

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 • № 3 • 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 • № 3 • 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 Н.Медведева
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 27.06.2008. Подписан в печать 23.09.2008.
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

СМИРНОВ А.В., КАЮКОВ И.Г., ДОБРОНРАВОВ В.А.,
КУЧЕРА А.Г.

Острое повреждение почек и острая почечная
недостаточность: некоторые уроки международных
инициатив

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ЯКОВЕНКО А.А., КУЧЕР А.Г., АСАНИНА Ю.Ю.,
БОВКУН И.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ПРИВАЛОВА С.О.
Значение «потенциально уремических токсинов» в
развитии недостаточности питания у гемодиализных
больных

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ВОЛКОВ М.М., СМИРНОВ А.В., ДЕГТЕРЕВА О.А.,
ШЕВЯКОВА Е.В.
Дисфункции миокарда, оцениваемые методом тканевой
доплерографии и фосфорно-кальциевый баланс у
пациентов на хроническом гемодиализе

ДОБРОНРАВОВ В.А., СМИРНОВ А.В.,
ВЛАДИМИРОВА Ю.Ф., БОРОВСКАЯ Е.А.
Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и
изменениями артериального давления у больных с ИБС,
получающих лечение хроническим гемодиализом

КАЮКОВ И.Г., СМИРНОВ А.В., СЕДОВ В.М.,
ЛХААХУУ ОД-ЭРДЭНЕ, ДУЛАЕВ А.В., ПИЗИН В.М.
Состояние функции почек у мужчин с коронарной
болезнью сердца

ЯКОВЕНКО А.А., АСАНИНА Ю.Ю., КУЧЕР А.Г.,
БОВКУН И.В., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ВАДЮХИНА М.В.
Особенности патогенеза недостаточности питания у
больных с хронической почечной недостаточностью,
получающих лечение хроническим гемодиализом

КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю., РУМЯНЦЕВ А.Ш., ШЕВЯКОВА Е.В.,
ДЕГТЕРЕВА О.А.
Физическая работоспособность у больных с
концентрической и эксцентрической гипертрофией
левого желудочка, получающих лечение программным
гемодиализом

Экспериментальные исследования

СПАСОВ А.А., ИЕЖИЦА И.Н., ХАРИТОНОВА М.В.,
КРАВЧЕНКО М.С., СНИГУР Г.Л., ПИСАРЕВ В.Б.
Экспериментальное обоснование эффективности солей
магния в коррекции экспериментального кальций-
фосфатного нефролитиаза

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

ТКАЧУК В.Н., АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ЦИНАЕВ М.А.
Сравнительная оценка эффективности современных
методов лечения коралловидных камней почек

LEADING ARTICLE

SMIRNOV A.V., KAYUKOV I.G., DOBRONRAVOV V.A.,
KUCHER A.G.

Acute kidney injury and acute renal failure: some lessons
from international initiatives

REVIEWS AND LECTURES

YAKOVENKO A.A., KUCHER A.G., ASANINA U.U.,
BOVKUN I.V., RUMIANTSEV A.Sh., PRIVALOVA S.O.
The meaning of «potentially uremic toxins» in the
development of protein-energy malnutrition in
hemodialysis patients

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

VOLKOV M.M., SMIRNOV A.V., DEGTEREVA O.A.,
SHEVIAKOVA E. V.
The myocardial dysfunction, evaluated by means of
tissue dopplerography and phosphorus-calcium balance
in patients on chronic hemodialysis

DOBRONRAVOV V. A., SMIRNOV A.V., VLADIMIROVA U.F.,
BOROVSKAYA E.A.
The connection between the development of ischemic
myocardial episodes and the changes of blood pressure
in chronic hemodialysis patients with CHD

KAYUKOV I.G., SMIRNOV A.V., SEDOV V.M.,
LHAAHUU OD-ERDENE, DULAEV A.V., PIZIN V.M.
The state of renal function in males with coronary heart
disease

