
Индекс прогрессирувания (протеинурии)	Н М П	Н М П	Н М П	Н М П	Н М П	-
Индекс ЗПТ	Т	Т	Т		Т	Т/Д

«Н» – нормоальбуминурия (определяется как альбуминурия <15 мг/сутки или <15 мг/г креатинина мочи); «М» – микроальбуминурия (определяется как альбуминурия 15-299 мг/сутки или 15-299 мг/г креатинина мочи); «П» – протеинурия определяется как 1) альбуминурия ≥300 мг/сутки или ≥300 мг/г креатинина мочи или 2) протеинурия 500 мг/сутки или ≥500 мг/г креатинина мочи).

почечная недостаточность» (ТПН). ТПН должна включать больных, как уже получающих диализ, так и пациентов с 5-й стадией ХБП, которым заместительное лечение еще не начато. При этом следует отказаться от таких терминов, как «терминальная хроническая почечная недостаточность», «терминальная стадия хронической почечной недостаточности и т.д. [16].

Рекомендация 2.4

В пределах каждой из первых четырех стадий ХБП целесообразна их индексация в зависимости от выраженности альбуминурии/протеинурии – нормоальбуминурия (Н), микроальбуминурия (М) и протеинурия (макроальбуминурия) (П), а для случаев ЗПТ следует указывать ее вид – диализ (Д), трансплантация почки (Т) (табл. 3).

Комментарий

Уровень экскреции альбумина/белка с мочой является важным физиологическим показателем и клиническим симптомом, поскольку отражает состояние проницаемости гломерулярного барьера и реабсорбционную ёмкость проксимальных канальцев.

Мочу для определения уровня альбуминурии/протеинурии можно собирать, как за определенный интервал времени (обычно за сутки), так и при однократном мочеиспускании (обычно утренняя порция). В последнем случае, необходимо рассчитывать соотношение альбумин мочи/креатинин мочи [5]. Этот показатель, выражен-

ный в мг альбумина/г креатинина практически со 100%-ой чувствительностью и специфичностью соответствует значениям мочевой экскреции альбумина за сутки, выраженной в мг.

Индексация 1-й – 4-й стадий ХБП в зависимости от уровня альбуминурии/протеинурии является существенным дополнением классификации, позволяющим в компактной форме иметь важную информацию для оценки прогноза течения ХБП и планирования лечебно-профилактических мероприятий.

Микроальбуминурия (МАУ) – выделение с мочой количеств альбумина, не превышающих 300 мг/сутки (или 300 мг/г) (табл. 4). МАУ может быть выявлена только с помощью специальных методов исследования (тест-полосок «сухой химии» – полуколичественно, нефелометрически/турбидиметрически – количественно). В случаях МАУ, обычные биохимические способы оценки протеинурии в разовых порциях мочи дают отрицательные результаты, а при исследовании суточной мочи экскреция белка не превышает 500 мг. Таким образом, при отсутствии клинически явной протеинурии исследование мочи на альбумин позволяет определять относительно ранние стадии хронического поражения почек.

Современные данные свидетельствуют о том, что МАУ является наиболее ранним и достаточно распространенным признаком поражения гломерулярного барьера при ряде заболеваний, например, сердечно-сосудистых и сахарного диабета (СД) [17]. В крупных многоцентровых исследованиях (PREVEND, LIFE) МАУ обнаруживали у 20–30% лиц с артериальной гипертензией, у 25–40% пациентов с диабетом типов 1 или 2 (AUSDIAB, DEMAND) и у 5–7% условно здоровых лиц в общей популяции (PREVEND, HAND, AUSDIAB) [18]. Развитие МАУ связано практически со всеми компонентами метаболического синдрома [19] и отмечается при табакокурении [20]. Считается, что МАУ отражает наличие в организме генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе развития атеросклероза [16]. Общие принятые градации альбуминурии с большой до-

товерностью характеризуют относительный риск ИБС у пациентов с артериальной гипертензией [21].

Какой уровень альбуминурии следует считать нормальным? Длитель-

Критерии альбуминурии

Экскреция альбумина, мг/сут	Концентрация альбумина, мг/л	Отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи		Терминология
		мг/ммоль	мг/г	
<15	<10	<1,5	<15	Норма
15-300	10-200	1,5-30	15-300	«Микроальбуминурия»
>300	>200	>30	>300	«Макроальбуминурия», «клиническая протеинурия»

Таблица 4

ное время, таким уровнем считали мочевую экскреция альбумина <30 мг/сутки. Однако в последние годы растет число доказательств того, что уровень экскреции альбумина с мочой ниже принятой границы нормы («lowgrade МА») также ассоциируется с нарастанием риска развития кардиоваскулярных заболеваний и сопровождается повышением уровня общей смертности, даже у практически здоровых людей (без наличия сахарного диабета или артериальной гипертензии) [22,23].

Результаты исследования PREVEND (проспективное наблюдение длительностью 4,2 года), в котором изучались риски развития артериальной гипертензии и СД типа 2 в общей популяции *de novo* [24], показали, что при альбуминурии в диапазоне 15-29 мг/сутки вероятность появления данных заболеваний в полтора-два раза больше, чем у людей с величиной экскреции альбумина с мочой менее 15 мг/сут. Аналогичные данные были получены и в отношении уровней АД [16].

В конечном итоге, тезис о том, что МАУ «низкой степени», действительно связана с повышением риска нежелательных кардиоваскулярных событий и смерти нашел подтверждение в работе J.P. Forman и В.М. Brenner [25], которые проанализировали результаты ряда крупных популяционных исследований. Поэтому в настоящее время стоит признать целесообразным в качестве маркера почечного повреждения считать верхним порогом нормальных значений мочевого альбумина (т.е. нормоальбуминурией) 15 мг/сут (или $15 \frac{\text{мг альбумина}}{\text{г креатинина}}$), а не 30 мг/сут (30 мг/г) как предлагалось ранее (см. табл. 4).

Значение суточной протеинурии (или отношение протеин/креатинин в разовой порции мочи), имеющее предикторную роль в отношении почечного прогноза, составляет > 0,5 г/сутки [26]. В настоящее время не вызывает сомнений то, что уровень протеинурии является не только симптомом ренальной дисфункции, но и независимым фактором риска дальнейшего снижения СКФ у пациентов с почечными повреждениями различной этиологии [27–35].

Таким образом, индекс «н» в классификации ХБП указывает на относительно низкие риски прогрессирования дисфункции почек и сердечно-сосудистой патологии (отсутствие дополнительных рисков прогрессирования дисфункции почек и сердечно-сосудистой патологии); индекс «м» у больного с ХБП указывает на существенное увеличение риска сердечно-сосудистых событий при относительно низком риске прогрессирования дисфункции почек; индекс «п» означает наличие протеинурии и указывает на высокую вероятность

прогрессирования и почечной и кардиоваскулярной патологии.

Эксперты KDIGO указывают на несостоятельность терминов «микроальбуминурия», «макроальбуминурия» и, соглашаясь с их использованием в настоящий момент, предполагают, что в будущем они подлежат отмене или замене [5].

Термин ХБП должен указываться в диагнозе после описания нозологической формы и проявлений основного почечного заболевания. С учетом, высказанных выше предложений, диагноз может, например, формулироваться следующим образом:

- Аномалия развития почек: удвоение чашечно-лоханочной системы справа. ХБП 2-н.
- Сахарный диабет, тип 2. Диабетическая нефропатия. ХБП 3Б-п.
- Гипертоническая болезнь III ст. Риск 3. Гипертонический нефросклероз. ХБП 3А-м.
- Фокально-сегментарный гломерулосклероз. Нефротический синдром. ХБП 3А-п.
- IgA-нефропатия. Изолированный мочево-вой синдром. ХБП 1-п.

Рекомендация 2.5

Для диагностики ХБП в широкой клинической практике следует применять расчетные значения СКФ (рСКФ); использование только концентрации креатинина сыворотки крови с целью оценки функции почек не рекомендуется

Комментарий

Несмотря на то, что «золотым стандартом» измерения СКФ, по-прежнему, остаются трудоемкие клиренсовые методики для широкой практической работы вполне могут быть использованы и весьма простые способы расчета клиренса креатинина или СКФ, позволяющие обходиться только измерениями сывороточных показателей без сбора суточной мочи. Допустимым считается применение формулы D.W. Cockcroft и M.H. Gault [36]:

$$Ccr = [(140 - Bz) \times MT \times 1,73] / 72 \times Scr \times Sm$$

полученное значение у женщин следует умножить на 0,85,

где: Bz – возраст, г; MT – масса тела, кг; Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/100 мл, Sm – площадь поверхности тела конкретного индивидуума.

При использовании системы СИ более удобны следующие представления уравнения D.W. Cockcroft и M.H. Gault.

Для мужчин:

$$Ccr = \frac{1,23 \times [(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}]}{\text{креатинин сыворотки крови, мкмоль/л}};$$

Для женщин:

$$C_{cr} = \frac{1,05 \times [(140 - \text{возраст, годы}) \times \text{масса тела, кг}]}{\text{креатинин сыворотки крови, мкмоль/л}},$$

Формула Cockcroft-Gault предсказывает именно клиренс креатинина (а не СКФ!) и выведена с помощью регрессионного анализа данных обследования 249 пациентов с концентрацией креатинина в сыворотке крови от 0,99 до 1,78 мг/100 мл (87 – 158) мкмоль/л. Поэтому уравнение Cockcroft-Gault не следует применять у пациентов со снижением СКФ менее 30 мл/мин. Значения клиренса креатинина, рассчитанные по уравнению Cockcroft-Gault, должны приводиться к стандартной площади поверхности тела. При этом площадь поверхности тела конкретного индивидуума (Sm) может определяться по формулам D. Dubois, E.F. Dubois:

$$Sm (m^2) = 0,007184 \times MT^{0,425} \times PT^{0,725}$$

или E. Gehan, S.L. George:

$$Sm (m^2) = 0,0235 \times MT^{0,51456} \times PT^{0,42246},$$

где: MT – масса тела, кг; PT – рост, см.

Более обоснованным считается применение уравнений, выведенных на основе результатов исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [37]. Один из вариантов этих уравнений позволяет оценивать величину СКФ исходя из концентраций креатинина, мочевины и альбумина в сыворотке крови, возраста, пола и расы пациента:

$$СКФ_{MDRD7} \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 170 \times (Scr \times 0,0113)^{-0,999} \times B3^{0,176} \times (Sur \times 2,8)^{-0,17} \times AL^{0,318},$$

где: Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л, $B3$ – возраст, годы, Sur – концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л, AL – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/дл. У женщин полученную величину следует умножить на 0,762; у чернокожих пациентов – на 1,18.

Предложен и упрощенный вариант уравнения MDRD, который требует знания только концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы больного [38]:

$$СКФ, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 186 \times (Scr)^{-1,154} \times (B3)^{-0,203} \times (0,742_{\text{ж}}) \times (1,210_{\text{аа}}),$$

где: Scr – мг/100 мл = Scr мкмоль/л: 88,4; $B3$ – возраст, г; $_{\text{ж}}$ – женщины; $_{\text{аа}}$ – афроамериканцы.

Представленные выше методы оценки СКФ, основанные на данных исследования MDRD, показали хорошее соответствие результатам определения этого параметра с помощью референтного способа (клиренса ^{125}I -йоталамата). При этом, существенным преимуществом таких подходов является то, что они были получены на основе обследования большой группы пациентов (более 500 человек) с разной степенью нарушения функции почек [37]. С практических позиций существенной разницы между значениями СКФ, рассчитанными по обоим вариантам уравнений MDRD, нет.

Любое измерение концентрации креатинина в сыворотке крови должно дополняться определением рСКФ. Такой образ действий с 2006 г. принят в Великобритании [39] и ряде других стран.

Однако существуют ситуации, в которых использование расчетных методов оценки СКФ не приемлемо:

- Пациенты старше 80 лет
- Нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей)
- Выраженные истощение или ожирение
- Заболевания скелетной мускулатуры
- Паралегия и квадрилегия
- Вегетарианская диета
- Быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий нефритический синдром, острая почечная недостаточность)
- Лечение нефротоксичными препаратами
- При решении вопроса о начале заместительной почечной терапии.

В таких обстоятельствах необходимо воспользоваться, как минимум, стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина или другими клиренсовыми методами.

Необходимо также помнить, что формулы Cockcroft-Gault и MDRD неприменимы у детей. У них, согласно клиническим рекомендациям NKF СКФ рассчитывают по формулам Schwartz или Counahan [3].

Раздел III. Факторы риска и скрининг хронической болезни почек

Рекомендация 3.1.

Все взрослые пациенты с наличием сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, и наличием других факторов риска ХБП должны подвергаться скринингу с определением СКФ и отношения альбумин/креатинин мочи.

Комментарий

Существенное влияние на развитие и прогрессирование хронических заболеваний почек в той или иной популяции может оказать целый ряд фак-

Таблица 5

Факторы риска развития ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой 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 Хроническое воспаление/оксидативный стресс Инфекции и конкременты мочевых путей Обструкция нижних мочевых путей Лекарственная токсичность Высокое потребление белка и соли Дислипидемия Табакокурение Ожирение/метаболический синдром Гипергомоцистеинемия Беременность

Таблица 6

Факторы прогрессирования ХБП

Немодифицируемые	Модифицируемые
Пожилой 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 Хроническое воспаление/оксидативный стресс Беременность Нарушения кальций-фосфорного обмена (гиперпаратиреоз) Высокобелковая диета и повышенное потребление натрия с пищей

торов. К ним относятся распространенность некоторых инфекций, прием ряда лекарственных препаратов, алкоголь и курение, состояние окружающей среды, климат, характер и традиции питания, генетические особенности популяции и др. [1,2, 40–42]. Однако наиболее интересно то, что многие факторы, ассоциирующиеся с развитием дисфункции почек, одновременно являются и «традиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, среди которых АГ, СД, возраст, мужской пол, дислипидемия, ожирение, метаболический синдром, табакокурение.

С другой стороны результаты многочисленных исследований показывают, что нетрадиционные факторы кардиоваскулярного риска (анемия, хроническое воспаление, гипергомоцистеинемия, увеличение синтеза асимметричного диметиларгинина,

оксидативный стресс, активация ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, стресс, гиперурикемия, натрийуретические факторы разного происхождения и др.) ассоциируются, а возможно причинно обусловлены прогрессирующей дисфункцией почек [12, 43, 44].

В «концептуальной модели» хронической болезни почек NKF и KGIGO предпринята попытка классифицировать ФР [5]. Выделены следующие группы таких факторов. Во-первых, ФР, повышающие восприимчивость почечной паренхимы к повреждающим агентам. Во-вторых, ФР инициации повреждения почечной ткани. Затем, ФР прогрессирования почечного повреждения и, наконец, ФР ТПН, которые имеют значение для вопросов профилактики у больных, получающих ЗПТ. Однако с практической точки зрения, такое деление представляется не идеальным. Провести четкую грань, например, между факторами инициации и прогрессирования ХБП невозможно. Авторы данных Рекомендаций считают целесообразным принять следующую градацию факторов риска, выделив немодифицируемые и модифицируемые ФР и разделив их на факторы развития и факторы прогрессирования ХБП (табл. 5, 6). Хотя отчетливо дифференцировать факторы развития от факторов прогрессирования и в данном случае не представляется возможным.

Раздел IV. Основные подходы к профилактике хронической болезни почек

Рекомендация 4.1

Основой первичной профилактики ХБП является раннее выявление, устранение или минимизация факторов риска ее развития.

Комментарий

Подходы к первичной профилактике ХБП неотделимы от мероприятий по ее скринингу и выявлению факторов риска. Однако нетрудно заметить, что часть факторов риска развития ХБП (пожилой возраст, семейный анамнез по ХБП, уменьшение массы почечной паренхимы; низкий вес при рождении; расовые и этнические отличия – см. табл. 5) относятся к немодифицируемым. Поэтому основой первичной профилактики ХБП является скрининг данного состояния, диспансерное наблюдение представителей групп риска и медицинские рекомендации по контролю модифицируемых ФР.

Рекомендация 4.2

Вторичная профилактика ХБП должна быть одновременно направлена на предупреждение развития сердечно-сосудистой патологии и отдаление сроков появления почечной не-

достаточности за счет торможения, стабилизации или регресса основного патологического процесса в почках, а также раннего выявления и оптимального контроля факторов риска прогрессирования почечной дисфункции и кардиоваскулярных осложнений.

Комментарий

Выраженная активность основного патологического процесса в почечной ткани остается одной из основных причин, определяющих высокую скорость прогрессирования ХБП. Данное положение, очевидно, наиболее справедливо для «первичных» заболеваний почек и подтверждает необходимость энергичной этиопатогенетической терапии таких болезней. Как уже отмечалось выше, понятие ХБП, являясь наднозологическим, не отменяет нозологического подхода к диагностике и лечению данного состояния. При этом лечение, включающее этиотропную и патогенетическую терапию заболевания, приведшего к ХБП, должно основываться на принципах доказательной медицины.

Диабетическая нефропатия является, пожалуй, наиболее изученной моделью, детально описана и не требует специального обсуждения. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что диабетическая нефропатия – одна из лидирующих причин развития ТПН [45]. С другой стороны, результаты исследования DOCTT продемонстрировали позитивное влияние строгого гликемического контроля на фоне «интенсивной» инсулинотерапии на уровни микро- и макроальбуминурии по сравнению с «обычным» режимом назначения инсулина [46]. При «интенсивном» лечении (уровень HbA1c 7%) по сравнению с «обычной» тактикой (уровень HbA1c 7,9%) достижение «микровазкулярных конечных точек», включая почечную недостаточность, уменьшалось на 25% [47]. Японские исследователи наблюдали 110 пациентов с СД типа 2 в течение 6 лет и обнаружили, что при режиме «множественных инъекций инсулина» проявления прогрессирования диабетической нефропатии наблюдаются в 6,6% случаев по сравнению с 28% при «обычном режиме инсулинотерапии» [48]. Результаты этой же работы показали, что целевым уровнем, предотвращающим развитие и прогрессирование ДН, является значение HbA1c < 6,5% [48].

Роль артериальной гипертензии (АГ), как одного из важнейших факторов риска развития и механизма прогрессирования ХБП в настоящее время также не вызывает сомнений. Однако не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти больных от почечной недостаточности, как это традиционно было принято считать [49]. В круп-

номасштабных исследованиях HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) и INSIGHT (Intervention as a Goal in Hypertension Treatment) было установлено, что умеренное снижение функции почек (клиренс креатинина < 60 мл/мин, что соответствует III стадии ХБП; см. табл.1) у больных с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией отмечается в 13- 30% случаев [50,52]. Даже высокие уровни нормального артериального давления («высоконормальное артериальное давление») сопряжены с повышенным риском развития ХБП [52]. Поэтому неудивительно, что в США ТПН, ассоциированная с АГ, является второй по частоте причиной начала ЗПТ, а прирост таких случаев с 1990 по 2001 год составил 50% [53].

В целом же следует отметить, что постоянный рост заболеваемости ТПН на фоне СД и АГ в последние три декады привел к резкому изменению этиологической структуры популяции больных, получающих лечение диализом и трансплантацией почки. Поражения почек, связанные с сосудистой патологией прочно занимают лидирующие позиции при стабильном и относительно низком вкладе в структуру ТПН другой почечной патологии [54].

Дислипидемия, ожирение и метаболический синдром. Гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания, а гиполипидемическая терапия способствует сохранению функции почек [55]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислипидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной патологии этого органа. В эпидемиологических исследованиях было установлено, что гиперхолестеринемия [56], гипертриглицеридемия [57] и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [56] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здоровых людей.

Вероятность развития ХБП, очевидно, должна возрастать при сочетании нескольких факторов риска. Данное положение находит подтверждение, например, при метаболическом синдроме. Оказалось, что распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в общей популяции увеличивалась с 0,9%, в случае наличия одного фактора риска, до 9,2% если присутствовали все пять признаков метаболического синдрома. Соответственно этому распространенность микроальбуминурии возрастала с 4,9% до 20,1% [58]. С другой стороны, имеются данные, свидетельствующие о том, что значение метаболического синдрома, как одного из потенциальных условий появления ХБП наиболее существенно у сравнительно молодых (моложе 60 лет) людей [59].