YAKOVENKO A.A., ASANINA U.U., KUCHER A.G.,
BOVKUN I.V., RUMIANTSEV A.Sh., VADUHINA M.V.
The features of pathogenesis of protein-energy
malnutrition in hemodialysis patients with chronic
renal insufficiency

KOROSTELEVA N.U., RUMIANTSEV A.Sh.,
SHEVIAKOVA E.V., DEGTEREVA O.A.
Physical work capacity in patients with concentric
and excentric left ventricular hypertrophy,
treated with programme hemodialysis

Experimental investigations

SPASOV A.A., IEJITSA I.N., HARITONOVA M.V.,
KRAVCHENCO M.S., SNIGUR G.L., PISAREV V.B.
The experimental basis for the efficiency of magnesium
salts in the correction of the experimental calcium-
phosphate nephrolithiasis

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

TKACHUK V.N., AL-AHUKRI S.Kh., TSINAIEV M.A.
The comparative evaluation of the efficiency of the
modern methods of treatment of coral renal calculi

ГОЛОЩАПОВ Е.Т., ЛУКИЧЕВ Г.Б., КРЮКОВА Н.Ю.
Изменения показателей кровотока в предстательной железе у больных доброкачественной гиперплазией при лечении ингибитором 5-альфа редуктазы (Дутастерид)

ГОЛОЩАПОВ Е.Т., ГЛАЗУНОВА Е.В., САВЕНКОВА Т.А.
Профилактика камнеобразования при двустороннем рецидивирующем нефролитиазе

ТАДЖИБАЕВ А.Т., БЕКНАЗАРОВ Ж.Б.
Дренирование мочевого пузыря после реконструктивно-пластических операций по поводу экстрофии мочевого пузыря у детей

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М., СМIRНОВ А.В.,
СИПОВСКИЙ В.Г., КУЧЕР А.Г.
Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: наследственный нефрит (синдром Альпорта), болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

СМIRНОВ А.В., ЕСАЯН А.М., ТРОФИМЕНКО И.И.,
ШУМИЛИНА А.А., ЯКОВЕНКО А.А.
Случай развития геморрагического альвеолита у пациентки с волчаночным нефритом

85 GOLOSHAPOV E.T., LUKICHEV G.B., KRUKOVA N.U.
The changes in the blood flow circulation in the prostate gland in the patients with benign hyperplasia in treatment with inhibitors of 5-alfa reductase (Dutasterid)

89 GOLOSHAPOV E.T., GLAZUNOVA E.V., SAVENKOVA T.A.
The calculi formation prophylaxis in recurrent bilateral nephrolithiasis

95 TADJIBAEV A.T., BEKNASAROV G.B.
The urinary bladder drainage after the reconstructive and plastic operations in children with bladder extrophy

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

99 KAYUKOV I.G., ESSAIAN A.M., SMIRNOV A.V.,
SIPOVSKY V.G., KUCHER A.G.
Rare diseases in the practice of «adult» nephrologists: Inherited nephritis (Alport syndrome), the thin basement membrane disease, oligomeganephronia

PRACTICAL NOTES

110 SMIRNOV A.V., ESSAIAN A.M., TROFIMENKO I.I.,
SHUMILINA A.A., YAKOVENKO A.A.
A case of hemorrhagic alveolitis in a patient with lupine nephritis

© А.В.Смирнов, И.Г.Каюков, В.А.Добронравов, А.Г.Кучер, 2008
УДК 616.61-001+616.61-008.64-036.11].001.83

А.В. Смирнов^{1,2}, И.Г. Каюков^{1,3}, В.А. Добронравов^{1,2}, А.Г. Кучер²

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: НЕКОТОРЫЕ УРОКИ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИНИЦИАТИВ

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

ACUTE KIDNEY INJURY AND ACUTE RENAL FAILURE: SOME LESSONS FROM INTERNATIONAL INITIATIVES

¹Научно-исследовательский институт нефрологии, ²Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³Кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В 2002 г группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) разработано определение острой почечной недостаточности (ОПН) и создана система стратификации ее тяжести (RIFLE-критерии). В 2004 г предложено понятие «острого повреждения почек» (ОПП), а в 2007 г исследовательской группой Acute Kidney Injury Network (AKIN) представлена система критериев диагностики и оценки выраженности данного состояния (AKIN-критерии), представляющая собой модификацию классификационной схемы RIFLE. Обе системы неплохо зарекомендовали себя на практике для прогнозирования развития ОПП и его исходов у пациентов, находящихся в критических состояниях. Однако ни схема RIFLE, ни схема AKIN первоначально не предполагали включение пациентов с острыми первичными паренхиматозными повреждениями почек, что не может устраивать нефрологическое сообщество. Предложена модификация системы AKIN, позволяющая устранить данное ограничение.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острая почечная недостаточность, определение, классификация

ABSTRACT

In 2002 a group of experts Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) developed a definition of acute renal kidney failure (ARF) and created a system of its risk stratification. (RIFLE-criteria). In 2004 was proposed a conception of «acute injury» (AKI), and in 2007 an experimental group Acute Kidney Injury Network (AKIN) offered a diagnostic criteria system and evaluation of the degree of such condition (AKIN-criteria), which was a modification of RIFLE classification system. Both systems gave a good showing of themselves in practice for the prediction of the development of AKI and its outcome in patients in critical condition. However, not the RIFLE system, nor the AKIN system initially did not suppose to include the patients with acute primary parenchymatous renal damage, which does not satisfy the nephrological community. A modification of the AKIN system, which allows to dismiss such limitation, was proposed.

Key words: acute kidney injury, acute renal failure, definition, classification.

Острая почечная недостаточность (ОПН) широко распространенное и потенциально чрезвычайно опасное состояние, с которым может столкнуться врач практически любой специальности. К сожалению, большинство вопросов, касающихся диагностики и, в особенности, лечения ОПН, остаются нерешенными [1].

Отдельную и очень большую проблему до последнего времени представляло и отсутствие сколь-нибудь общепринятых подходов к определению и критериям оценки тяжести ОПН. Например, в англоязычной литературе фигурирует более 30 опре-

делений острой почечной недостаточности [2]. Такая ситуация не позволяет дать даже минимально объективную оценку результатам исследований по эпидемиологии и изучению исходов этого состояния. В частности, заболеваемость ОПН по данным ряда разработок варьировала от 1 до 31%, а летальность составляла от 19 до 83% [2].

ОПН чаще всего определяют, как «внезапное и устойчивое снижение функции почек» [2,3].

Нетерпимость сложившегося положения в отношении определения и стратификации тяжести ОПН требовала какого-то решения, которое соответствовало бы современным представлениям о физиологии и патофизиологии почек и, самое главное, возможностям реальной клинической практи-

Каюков И.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, тел.: 812-3463926; факс: 812-2349191; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

ки. Попытка поиска такого решения предпринята группой экспертов Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), а позже – Acute Kidney Injury Network (AKIN). Результаты их работы оказались во многом сходными с итогами деятельности участников комитетов K/DOQI и KDIGO, разработавших концепцию хронической болезни почек и предложивших принципы стратификации тяжести данного состояния [4,5].

Почка выполняет в организме очень большое число функций. Подавляющее большинство этих функций направлено на поддержание относительного постоянства внутренней среды организма, то есть гомеостаз. Выполнение гомеостатических функций почек обеспечивается интратенальными процессами: гломерулярной ультрафильтрацией, канальцевой реабсорбцией, канальцевой секрецией, синтезом биологически активных веществ и некоторыми другими.