Кроме того, результаты последних сообщений свидетельствуют о том, что значения индекса массы тела (ИМТ) $>25 \text{ кг/м}^2$ ассоциируются с нарастанием риска развития ТПН при длительном наблюдении у молодых людей, даже при отсутствии у них специфической почечной патологии, артериальной гипертензии и сахарного диабета [60]. Наконец, следует иметь в виду, что гемодинамические сдвиги в почках (нарастание СКФ и фильтрационной фракции) отмечались у молодых здоровых людей с ИМТ $25 \geq \text{кг/м}^2$ только при высоком потреблении соли [61].

Оксидативный стресс и хроническое воспаление. Оксидативный стресс (ОКСТР) – это повреждение тканей в результате избыточного образования свободно-радикальных окислительных компонентов и недостаточности механизмов антиоксидантной защиты (АОЗ). Среди нормальных метаболитов клетки, обладающих окислительными свойствами главное место, несомненно, принадлежит так называемым «активным формам кислорода» (АФК), к которым относятся супероксиданион, перекись водорода, оксид азота, пероксинитрит, гидроксильный радикал, гипохлорная кислота. Физиологический смысл образования АФК состоит в том, что данные реакции являются составной частью неспецифической защитной системы организма против патогенов, микроорганизмов, опухолевых клеток. Однако в патологических условиях нормальные клетки организма также могут стать мишенью АФК [62]. Реакциям свободно-радикального окисления (СРО) с участием АФК подвергаются аминокислоты, белки, углеводы, однако наиболее чувствительны к СРО липиды: в первую очередь, ненасыщенные жирные кислоты (НЖК), как свободные, так и в составе фосфолипидов (ФЛ) [62].

ОКСТР является атрибутом и важной причиной развития сердечно-сосудистых и других осложнений ТПН [63]. В настоящее время имеются и свидетельства и того, что ОКСТР выявляется уже на самых ранних стадиях развития ХБП, причем в такой ситуации он может ускорять атерогенез [62,64].

В настоящее время показано, что маркеры воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и другие имеют прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистой патологии [65-67]. Высокие уровни маркеров воспаления ассоциируются с плохим сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом [68,69].

Вместе с тем СРБ может выступать в качестве раннего маркера почечной дисфункции [70,71],

а его уровень в крови обратно коррелирует с величиной СКФ у больных с ХБП [72,73]. Воспалительная реакция, особенно в тубулоинтерстициальном пространстве почек, играют решающую роль в прогрессировании ХБП, даже у больных с неиммунными нефропатиями [74,75]. Однако роль СРБ в оценке прогноза ХБП и эффективности проводимой терапии нуждается в уточнении [70]. Для оценки роли воспаления в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистой и почечной патологии исследуется «высокочувствительный СРБ» (high-sensitivity C-RP), для определения которого используются специальные методы.

В настоящее время существует много косвенных и прямых доказательств того, что ОКСТР и воспаление являются взаимосвязанными между собой процессами, которые индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг [62,76,77].

Анемия. Анемия, как предиктор развития гипертрофии левого желудочка [78] и ИБС [79], ассоциируется с ухудшением качества жизни, ростом сердечно-сосудистых осложнений и увеличением частоты госпитализаций у пациентов с ХБП [78]. Развивающаяся вследствие угнетения секреции эритропоэтина, и ухудшения снабжения костного мозга железом анемия способствует повышению нагрузки на сердце за счет тахикардии и увеличения ударного объема, что в свою очередь вызывает почечную вазоконстрикцию и задержку жидкости. В конечном итоге формируется замкнутый порочный патогенетический круг, описанный как «кардиоренальный анемический синдром», в котором застойная сердечная недостаточность (ЗСН), ХБП и анемия взаимно усугубляют друг друга [80]. В связи с этим, можно ожидать, что лечение анемии должно замедлять прогрессирование, как почечных, так и сердечно-сосудистых повреждений. При этом следует иметь в виду, что с учетом так называемых «плейотропных» эффектов эритропоэтина можно рассчитывать на его рено- и кардиопротекторные эффекты, независимо от влияния данного гормона на эритропоэз [81].

Табакокурение. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение является фактором риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии [82]. При этом негативное влияние курения на состояние почек имеет место как у мужчин, так и у женщин [52]. Однако наиболее ярко этот эффект проявляется у курящих гипертоников [83]. Результаты недавнего исследования, выполненного в России, также показали, что у курящих пациентов с коронарной болезнью сердца без явных признаков «первичной почечной патологии» ве-

личины СКФ оказываются достоверно ниже, чем у никогда не куривших больных [84].

Диета. Хорошо известно, что высокое потребление белка (в первую очередь животного) ассоциируется со своеобразными гемодинамическими сдвигами в почках, которые выражаются в снижении почечного сосудистого сопротивления, нарастании почечного кровотока и гломерулярной ультрафильтрации. На этом фоне уменьшается коэффициент гломерулярной ультрафильтрации (Kf). Снижение Kf в данных условиях рассматривается в качестве реакции, призванной ограничить неконтролируемый рост СКФ в отдельном нефроне. Понятно, что в такой ситуации уменьшение величины Kf должно приводить к усугублению интрагломерулярной гипертензии. Очевидно такие изменения могут способствовать усугублению почечных повреждений по гемодинамическому механизму [85,86].

Однако влияние значительного количества протеинов в рационе на состояние почек не исчерпывается только гемодинамическими эффектами. Например, на фоне повышенного потребления белка наблюдается нарастание конечных продуктов гликирования, которые запускают сложный каскад реакций, включающий генерацию активных форм кислорода. Последние, в свою очередь, активируют сигнальные пути митоген-активируемых протеинкиназ, протенкиназы С и активаторов транскрипции. Это сопровождается нарастанием экспрессии провоспалительных (NF- κ B, моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1, фактора некроза опухолей- α) и профибротических (трансформирующего фактора роста- β , фактора роста соединительной ткани, фактора роста тромбоцитарного происхождения) субстанций. В такой ситуации происходит трансформация канальцевых клеток в миофибробласты, что в конечном итоге приводит к тубулярной атрофии и фиброзу интерстиция. Свой вклад в формирование почечных повреждений в условиях высокого потребления белка вносит усугубление ацидоза и активация эндотелина-1 [87,88].

Необходимо отметить, что вопрос о взаимоотношениях между потреблением белка и состоянием почек крайне сложен [89,90]. По-видимому, такие взаимосвязи определяются не только количеством, но и качеством пищевого протеина. Есть основания считать, что растительные белки оказывают меньшую нагрузку на почки, чем животные. При этом протеины сои (даже при высоком потреблении белка) оказывают, возможно, не только меньшее негативное влияние на почечную гемодинамику, но и обладают кардиопротективным и антисклеротическим действием [86,87,91].

Среди других особенностей рациона, могущих выступать в качестве факторов почечных рисков, следует отметить потребление соли. Хорошо известно, что высокий уровень поступления хлорида натрия с пищей четко ассоциирован с развитием и прогрессированием артериальной гипертензии, которая, в свою очередь, служит важным детерминантом повреждения почек и сердца. Однако повреждающее действие высокосолевой диеты на органы-мишени не исчерпывается ее влиянием на системную гемодинамику и может реализовываться через механизмы, не связанные напрямую с ростом системного АД [61,92-94].

В частности, на фоне высокого потребления соли усиливаются эффекты ангиотензина II и альдостерона. Кроме того, при значительном содержании хлорида натрия в рационе в эндотелии почек и аорты выявлялось нарастание экспрессии трансформирующего фактора роста- β , хорошо известного профибротического цитокина [92,93]. У лиц с избыточной массой тела высокий уровень поступления натрия с пищей определяет развитие гиперфильтрации в клубочках [61].

Нарушения гомеостаза кальция и фосфора и проявления вторичного гиперпаратиреоза прогрессируют по мере снижения СКФ. При этом критическим значением СКФ, при котором начинает наблюдаться подавление активности 1 α -гидроксилазы в почках, повышение сывороточной концентрации неорганического фосфора, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови и нарастание уровня парат-гормона (ПТГ) считается 60 мл/мин/1,73м². Эти изменения не только вызывают развитие остеодистрофии, но и способствуют кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивают уровень кардиоваскулярной заболеваемости и смертности на более поздних стадиях ХБП [95]. Имеются данные о том, что длительная терапия дериватами кальцитриола приводит к улучшению сердечно-сосудистой выживаемости пациентов на гемодиализе. Механизм позитивного эффекта связан с ингибированием кальцитриолом активности РААС на генном уровне. Получены и первые свидетельства того, что назначение кальцитриола ассоциируется с регрессом гипертрофии и улучшением сократительной способности миокарда [96,97].

Экспериментальные исследования свидетельствуют о том, что *метаболический ацидоз* также может играть роль в прогрессировании ХБП. При уменьшении числа действующих нефронов, каждый из них вынужден экскретировать больше кислот, главным образом, в виде аммония. Гипераммониегенез также может быть следствием

Таблица 7

Подходы к профилактике хронической болезни почек

Стадия	Рекомендуемые мероприятия
Наличие факторов риска развития ХБП	Регулярный скрининг ХБП, мероприятия по снижению риска
1	Диагностика и лечение основного заболевания для замедления темпов прогрессирования и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений
2	+ Оценка скорости прогрессирования
3 А и В	+ Выявление и лечение осложнений
4	+ Подготовка к заместительной почечной терапии
5	Заместительная почечная терапия

нарастания интратубулярного катаболизма из-за увлечения поступления белка в каналы у больных с протеинурией. Локальная аккумуляция аммония может непосредственно активировать систему комплемента, вызывая вторичные тубулоинтерстициальные повреждения [98,99]. Кроме того, следует учитывать возможные негативные системные последствия ацидоза, в частности его воздействие на костную систему [100]. Как уже указывалось выше, высокобелковое питание (особенно с преобладанием в рационе животных протеинов) может усугублять ацидоз [88].

Наконец, в настоящее время *лекарственная нефротоксичность* становится одним из важных факторов инициации и прогрессирования ХБП. Особенно значимы в данном плане последствия непрерывного нарастания числа рентгеноконтрастных процедур. Накопленные к настоящему времени данные однозначно свидетельствуют о том, что даже кратковременное транзитное ухудшение функции почек после введения рентгеновского контраста ассоциируются с ухудшением почечного и сердечно-сосудистых прогнозов и нарастанием уровня общей смертности [101–103].

В целом подходы к профилактике ХБП должны основываться на концептуальной модели развития и прогрессирования данного состояния (табл. 7).

Рекомендация 4.2.1

Пациентам с ХБП и наличием артериальной гипертензии в обязательном порядке назначается антигипертензивная терапия с целью нормализации АД.

Рекомендация 4.2.2

Пациентам с ХБП и наличием МАУ или протеинурии необходима антипротеинурическая терапия, вне зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии.

Комментарий

В процессе антигипертензивной терапии ХБП следует стремиться к достижению целевых уровней АД. При этом целевыми уровнями АД в большинстве случаев считается <130/80 мм рт. ст. [104–108]. Однако при клинически явной протеинурии (>0,5 г/сут) целевой уровень АД понижается до <125/75 мм рт. ст. Тем не менее представленные выше целевые уровни АД, не относятся к пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, лечение АГ у которых должно проводиться в соответствии с действующими отечественными или международными рекомендациями [109] или к больным с ХБП, начиная с 3Б стадии. У последних целевые уровни АД должны индивидуализироваться, как правило, в границах 130–140 мм рт. ст. для систолического и 80–90 мм. рт. ст. – для диастолического. Для достижения целевых уровней артериального давления может использоваться достаточно широкий спектр современных антигипертензивных препаратов (см. рекомендацию 4.2.3 и комментарии к ней).

Значительное число наблюдений показало, что снижение АД замедляет скорость прогрессирования ХБП [110–113]. Результаты одного из метаанализов дали основания полагать, что темпы снижения СКФ уменьшаются на 0,18 мл/мин/1,73м²/мес на каждые 10 мм рт. ст. снижения среднего артериального давления [110]. Результаты исследования MDRD показали, что скорость прогрессирования ХБП определяется взаимоотношениями между уровнем среднего АД и величиной суточной протеинурии [114]. Результаты метаанализа, включавшего 11 контролируемых рандомизированных исследований (всего 1860 пациентов с заболеваниями почек недиабетической природы) позволили утверждать, что наименьший риск прогрессирования ХБП отмечается при уровнях систолического АД 110–119 мм рт. ст. и величине протеинурии не более 1,0 г/сут.

Рекомендация 4.2.3

У пациентов с ХБП в качестве одной из базисных фармакологических групп антигипертензивных и антипротеинурических препаратов следует применять ингибиторы ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) или блокаторы АТ₁ – рецепторов ангиотензина II (БРА), за исключением ситуаций, когда их применение противопоказано или связано с развитием выраженных побочных эффектов.

Комментарий

Необходимость применения данных медикаментов определяется тем, что препараты обоих

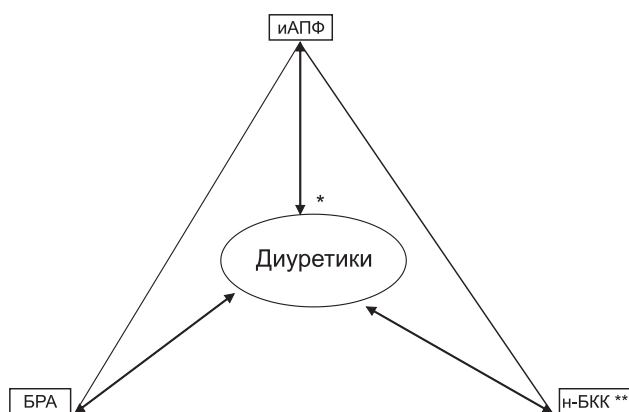


Рис. 2. «Треугольник» антигипертензивной терапии при ХБП. и-БКК – недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов; * – при ХБП 1,2 – тиазидовый диуретик, при ХБП 3А ст. – тиазидовый или петлевой диуретик, при ХБП 3Б и 4 ст. – петлевой диуретик, ** – при сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы замена на α_1 -блокатор, при наличии ИБС – замена на β -блокатор.

классов проявляют рено- и кардиопротекторные свойства, независимые от их воздействия на системную гемодинамику.

Следует иметь в виду, что достичь целевых уровней артериального давления при использовании монотерапии крайне сложно. Обычно для решения данной задачи приходится применять комбинацию из двух и более лекарств с разными механизмами действия.

В целом, антигипертензивная терапия ХБП может строиться по принципам треугольника (рис. 2).

При неудовлетворительном контроле АД с использованием схем, представленных на рис. 2, возможно использование следующих подходов: (иАПФ/БРА + диуретик) + β -блокатор + дигидропиридиновый БКК + агонист имидазолиновых рецепторов длительного действия.

Применение тиазидов бесперспективно в плане достижения как гипотензивного, так и диуретического эффектов у пациентов с 3Б и большими стадиями ХБП.

Таким образом, выбирая вариант антигипертензивной терапии для пациента с ХБП, стоит иметь в виду, что при протеинурии $< 1,0$ г/сут клубочковая фильтрация снижается в среднем на 3–4 мл/мин/год, при протеинурии $> 3,0$ г/сут – на 7–14 мл/мин/год. Чем выраженнее протеинурия, тем коррекция АД оказывает более значимый ренопротективный эффект [114].

В качестве основных антипротеинурических лекарств (и одновременно антигипертензивных препаратов, а также средств рено- и кардиопротекции) при ХБП применяются иАПФ и БРА. Назначение представителей этих фармакологических групп обязательно в 3 ст. ХБП независимо от уров-

ня АД. В то же время данные препараты во многих ситуациях должны назначаться и на более ранних стадиях ХБП.

Результаты ряда контролируемых мультицентровых исследований (EUCLID, REIN, MICROHOPE, AIPRI, RENAAL, IDNT, IRMA-2, NIDDM и др.) подтвердили, что иАПФ и БРА действительно являются препаратами, которые могут реально замедлить скорость прогрессирования ХБП и снизить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений [2].

При этом в использовании данных лекарств у больных с ХБП существует два подхода. Согласно первому в рено- и кардиопротекции при ХБП в качестве препаратов первого ряда должны использоваться иАПФ, а БРА могут применяться только при недостаточной эффективности ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента в качестве альтернативы или в комбинации с ними. Второй рассматривает оба вида препарата, как равноправные и выбор применения того или иного из них в качестве средства первой линии остается за лечащим врачом. Кроме того, накоплено достаточно много данных, указывающие на то, что сочетанное применение иАПФ и БРА может оказаться более эффективным, чем применение представителей этих фармакологических групп по отдельности [115].

иАПФ и (или) БРА следует назначать всем больным на ранних стадиях развития подавляющего большинства нефропатий при наличии МАУ или протеинурии при любом уровне АД, поскольку они оказывают ренопротективное действие вне зависимости от системного гипотензивного эффекта. Тем не менее, если уровень АД на фоне их применения не достигает оптимального ($< 130/80$ мм рт. ст. – см. выше), необходимо присоединение гипотензивных средств других фармакологических групп. 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. При наличии избыточного веса (индекс массы тела > 27 кг/м²) необходимо добиться снижения массы тела, что усиливает антипротеинурический эффект препаратов. В 3 и 4 ст. ХБП назначение ингибиторов АПФ следует проводить на фоне малобелковой диеты: 0,8-0,7-0,6 г/кг массы тела, что увеличивает антипротеинурический (ренопротективный) эффект иАПФ, при этом необходим контроль за состоянием нутриционного статуса больного, чтобы не допустить потери мышечной массы.

При недостаточном антипротеинурическом

эффекте может быть использована комбинация иАПФ и БРА или дополнение иАПФ н-БМК.

Рекомендация 4.2.4

У пациентов с ХБП целесообразна ранняя коррекция метаболических нарушений, связанных с ренальной дисфункцией.

Комментарий

Среди подходов к коррекции метаболических нарушений, в настоящее время определенное значение могут иметь *лечебное питание, коррекция дислипидемии, анемии, нарушений кальций-фосфорного гомеостаза.*

Одним из подходов, имеющим определенные доказательства в плане замедления прогрессирования ХБП и профилактики ряда метаболических осложнений почечной недостаточности, является лечебное питание (ЛП). В реальной практике лечения больных в додиализных стадиях ХБП используется довольно много вариантов диетических предписаний, связанных с ограничением поступления белка с пищей. Однако результаты применения малобелковых диет (0,6–0,8–1,0 г белка/кг массы тела/сут) в плане замедления прогрессирования ХБП оказались неоднозначными [116–120].

С другой стороны есть немало свидетельств того, что включение в МБД смеси эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов («кетостерил») приводит к замедлению прогрессирования ХБП [121–123]. Наконец, опыт многолетнего использования МБД с включением соевого изолята SUPRO 760 (0,3–0,4 г белка/кг ИМТ/сут на основе обычных продуктов питания плюс соевый изолят из расчета 0,3–0,2 г белка/кг ИМТ/сут), свидетельствует о том, что такие рационы могут замедлить прогрессирование ХБП, по крайней мере, у части больных [86].

Коррекция анемии. Как уже указывалось выше, анемия является одним из независимых факторов прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений при данном состоянии. Наконец, уровень гемоглобина в значительной мере определяет прогноз у пациентов с ХБП уже получающих ЗПТ. В связи с этим возникло вполне обоснованное предположение о целесообразности начала коррекции анемии на ранних стадиях ХБП. Однако следует иметь в виду, что результаты масштабных разработок (CHOIR, CREATE и ряда других) привели скорее к противоположному выводу [124–126]. Поэтому коррекцию анемии в 1–4 ст. ХБП следует проводить строго по показаниям в соответствии с Национальными Рекомендациями по коррекции почечной анемии [127].

Коррекция дислипидемии. Целесообразность

применения гиполипидемических препаратов у больных ХБП определяется необходимостью замедления атерогенеза и прогрессирования почечного фиброза. В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии, и в частности статинов, как наиболее эффективных и безопасных препаратов, должен решаться положительно [128].