В настоящее время разработано очень много способов, позволяющих оценивать возможности почек по выполнению той или иной функции у человека. Однако подавляющее большинство этих методов из-за сложности, дороговизны и организационных проблем не применимо в широкой клинической практике, особенно у больных с ОПН, часто находящихся в критическом состоянии [6]. У таких пациентов для оценки тяжести повреждения почек приходится прибегать к наиболее простым и необременительным для больного и персонала способам: измерению объема мочи (диуреза), концентрации креатинина в сыворотке крови (*Scr*) и, в ряде ситуаций, клиренсу креатинина (*Scr*).

Величина объема мочи – интегральная, но довольно мало специфичная характеристика функционального состояния почек, поскольку зависит от целого ряда экстраренальных и ренальных факторов. Однако, если диурез снижается ниже необходимого минимума, у пациента развивается **олигоурия** (выделение за сутки менее 5 мл мочи/кг массы тела) [3]. Появление олигоурии является несомненным признаком тяжелого поражения почек [2,3]. Кроме того, при остром повреждении почек изменения объема мочи могут проявляться задолго до того, как отреагируют другие общепринятые маркеры ренальной дисфункции, например, *Scr* [6].

Концентрация креатинина в сыворотке крови и клиренс креатинина являются наиболее распространенными тестами функционального состояния почек в клинике. Они, в целом, отражают величину скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Несмотря на серьезные недостатки и существенные ограничения, в клинической практике

эти параметры (особенно *Scr*) не имеют альтернатив для оценки почечной функции в острой ситуации [3]. При этом приходится учитывать, что возможность использования более надежных методов определения СКФ, связанных с введением экзогенных гломерулотропных маркеров (инулин, полифруктозан, ЭДТА, ДТПА, рентгеновские контрасты), в силу сложности, трудоемкости, длительности и высокой стоимости у пациентов с ОПН, особенно находящихся в критическом состоянии, близка к нулю [3].

Не исключено, что более реальной альтернативой *Scr* или клиренсу креатинина в перспективе может послужить цистатин С. Есть и данные о том, что при остром повреждении почек сывороточный уровень цистатина С может превосходить *Scr* в качестве раннего детектора снижения СКФ [1,7]. Однако с клинических позиций место цистатина С в качестве индекса тяжести почечной дисфункции, как при остром [1], так и хроническом [8] повреждении почек в настоящее время не определено. Кроме того, широкому внедрению этого параметра в практику может воспрепятствовать высокая стоимость тест-систем для его измерения.

Как бы то ни было, в практике ведения пациентов с ОПН необходимость точного определения значения СКФ возникает довольно редко. Гораздо более важным представляется оценка того, остается ли функция почек стабильной или имеет тенденцию к улучшению или ухудшению. В такой ситуации измерения *Scr* оказываются вполне приемлемым клиническим тестом [3].

В настоящее время в литературе обсуждается и возможность использования, по крайней мере, для прогнозирования развития и исходов ОПН некоторых других биомаркеров. Обычно они представляют собой соединения, экспрессирующиеся в канальцевом аппарате почек и в условиях острого повреждения этого органа в повышенных количествах выделяющихся в мочу. К ним относятся интерлейкин-18, молекула почечного повреждения-1, нейтрофил-гелатиназа ассоциированный с липокалином, Na^+/H^+ обменник типа 3 (NHE-3), ряд ферментов, в норме обычно локализующихся в щеточной кайме проксимальных канальцев и др. [1,7]. Клиническое значение этих показателей только начинает оцениваться.

В силу обстоятельств, кратко упомянутых выше, эксперты ADQI при разработке определения и стратификации тяжести ОПН справедливо сочли необходимым ориентироваться на простые и доступные показатели. Ими было предложено следующее определение ОПН – **«внезапное и устойчивое снижение гломерулярной фильтра-**