Коррекция нарушений кальций-фосфорного гомеостаза. Нарушения гомеостаза кальция и фосфора и проявления вторичного гиперпаратиреоза прогрессируют по мере снижения СКФ. При этом критическим значением СКФ, при котором начинает наблюдаться подавление активности 1 α -гидроксилазы в почках, повышение сывороточной концентрации неорганического фосфора, уменьшение концентрации кальция в сыворотке крови и нарастание уровня ПТГ считается 60 мл/мин/1,73 м². Эти изменения не только вызывают развитие остео дистрофии, но и способствуют кальцификации сосудов и мягких тканей и увеличивают уровень сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на более поздних стадиях ХБП [95]. Однако доказательства эффективности профилактики нарушений кальций-фосфорного гомеостаза на ранних стадиях ХБП пока ограничены. Целесообразным считается проведение таких мероприятий в 4–5 ст. ХБП [129].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные к настоящему времени сведения однозначно подтверждают, что проблема ХБП весьма актуальна не только для здравоохранения и медицины, но и для общества в целом. Несмотря на то, что существующая концептуальная модель не свободна от ряда внутренних противоречий и многие ее аспекты нуждаются в уточнении, необходимость внедрения концепции ХБП в практику отечественного здравоохранения не вызывает сомнений. Только на такой основе можно добиться снижения общей и сердечно-сосудистой смертности и увеличения продолжительности жизни населения, а также уменьшения расходов на госпитальное лечение пациентов с почечной патологией и проведение заместительной почечной терапии.

Следует признать целесообразным в будущем разработку Национальных Рекомендаций по конкретным аспектам ведения пациентов с ХБП на разных ее стадиях, как это было сделано ранее в отношении почечной анемии [127].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

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

2. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
3. 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
4. European Best Practice Guidelines, Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section I. Measurement of renal function, when to refer and when to start dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [suppl 7]: 7-15
5. 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
6. Majunath G, Tighionart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47- 55
7. Henry RM, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
8. Nitsch D, Dietrich DF, von Eckardstein A et al. Prevalence of renal impairment and its association with cardiovascular risk factors in a general population: results of the Swiss SAPALDIA study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 935-944
9. Segura J, Campo C, Ruilope LM. Effect of proteinuria and glomerular filtration rate on cardiovascular risk in essential hypertension. *Kidney Int* 2004; [Suppl 92]:S45-9.2004
10. Mann JFE. Cardiovascular risk in patients with mild renal insufficiency: implication for the use of ACE inhibitors. *La Presse Medicale* 2005; 34(18): 1303-1308
11. Myllymaki J, Syrjanen J, Helin H et al. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7):1876-1882
12. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
13. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ и др. Эпидемиология и социально-экономические аспекты хронической болезни почек. *Нефрология* 2006; 10(1): 7-13
14. 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):1296-305
15. Glynn LG, Reddan D, Newell J et al. Chronic kidney disease and mortality and morbidity among patients with established cardiovascular disease: a West of Ireland community-based cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2586-2594
16. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ, Есаян АМ. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации. *Нефрология* 2007; 11(4): 7-17
17. Stuveling EM, Bakker SJ, Hilleg HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497-508
18. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; 77(6): 20-27
19. Halimi JM, Forhan A, Balkan B et al. Ig microalbuminuria an integrated risk marker for cardiovascular disease and insulin resistance in both men and women? *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 139-146
20. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663-1672
21. Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Strandgaard S et al. Urinary albumin excretion: an independent predictor of ischemic heart disease. *Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1992-1997
22. 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
23. 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
24. 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
25. Forman JP, Brenner BM. «Hypertension» and «microalbuminuria»: The bell tolls for thee. *Kidney Int* 2006; 69: 22-28
26. Saweirs WWM, Goddard J. What are the best treatment for early chronic disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 9]: ix31-ix39
27. Hunsicker LG, Adler S, Caggiola A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-1919
28. Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2-15
29. 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
30. 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
31. 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
32. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG, Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE; PREVENT Study Group. The association between atherosclerotic risk factors and renal function in the general population. *Kidney Int* 2005; 67: 1967-1973
33. Lewis E, Hunsicker L, Clarke W et al. Collaborative Study Group: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860
34. Brenner B, Cooper M, de Zeeuw D et al. RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869
35. Stevens LA, Greene T, Levey AS. Surrogate end points for clinical trials of kidney disease progression. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(4): 874-884
36. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41
37. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999; 130(8): 461-470
38. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: A0828
39. Rodger RSC, Williams B. Consensus conference on early chronic kidney disease. Foreword. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [suppl 9]: ix:1
40. Мухин НА, Балкаров ИМ, Моисеев ВС и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер арх* 2004; 76(9): 5-10
41. Chi-Yuan Hsu, Lin F, Vittinghoff E, Shlipac MG. Racial differences in the progression from chronic renal insufficiency to end-stage renal disease in the United State. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2902-2907
42. McClellan WM, Flanders WD. Risk factors for progressive chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S65-S70
43. Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; (6):39-46
44. Есаян АМ. Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки. Новая стратегия нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(3): 8-16
45. Добронравов ВА. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы. *Нефрология* 2002; 6(1):16-22

46. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986
47. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352(9131): 837-853
48. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28(2): 103-117
49. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
50. Ruelope ZM, Salvetti A, Jamerson K et al. Renal function and intensive lowering of blood pressure in hypertensive participants of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 218-225
51. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium-channel blocker or diuretic in International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356(9228): 366-372
52. Haroun NK, Jaar BG, Hoffman SC et al. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2934-2941
53. United States Renal Data System. Annual date report, 2001
54. United States Renal Data System. Annual date report, 2002
55. Fried ZF, Orchard TJ, Kasiske BZ. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269
56. 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: 2084-2091
57. Muntner P, Coresh J, Smith JC et al. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 2000; 58: 293-301
58. Chen J, Munter P, Hamm LZ et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 2004; 140: 167-174
59. Tanaka H, Shiohira Y, Uezu Y et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in Okinawa, Japan. *Kidney Int* 2006; 69(2): 369-374
60. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006 3;144(1): 21-28
61. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71(3): 260-265
62. Тугушева ФА, Зубина ИМ, Митрофанова ОВ. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек. *Нефрология* 2007; 11 (3): 29-34
63. Vaziri ND. Oxidative stress in uremia: nature, mechanisms, and potential consequences. *Semin Nephrol* 2004; 24(5): 469-473
64. Zalba G, Fortuoco A, Diez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2686-2690
65. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 23 342(12): 836-843
66. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101(15):1767-1772
67. Pai JK, Pischon T, Ma J et al. Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351(25):2599-2610; 60; 61
68. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54(2):627-636
69. Pereira BJ, Shapiro L, King AJ et al. Plasma levels of IL-1 beta, TNF alpha and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD and hemodialysis patients. *Kidney Int* 1994; 45(3):890-896
70. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 439-493
71. Keller CR, Odden MC, Fried LF et al. Kidney function and markers of inflammation in elderly persons without chronic kidney disease: the health, aging, and body composition study. *Kidney Int* 2007; 71(3): 239-244
72. Anavekar NS, Pfeffer MA. Cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2004; 66 [Suppl 92]: S11- S15
73. Zoccali C. Biomarkers in chronic kidney disease: utility and issues towards better understanding. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14 (6):532-537
74. Annuk M, Soveri I, Zilmer M et al. Endothelial function, CRP and oxidative stress in chronic kidney disease. *J Nephrol* 2005; 18(6):721-726
75. Romao JE Jr, Haiashi AR, Elias RM et al. Positive acute-phase inflammatory markers in different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2006; 26(1): 59-66
76. Yoon JW, Pahl MV, Vaziri ND. Spontaneous leukocyte activation and oxygen-free radical generation in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2007; 71(2):167-172
77. Hurl WH, Cohen JJ, Harrington JT et al. Atherosclerosis and uremic retention solutes. *Kidney Int* 2004; 66(4):1719-1731
78. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Epidemiology of chronic kidney disease in Italy: Possible therapeutical approaches. *J Nephrol* 2003; 16: 1-10
79. Muntner P, He J, Astor BC et al. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:529-538
80. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in the progression of congestive heart failure. Is there a place for erythropoietin and intravenous iron? *J Nephrol* 2004;17(6):749-761
81. Шутов АМ, Саенко ЮВ. Плеотропные кардиопротективные эффекты эритропоэтина. *Нефрология* 2006; 10(4): 18-22
82. Pinto-Siersma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 133:585-591
83. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J et al. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci* 2005; 330(3): 111-119
84. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэнэ, Каюков ИГ и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
85. Кучер АГ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Ермаков ЮА. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. *Нефрология* 2004; 8(2): 14-34
86. Кучер АГ, Каюков ИГ, Григорьева НД, Васильев АН. Лечебное питание на различных стадиях хронической болезни почек. *Нефрология и диализ* 2007
87. Uribarri J, Tuttle KR. Advanced glycation end products and nephrotoxicity of high-protein diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006 1(6):1293-1299
88. Wesson DE, Nathan T, Rose T, Simoni J, Tran RM. Dietary protein induces endothelin-mediated kidney injury through enhanced intrinsic acid production. *Kidney Int* 2007 71(3):210-217
89. Lentine K, Wrone EM. New insights into protein intake and progression of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13(3): 333-336
90. Pecoits-Filho R. Dietary protein intake and kidney disease in Western diet. *Contrib Nephrol* 2007;155:102-112
91. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a

- statement for professionals from the american heart association nutrition committee. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8):1689-1692
92. Ritz E. Salt—friend or foe? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(8): 2052-2056
93. Ritz E, Dikow R, Morath C, Schwenger V. Salt—a potential 'uremic toxin'? *Blood Purif* 2006; 24(1): 63-66
94. Burnier M, Phan O, Wang Q. High salt intake: a cause of blood pressure-independent left ventricular hypertrophy? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(9): 2426-2429
95. Goodman WG, London G, Amann K et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43(3): 572-579
96. 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):179-184
97. Xiang W, Kong J, Chen S et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(1):E125-132
98. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Pathophysiology of chronic tubulo-interstitial disease in rats. Interactions of dietary acid load, ammonia, and complement component C3. *J Clin Invest* 1985; 76(2):667-675
99. Tang S, Sheerin NS, Zhou W, Brown Z, Sacks SH. Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10(1): 9-76
100. Disthabanchong S, Radinahamed P, Stichtantrakul W, Hongeng S, Rajatanavin R. Chronic metabolic acidosis alters osteoblast differentiation from human mesenchymal stem cells. *Kidney Int* 2007; 71(3): 201-209
101. Каюков ИГ, Смирнов АВ, Добронравов ВА. Рентгеноконтрастная нефропатия. *Нефрология* 2007; 11(3): 93-101
102. Волгина ГВ. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть I). *Нефрология и диализ* 2006; 8(1): 69-77
103. Волгина ГВ. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (часть II). *Нефрология и диализ* 2006; 8(2): 176-183
104. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, Greene T, Hebert LA, Hunsicker LG, King AJ, Klahr S, Massry SG, Seifter JL. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 15; 123(10):754-762
105. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: S1-S290
106. Joint Speciality Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association atRCoGP. Chronic Kidney Disease in adults: UK guidelines for management and referral. Royal College of Physicians, London: 2006
107. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-2572
108. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, Sever PS, McG Thom S; British Hypertension Society. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *J Hum Hypertens* 2004;18(3): 139-185
109. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007;3(6):783-795
110. Maki DD, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995;155(10):1073-1080
111. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366 (9502): 2026-2233
112. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, Landa M, Maschio G, de Jong PE, de Zeeuw D, Shahinfar S, Toto R, Levey AS; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139(4): 244-252
113. He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure and risk of cardiovascular and renal disease: overview of evidence from observational epidemiologic studies and randomized controlled trials. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 2): 211-219
114. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123(10):754-762
115. 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
116. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330(13):877-884
117. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002 Jul; 62(1):220-228
118. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Taccone-Gallucci M, Casciani CU. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr* 2002;12(2): 96-101
119. Pijls LT, de Vries H, van Eijk JT, Donker AJ. Protein restriction, glomerular filtration rate and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(12):1200-1207
120. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14(4):208-213
121. Mitch WE. Dietary therapy in CKD patients – the current status. *Am J Nephrol* 2005; 25[suppl.1]: 7-8
122. Prakash S, Pande DP, Sharma S et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy of ketodiet in predialytic chronic renal failure. *Ren Nutr* 2004; 14(2): 89-96
123. Teschan PE, Beck GJ, Dwyer JT et al. Effect of a ketoacid-aminoacid-supplemented very low protein diet on the progression of advanced renal disease: a reanalysis of the MDRD feasibility study. *Clin Nephrol* 1998; 50(5):273-283
124. Macdougall IC, Temple RM, Kwan JT. Is early treatment of anaemia with epoetin-alpha beneficial to pre-dialysis chronic kidney disease patients? Results of a multicentre, open-label, prospective, randomized, comparative group trial. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(3):784-93
125. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, Burger HU, Scherhag A; CREATE Investigators. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20):2071-2084
126. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2085-2098
127. Национальные Рекомендации по лечению анемии. М., 2007
128. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы нефропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14
129. Joint Speciality Committee on Renal Medicine of the Royal College of Physicians and the Renal Association atRCoGP. Chronic Kidney Disease in adults: UK guidelines for identification, management and referral. Royal College of Physicians, London: 2006

Поступила в редакцию 11.01.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

© Д.Паскалев, М.Лазарова, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:92 Гантер

Д. Паскалев¹, М. Лазарова¹

ГЕОРГ ГАНТЕР – ОСНОВОПОЛОЖНИК ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА

D. Paskalev, M. Lazarova

GEORG GANTER A FATHER OF PERITONEAL DIALYSIS

¹ Клиника нефрологии и диализа университетской больницы «Св. Марина» Медицинского университета им. проф. П. Стоянова, Варна, Болгария

РЕФЕРАТ

В 1861 году Томас Грэхэм впервые ввел термин «диализ», описывающий процесс разделения веществ в растворе посредством полупроницаемой мембраны. Между 1912-1914 годами Дж.Абель, Л.Роунтри и Б.Тернер в Балтиморе (США) создали первую модель аппарата «искусственная почка», состоящую из нескольких, сделанных вручную из коллодия, трубок, служивших полупроницаемой мембраной. В этой экспериментальной модели кровь животного циркулировала по экстракорпоральной системе под действием изгоняющей силы сердца. В Германии как Г.Нехелес (Гамбург), так и Г.Хаас (Гиссен) построили аппараты для гемодиализа с целью удаления из крови уремических токсинов. Аппарат Нехелеса состоял из трубчатой системы, сделанной из брюшины овцы. Хаас сконструировал свой диализатор из коллоидных трубок. Все вышеперечисленные авторы использовали гирудин в качестве антикоагулянта. Георг Гантер (Вюрцбург) представил альтернативную модель, в которой предложил использовать брюшину как обширную по площади эндогенную мембрану. Между 1922–23 гг. он создал серию экспериментов на животных моделях с лигированными мочеточниками, в которых показал, что однократные или повторяющиеся инстилляцией физиологического раствора NaCl в брюшную полость снижают как симптомы уремии, так и уровень продуктов азотистого обмена в крови. Новый метод был использован у двух пациентов, в обоих случаях в варианте единичной инстилляции диализного раствора: у женщины с острой уремией вследствие билатеральной окклюзии мочеточников раком матки и у пациента в диабетической коме. В 1923 году Г.Гантер опубликовал свой классический труд «Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse» («Об удалении токсинов из крови методом диализа»).

Ключевые слова: перитонеальный диализ, гемодиализ, Георг Гантер.

ABSTRACT

In 1861, Thomas Graham introduced the term «dialysis» to describe the separation of substances across semi-permeable membranes. Between 1912-14, J. Abel, L. Rowntree and B. Turner in Baltimore (USA) created the first «artificial kidney» consisting of several handmade tubes of collodion which served as semi-permeable membrane. The blood of the experimental animal circulated through the extracorporeal system using the force of the heart. In Germany, both H.Necheles (Hamburg) and G.Haas (Giessen) built haemodialysis devices with the purpose to remove the uremic toxins from the blood. The apparatus of Necheles consisted of a tube system made of sheep peritoneum. Haas constructed his dialyzer from collodion tubes. All of above mentioned authors used hirudin as an anticoagulant. Georg Ganter (Wurzburg) proposed an alternative mode suggesting the use of peritoneum as an especially large endogeneous membrane. Between 1922-23, he performed serial experiments on ureter-ligated guinea-pigs and rabbits. Ganter was able to demonstrate that the single or repeated instillation of physiological NaCl solution in the abdominal cavity improved both the uremic symptoms and the blood urea nitrogen level. In two patients the new method was implemented only in the form of a single fluid instillation: in a female patient with acute uremia as a consequence of bilateral ureter occlusion due to uterus carcinoma, and in a patient with a diabetic coma. In 1923, G.Ganter published his classical paper «Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse» («About the removal of toxins from the blood through dialysis»).

Key words: peritoneal dialysis, hemodialysis, Georg Ganter.

Георг Гантер – основоположник перитонеального диализа. В 2008 году исполняется 85 лет с момента публикации классической работы «Об удалении токсинов из крови методом диализа», автор которой – немецкий врач и ученый Георг Гантер [1] (рис. 1). В своей работе Гантер изложил основы современного перитонеального диализа. На настоящий момент история диализа насчитывает более 60 лет.

Lazarova M. tel: +359 52 306177; mobile: +359 889 643155
E-mail: millena07@abv.bg

Предшественники и современники. Анри Жоакен Рене Дютроше (1776–1847), французский врач, был первым, кто стал последовательно изучать транспорт воды через биологические мембраны. Он впервые ввел термин «осмос» для описания движения воды через полупроницаемую мембрану по градиенту концентрации, а также измерял давление жидкости, назвав его «осмотическим». Кроме того, Дютроше предположил также, что моча продуцируется почками посредством химической фильтрации [2] за 14 лет до публикации

Aus der Medizinischen Klinik Würzburg.
(Vorstand: Prof. Morawitz.)
**Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute
durch Dialyse.**
Von Prof. G. Ganter.

Рис. 1. Классическая статья Г. Гантера.

классической работы по описанию гломерулярной фильтрации великим немецким физиологом Карлом Фридрихом Людвигом (1816–1895) [3]. Шотландский химик Томас Грэхэм (1805–1869) продолжил опыты Дютроше с осмотическим давлением. Он был первым, кто описал движение (диффузию) различных сольвентов через полупроницаемую мембрану – жиронепроницаемую бумагу и др. и в 1854 году назвал этот феномен «диализ» (от греческого «dialysis» – разделение). Диализируя мочу человека, он установил, что компоненты мочи перемещаются через мембрану и предложил использовать этот метод в медицине [2, 4]. На протяжении 1912–1914 гг. в медицинской литературе стали появляться интересные сообщения американских ученых Джона Абеля, Леонарда Роунтри и Бенджамина Тернера, работавших в лаборатории фармакологии Университета Джона Хопкинса в Балтиморе. Авторы сообщали: «...мы разработали метод, который позволяет подвергнуть кровь живого животного диализу вне организма, и вернуть обратно в циркуляцию, без контакта с воздухом, инфекцией или какой-либо другой альтерацией, представляющей опасность для жизни» [5]. Абель и группа назвали этот метод «вивидиффузией», а аппарат, сконструированный ими для очищения крови, «искусственной почкой». Созданная американскими учеными «Искусственная почка» состояла из трех параллельных трубок, сделанных вручную из коллодия – вещества, синтезированного в 1833 году французским химиком Н. Brancnot. Трубки 20–50 см длиной и 6–8 мм в диаметре были заключены в стеклянный цилиндр, заполненный физиологическим раствором. Кровь лабораторного животного под действием артериального давления проходила по трубкам и подвергалась диализу через их полупроницаемые стенки. В качестве антикоагулянта был использован гирудин, приготовленный из головок пиявок [5].

Почти в то же самое время (1914–1916 гг.) в Гиссене (Германия) Георг Хаас (1886–1971) проводил эксперименты по гемодиализу на собаках, используя аналогичный аппарат. К сожалению, эти эксперименты были остановлены по причине использования плохо очищенного и токсичного гирудина, вызывавшего фатальные кровоизлияния во

внутренние органы животных. Позже Хаас сформулировал требования к мембране для гемодиализа: «мембрана должна быть как можно более проницаемой для диализных субстанций, и скорость пассажа этих субстанций должна быть как можно более высокой для наибольшего их количества, учитывая лимитированное для живых существ диализное время» [6].

Будучи осведомленным о работах Хааса, а также Абеля и его группы, Георг Гантер представил совершенно иной подход. Он предложил выполнять диализ не экстракорпорально посредством «искусственной почки», а с использованием брюшной полости в качестве полупроницаемой мембраны. В своей статье он писал: «Я использую брюшину, и, соответственно, плевру пациента в качестве диализной мембраны». Кроме того, он обращал внимание на большую площадь поверхности перитонеальной мембраны, и возможности избежать тех трудностей, которые возникают при проведении экстракорпорального гемодиализа [1].