Таблица 1

RIFLE-классификация

Класс	СКФ-критерии	Критерии диуреза	Специфичность/чувствительность
R (риск)	Нарастание $Scr \times 1,5$ или снижение СКФ более чем на 25%	<0,5 мл/кг/ч × 6 ч	Высокая чувствительность
I (повреждение)	Нарастание $Scr \times 2$ или снижение СКФ более чем на 50%	<0,5 мл/кг/ч × 12 ч	
F (недостаточность)	Нарастание $Scr \times 3$ или снижение СКФ более чем на 75% или $Scr > 4$ мг/дл (>354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием >0,5 мг/дл (>44 мкмоль/л)	<0,3 мл/кг/ч × 24 ч или анурия × 12 ч	Высокая специфичность
L (утрата функции почек)	Персистирующая ОПН = полной потери функции почек > 4 недель		
E (терминальная почечная недостаточность)	Терминальная почечная недостаточность > 3 мес		

Примечание. Данная классификационная система включает отдельные критерии для креатинина и объема мочи (ОМ). Во внимание должны приниматься значения критериев, которые приводят к выбору наиболее тяжелого класса повреждения почек. Следует иметь в виду, что при исходно повышенной концентрации сывороточного креатинина F класс диагностируется и в тех случаях, когда нарастание Scr не достигает трехкратного превышения над базальным уровнем. В такой ситуации должно происходить быстрое повышение Scr более чем на 44 мкмоль/л, до значений этого параметра свыше 354 мкмоль/л. Обозначение RIFLE-FC должно использоваться в случае «ОПН на ХПН». Аналогичным образом, если класс F диагностируется на основе ОМ-критериев обозначение RIFLE-FO должно применяться при наличии олигоурии. «Высокая чувствительность» означает, что большинство пациентов с такими признаками попадает в группы больных с умеренной выраженностью почечной дисфункции, возможно, даже, без истинной почечной недостаточности (низкая специфичность). При «высокой специфичности» практически нет сомнений в наличии тяжелого повреждения почек, хотя у ряда больных оно может быть не диагностировано [2,3,6].

ции или объема мочи или того и другого вместе» [3]. При этом почечная дисфункция, существующая даже более чем в течение 1 месяца, может рассматриваться как «острая». Обычно развитие ОПН происходит в течение 1–7 суток. Критерием «устойчивости» дисфункции является ее регистрация в течение 24 ч и более [3].

Рассматривая проблему определения и стратификации тяжести ОПН, эксперты ADQI исходили из ряда принципов:

- Изменения функции почек должны отсчитываться от определенного базального уровня.

- Должна быть учтена возможность острого ухудшения функции почек у пациентов с уже существующей хронической почечной дисфункцией («ОПН на ХПН»).

- Критерии диагностики и оценки тяжести ОПН должны быть легко применимы в различных клинических центрах.

- Должны быть определены чувствительность и специфичность этих критериев.

Система таких критериев, предложенная экспертами ADQI, получила аббревиатуру RIFLE (rifle – винтовка, *англ.*): Risk (риск), Injury (повреждение), Failure (недостаточность), Loss (утрата функции почек), ESKD (end stage renal disease – конечная стадия болезни почек; терминальная почечная недостаточность – ТПН – по отечественной терминологии).

Среди отмеченных выше принципов стратификации тяжести ОПН необходимо обратить внима-

ние на «базальный уровень функции почек». В основном это относится к проблеме оценки СКФ. В подавляющем большинстве случаев у пациентов с подозрением на острое повреждение почек исходные уровни ни Scr , ни СКФ не известны. В данной связи эксперты ADQI предложили простой и оригинальный выход. Как уже отмечалось выше, на практике для оценки СКФ при ОПН реально использовать значения концентрации сывороточного креатинина. Scr , в свою очередь, зависит и от ряда экстраренальных факторов (см. выше). Поэтому, зная величины таких факторов, можно рассчитать значения концентрации креатинина в сыворотке крови. Базой для таких расчетов послужили результаты хорошо известного исследования Modification of Diet in Renal Disease (MDRD). Напомним, что в данной разработке был выведен ряд эмпирических формул, позволяющих с той или иной степенью надежности вычислять уровень СКФ, исходя, например, из значений концентрации сывороточного креатинина, возраста, пола и расы пациента («краткая» формула MDRD) [4]. Очевидно, однако, что если знать (или задать) значение СКФ, то можно решить и обратную задачу: вычислить величину Scr , соответствующую определенному уровню СКФ. В качестве такого заданного уровня СКФ экспертами ADQI было принято ее значение 75 мл/мин [3]. Не обсуждая подробно мотивы выбора именно такой величины СКФ, отметим только, что ее обоснованность получила подтверждение в целом ряде последующих исследований, ре-