Брюшина как естественный «диализатор». Историческая справка. Задолго до того, как брюшина была предложена в качестве диализатора, она служила предметом интереса для врачей в отношении своих функций, а также возможности эвакуации асцита у пациентов с патологией печени и другими заболеваниями. В середине XVIII века Кристофер Уоррик из Труро (Корнуэлл, Англия) эвакуировал асцит с помощью троакара с последующей инстилляцией кагора и «Бристольской воды» в соотношении 2:1. Во время этой процедуры у пациента возник коллапс, но асцит больше не рецидивировал [2]. Стивен Гейлс (1677–1761), известный благодаря своим исследованиям кровяного давления, предложил проводить эту манипуляцию с помощью двух троакаров: один для эвакуации асцитической жидкости и другой для инстилляции жидкости в брюшную полость для предупреждения развития осложнений в виде синкопе [2].

Позже, в 1862 г., известный немецкий патолог Фридрих фон Реклингхаузен (1833–1910) (рис. 2) изучил и детально описал анатомию, гистологию, специфические физиологические характеристики брюшины, обращая дополнительное внимание на лимфатический дренаж [7]. Реклингхаузен родился 2 декабря 1833 г. в Гютерсло, Вестфален. Он начал изучать медицину в Бонне с 1852 по 1855 гг., затем в Вюрцбурге и Берлине, где в 1855 году, в возрасте 22 лет, он становится дипломированным врачом. Затем в течение трех семестров он изучает патологическую анатомию под руководством Рудольфа Вирхова. Его исключительные способ-



Рис. 2. Friedrich Von Recklinghausen (1833–1910).

ности вскоре были замечены, и с 1858 по 1864 гг. он становится ассистентом в Институте патологической анатомии в Берлине, а затем в 1865 году получает должность профессора ординатуры. Реклингаузен одним из первых дал описание гемохроматоза и ввел этот термин в медицинскую литературу. Также немецкий патолог известен благодаря описаниям еще двух заболеваний, каждое из которых названо болезнью Реклингаузена: множественный нейрофиброматоз (1882), характеризующийся наличием множественных опухолей кожи, ассоциированных с участками пигментации, и паратиреоидная остеодистрофия (1891) – дегенерация костной ткани, вызванная опухолью паращитовидных желез.

Позже, в 1876–1877 гг., Георг Вегнер, работавший в хирургической клинике в Берлине, поставил эксперимент на собаках. Он установил, что после инфузии в брюшную полость гипертонического раствора NaCl, глюкозы и глицерина, объем жидкости увеличивается приблизительно на 8% от веса животного. В конце XIX века известные английские физиологи Эрнест Старлинг (1866–1927) и Альфред Табби, работавшие в тот период в известной больнице Гая в Лондоне, изучали процессы диффузии через плевру и брюшину собак после инъекции в полость растворов различных концентраций. Они установили, что растворы с концентрацией выше, чем в крови, вытягивают жидкость в анатомическую полость, тогда как при введении изотонических растворов объем жидкости не менялся. Авторы упоминали также, что крупные молекулы некоторых веществ, таких как индигокармин и метиленовый синий, также перемещались через перитонеальную мембрану. Почти одновременно с этим русский ученый В.Н.Орлов, работавший в Санкт-Петербурге, ученик известного немецкого анатома Мартина Хайденхайма (1864–1949), де-

лает важный вывод о том, что транспорт воды и солей через перитонеальную мембрану есть активный биологический процесс [2].

Использование перитонеальной поверхности для различных клинических нужд активно начало применяться во время Первой мировой войны. Американские педиатры Кеннет Блэкфан и Кеннет Мэксей, работавшие в клинике Джона Хопкинса, выполняли инфузии водно-солевых растворов в брюшную полость для лечения острой дегидратации у детей [2]. Позже этот метод был внедрен в практику в Германии. В короткой публикации «Ueber intraperitoneale Infusionen» «Об интраперитонеальных инфузиях», Г.Веверинк из педиатрической клиники Дюссельдорфа сообщил о проведении перитонеального диализа в 72 случаях тяжелой интоксикации, атрофии и дизентерии. Он заключил, что даже несмотря на тяжелое состояние пациента, опасность перитонита очень низка, если соблюдаются правила асептики [8]. Гантер был осведомлен о публикациях своего соотечественника, и это вдохновило его на собственные опыты.

Первым, кто стал изучать перитонеальную мембрану в качестве диализатора, был американский ученый Трейси Джексон Путнам (1894–1975), работавший в университете Джона Хопкинса. В декабре 1922 г. он опубликовал свою рукопись, названную «Брюшина как диализатор» [9]. Ставя свои эксперименты, главным образом на кошках, он сделал вывод, что «циркулирующая кровь может быть многократно диализована в обмен на индифферентную жидкость животного, используя живую брюшину животного как мембрану-диализатор».

Автор сообщил также, что в диализированной жидкости были найдены следы белков и различного рода кристаллоиды, представленные в крови, так же как вещества-индикаторы, введенные дополнительно, обнаруживались в кровотоке. Согласно Путнаму, «скорость диффузии различных молекул через брюшину имеет обратно пропорциональную зависимость с их размером». Автор показал, что коллоиды практически не перемещаются из кровотока в жидкость, введенную в брюшную полость. Коллоиды в введенном растворе, напротив, могут абсорбироваться из полости брюшины, хотя не так быстро, как кристаллоиды [9].

В 1923 г. Генрих Нехелес, работавший в Институте Физиологии в Гамбурге, выполнил гемодиализ на собаках с двусторонней нефрэктомией. Он использовал «искусственную почку», сконструированную из последовательности трубок, сделанных из брюшины, подготовленную по специальной технологии. Трубки были помещены в тубус с

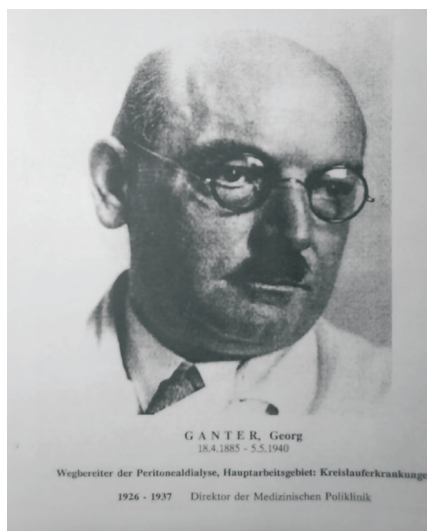


Рис. 3. Ganter, Georg (18.4.1885-05.05.1940)

физиологическим раствором. Кровь животного поступала по трубкам, и процесс диализа осуществлялся через их полупроницаемые мембраны. Нехелес использовал гирудин как антикоагулянт, как и его предшественники [10]. Г. Гантер был хорошо осведомлен об испытаниях Нехелеса, и упоминал их в своих публикациях.

Георг Гантер – от случайного наблюдения к классическому эксперименту. Георг Гантер (рис. 3) родился 18 апреля 1885 г. в Унтершонмэттенбаге (Хессен). Он получил высшее образование в Аарау (Швейцария), после чего уехал изучать медицину в Фрайбурге и Мюнхене (1906–1910). В 1910 г. он успешно выдержал заключительные государственные сертификационные экзамены, и в 1912 г. был уже «доктором философии и медицины» в Мюнхене. В течение 1907–1908 и 1910–1911 гг. он был ассистентом на кафедре физиологии, а в 1912–1914 – работал доктором и ассистентом в клинике внутренних болезней во Фрайбурге. После окончания Первой мировой войны он был демобилизован и начал работать у известного терапевта профессора Пола Моравица в Грейфсвальде (1918–1921) [11]. По имеющимся данным, именно здесь, в 1918 году, он впервые сделал попытку уменьшить симптомы уремии у пациента с хроническим нефритом, который имел плевральные выпоты. Гантер эвакуировал приблизительно 750 мл плевральной жидкости через прокол и немедленно ввел через иглу то же самое количество физиологического раствора. Вскоре после этого наблюдался короткий клинический эффект – исчезли головная боль и рвота, значительно уменьшилось ортопноэ. Пациент был выписан, и через несколько дней умер от уремии, но клиницист Гантер подчеркнул: «Несмотря на неблагоприятный исход, определенно создается впечатление, что манипуляция существенно улучшила состояние

пациента» [1]. Это клиническое наблюдение привело его к последовательности экспериментов на кроликах и морских свинках. Они были сделаны в Вюрцбурге, где он работал, под руководством профессора Моравица. Методика работы Гантера заключалась в следующем: выполнялось двустороннее лигирование мочеточников, тем самым достигалось состояние уремии, в котором животные становились апатичны, неподвижно лежали в клетках, отказывались от еды, характер дыхания был глубоким и затрудненным. После этого выполнялась внутрибрюшинная инъекция физиологического раствора. Первоначально использовалась обычная игла, позже ее заменили дренажной трубкой. Гантер заметил, что вскоре после вливания отмечается улучшение состояния, дыхание становилось более физиологичным, животные могли вставать и принимать пищу.

Часы спустя уремические симптомы появлялись снова, но если брюшная полость освобождалась и наполнялась новым физиологическим раствором, вновь наступало временное улучшение. Кроме этого, Гантер также регистрировал, что после вливания физиологического раствора, количество остаточного азота крови уменьшалось или по крайней мере уменьшались темпы прироста азотемии [1].

В своей публикации Гантер описал первое применение нового метода у двух пациентов. В первом клиническом случае, похожем на экспериментальную модель с лигированными мочеточниками, – это была женщина с острой уремией, обусловленной окклюзией мочеточников раком матки. Гантер осуществил инфузию 1,5 л физиологического раствора в брюшную полость. Автор «был впечатлен» что, несмотря на плохой прогноз *quo ad vitam*, выполненная процедура так или иначе отсрочила летальный исход. Во втором случае – это был пациент в диабетической коме. После вливания 3 л физиологического раствора состояние значительно улучшилось, пациент вновь стал контактен [1]. Несмотря на небольшой опыт, Гантер был убежден, что перитонеальный метод легче и доступнее, чем экстракорпоральный гемодиализ Нехелеса и Хааса [1]. Позже Хейссер и Вердер – клинические хирурги из Базеля продолжили его эксперименты на животных и сформулировали показания для перитонеального диализа в клинической практике. Согласно авторам, показаниями для перитонеального диализа являлись: тяжелая анурия, обширные ожоги с экстраренальной азотемией, отравления и ряд других. Авторы также подчеркивали преимущество метода в отсутствии необходимости использования антикоагулянта.

Хейссер и Вердер указали на приоритет Гантера, что сделало его пионером в области перитонеального диализа [12].

Работа при нацистском режиме. В 1926 г. Георг Гантер был избран на дополнительную должность профессора внутренних болезней и директора многопрофильной клиники в Ростке. Среди других претендентов были такие известные личности, как Frey, Burger, Nonnebruch и Veil. Тогда выборный комитет оценил Гантера как «экстраординарного человека, который полностью удовлетворяет всем требованиям к ученому будущего».

Гантер плодотворно работал и оставил значительный след в различных разделах медицины внутренних болезней. Он написал 51 научную статью по проблемам ангиологии, гастроэнтерологии и кардиологии. В октябре 1934 г. он был избран на постоянную должность профессора кафедры внутренних болезней в Ростке [11,13]. Научная работа Гантера осложнилась с приходом нацистов к власти в 1933. Формально он имел арийское происхождение, кроме того в 1934 г. он подписал декларацию лояльности к режиму. Гантер держался в стороне от национал-социалистов, и даже в клинике, когда он госпитализировал двух пациентов с еврейским происхождением, он декларировал, что «будет лечить каждого еврея так же, как и любого другого человека» [11,14]. Реакция на демонстрацию гуманизма последовала незамедлительно – и в прессе развернулась жестокая кампания, его на-

зывали «ein Unmensch» (недочеловек). Точка зрения ректора была такова, что «должен быть удален от университета, потому что он – внутренний противник национал-социализма» [11] (копия оригинала напечатанный заказ удаления Гантера, рис. 4). Георг Гантер был удален из Университета 31 мая 1937 г., и ему запретили заниматься частной практикой [11,13]. Великий ученый и гуманный доктор, положивший основу перитонеального диализа, умер от сердечного приступа 5 мая 1940 г. [11,13]. Существует также версия, что Гантер покончил жизнь самоубийством, чтобы избежать отправки в концентрационный лагерь [14]. Независимо от причины его смерти, Германия потеряла великого врача и ученого-новатора. Только несколько лет спустя (1945) Джекоб Файн, Говард Франк и Арнольд Селигман обратились к «некоторым прежним немецким публикациям» и начали использовать перитонеальный диализ в клинической практике как метод лечения острой почечной недостаточности [2,11].

Перевод с английского Е.А. Никитина.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ganter G. Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse. *Munch Med Wochenschr* 1923; 50:1478-1480
2. Cameron JS. *History of the treatment of renal failure by dialysis*. University press, Oxford, 2002; 44-60, 95-109
3. Ludwig C. *Beirage zur Lehre vom Mechanismus der Harnsekretion*. Marburg, Elwert, 1843; 1-42
4. Vienken J, Dimantoglon M, Henne W, Nederlof B. Artificial dialysis membranes: From concept to large-scale production. *Am J Nephrol* 1999; 19:355-362
5. Abel J, Rowntree L, Turner B. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals. *J PharmacolExp Ther* 1914; 5: 275-316
6. Paskalev D. Georg Haas and the first haemodialysis on a human being. *Social Medicine* 1999; 7(4): 39-41
7. Von Recklinghausen F. Zur Fettresorption. *Virchows Arch Path Anat* 1863; 26: 172-208
8. Weverinck H. Über intraperitoneale Infusionem. *Deutsche Med Wochenschr* 1922; 47:1577-1578
9. Putnam TJ. The living peritoneum as a dialyzing membrane. *Am J Physiol* 1922; 63: 548-565
10. Necheles H. Über dialysieren des stromenden Blutes am Labenden. *Klein Wochenschr* 1923; 27 (2):1257
11. Jung N. Georg Ganter (1885-1940)-ein Pionier der Peritonealdialyse. *Dt Gesundh Wesen* 1983; 38(42):1662-1664
12. Heusser H, Werder H. Untersuchungen über Peritonealdialyse. *Beitr zur klin Chirurgie* 1927; 1(141): 38-49
13. Teschner M et al. Georg Ganter-a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hand of the Nazi regime. *L Nephrol* 2004; 3(17): 457-460
14. Klinkmann H. Historical overview of renal failure therapy-A hamage to Nils Alwall. In: *Terminal renal failure: Therapeutic problems, possibilities, and potentials*. Klinkmann H, Smeby LC, eds, Karger, Basel etc., 1990;1-23

Поступила в редакцию 09.01.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.

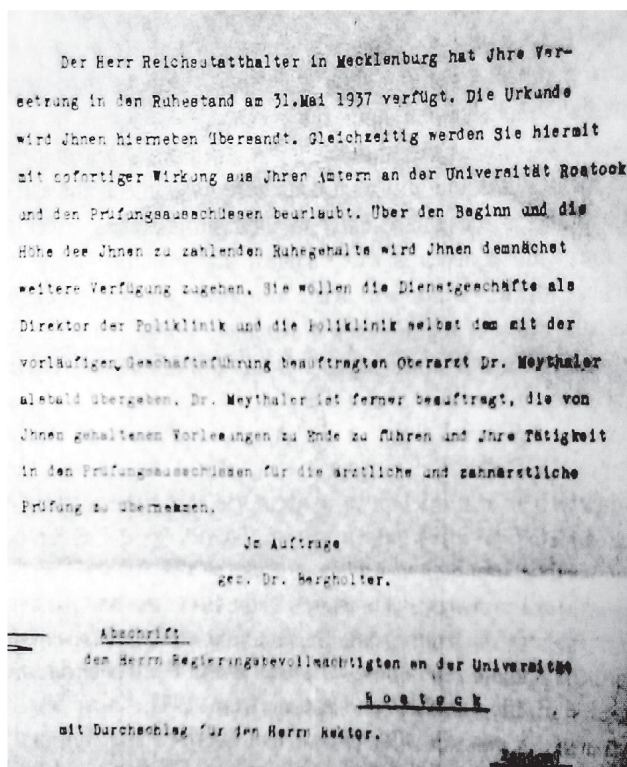


Рис. 4. Копия распоряжения об удалении Г. Гантера из университета.

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, 2008
УДК 577.175.532(048)

РЕЦЕНЗИЯ

Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В.

«Альдостерон. Физиология, патофизиология, клиническое применение антагонистов». Феникс, Ростов-на-Дону, 2007 – 396 с.

REVIEW

Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V.

«Aldosterone. Physiology, pathophysiology, clinical administration of antagonists». Phenyx, Rostov-on-the Don, 2007, 396 p.

В монографии профессоров Алтайского медицинского университета В.М. Брюханова, Я.Ф. Зверева, В.В. Лампатова. «Альдостерон. Физиология, патофизиология, клиническое применение антагонистов» предпринята успешная попытка систематизации и анализа сведений, касающихся минералкортикоидного гормона – альдостерона. В отечественной научной литературе столь детального изложения данной проблемы до настоящего времени не существовало. Авторам удалось с современных позиций осветить некоторые детали биосинтеза альдостерона, по-новому оценить проблему регуляции этого процесса, а также механизмы геномного и негеномного действия гормона.

Несомненным позитивным моментом данной монографии является анализ патофизиологической роли альдостерона, что позволяет с новых позиций взглянуть на патогенез ряда сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Авторам удалось не только прояснить важное значение альдостерона в развитии этих вариантов патологии, но и убедительно интерпретировать механизмы его участия в таких процессах за счет воздействия на минералкортикоидные рецепторы. Последнее предполагает новые возможности их фармакологической регуляции, что нашло отражение в главах монографии, которые посвящены применению антагонистов альдостерона в клинической кардиологии и нефрологии. Данное обстоятельство является особенно важным, поскольку открывает новые перспективы в лечении таких серьезных заболеваний и состояний, как эссенциальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек. В книге отражены так-

же возможности и перспективы применения антиандрогенных свойств известного ингибитора минералкортикоидных рецепторов – спиронолактона.

Хотелось бы видеть столь интересную книгу более богато иллюстрированной рисунками, схемами, таблицами, что существенно облегчило бы восприятие ряда наиболее сложных разделов.

Данная монография будет, несомненно, полезна не только специалистам, работающим в области экспериментальной и клинической физиологии и фармакологии, но и патофизиологам, биохимикам, а также практикующим врачам разных специальностей, прежде всего кардиологам, нефрологам и эндокринологам.

*Доктор медицинских наук, профессор,
директор Научно-исследовательского
института нефрологии, заведующий
кафедрой пропедевтики внутренних
болезней Санкт-Петербургского
государственного медицинского
университета им. акад. И.П. Павлова
А.В. Смирнов*

*Доктор медицинских наук,
профессор кафедры нефрологии
и диализа, заведующий лабораторией
клинической физиологии почек,
Научно-исследовательского института
нефрологии Санкт-Петербургского
государственного медицинского
университета им. акад. И.П. Павлова
И.Г. Каюков*

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, компакт-диске или дополнительно присланы в редакцию по электронной почте!

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.

Рубрикация обзоров, лекций, дискуссионных статей может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории),

в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице. Реферат оригинальной статьи 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. *Рефераты обзоров, лекций, дискуссионных статей составляются в произвольной форме.*

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.). Упоминаются 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 статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении в электронном виде 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 в электронном виде в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG. Иллюстрации, как правило, публикуются в черно-белом варианте. *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 выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название

журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № 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 Аpx* 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 и читатели могут вести переписку и по возможности указать номер его факса и, в обязательном порядке, E-mail. Поскольку информация о контактном лице размещается в журнале, не рекомендуется указывать домашние адреса.

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.

Авторские гонорары журнал не выплачивает.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал индекс издания 45861 количество комплектов: 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></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Абонемент на газету журнал индекс издания 45860 количество комплектов: 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></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы	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														
Доставочная карточка на газету журнал индекс издания 45861 наименование издания 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></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	Доставочная карточка на газету журнал индекс издания 45860 наименование издания 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></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														

	Абонемент на газету журнал		индекс издания		47959							
			количество комплектов:									
	наименование издания											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Куда		почтовый индекс		адрес							
	Кому											
	фамилия, инициалы											

	Доставочная карточка на газету журнал		индекс издания		47959							
	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:												