Таблица 2

Оценка «базальных» значений *Scr*, мкмоль/л, соответствующих величинам СКФ 75 мл/мин/м² (по Boman)

Возраст, годы	Мужчины	Женщины
20-24	115	88
25-29	106	88
30-39	106	80
40-54	97	80
55-65	97	71
>65	88	71

Примечание. В отличие от оригинала приведены значения *Scr* только для лиц европеоидной (кавказской) расы.

ультаты которых, в частности, суммированы в одном из наших сообщений [9]. Поскольку на практике, особенно при ведении пациентов с острым повреждением почек, зачастую находящихся в тяжелом или критическом состоянии, врачам обычно не до подобных перерасчетов эксперты ADQI предложили готовую таблицу, которая позволяет быстро сориентироваться в должных исходных величинах *Scr* (табл. 2).

Другую важную проблему составляет острое ухудшение функции почек у пациентов с существующей почечной патологией («ОПН на ХПН»). Как справедливо отметили эксперты ADQI, очень часто получить однозначный ответ на вопрос, имеет место данное состояние весьма не просто. Особенно это касается случаев, когда исходный уровень *Scr* (что чаще всего и бывает на практике) не известен. Мало здесь поможет и расчетное базальное значение сывороточного креатинина (см. табл. 2), поскольку оно может сильно отличаться от истинного. Нельзя ориентироваться и только на относительное нарастание *Scr*. Поэтому в таких ситуациях приходится опираться на сочетание относительных и абсолютных критериев (см. примечание к табл. 1). Как бы то ни было, острое нарастание *Scr*, по крайней мере, на 44 мкмоль/л до уровня свыше 354 мкмоль/л, может служить основанием для идентификации пациентов с ОПН, у которых исходный уровень сывороточного креатинина не нормален [3].

Как показали результаты ряда исследований, система критериев RIFLE неплохо зарекомендовала себя на практике, хотя бы в отношении предсказания исходов у пациентов с ОПН [1,2,7]. В то же время использование данной системы натолкнулось и на ряд проблем. В частности, во многих исследованиях было показано, что даже минимальные изменения *Scr* (менее, чем 44 мкмоль/л) ассоциируются с нарастанием смертности у госпитализированных больных [10]. Кроме того, встретились определенные трудности при оценке тяжести повреждения почек в конкретный момент времени у конкретного пациента. Например, при нарастании концентрации сывороточного креатинина у больного могли последовательно выявляться стадии ОПН от R до F [7]. Наконец, подчеркнем очень существенный с нашей точки зрения момент. Как отметили эксперты ADQI «критерии ОПН [RIFLE-критерии, авт.] могут применяться ко всем формам ОПН у пациентов находящихся в критических состояниях за исключением первичных заболеваний почек, таких как гломерулонефриты» [3]. Понятно, что такой подход, хотя и оправданный теми позициями, из которых исходили эксперты ADQI, не может удовлетворить нефрологическое сообщество, поскольку исключает из рассмотрения большой объем острых повреждений почек, возникающих на фоне их первичной паренхиматозной патологии («ренальная ОПН»).

При обсуждении имеющихся проблем, участниками группы ADQI, представителями трех нефрологических ассоциаций (ASN, ISN и NKF) и Европейского Общества Интенсивной Терапии (European Society of Intensive Care Medicine) на встрече в Виченце (Италия) в 2004 г. было предложена концепция «острого повреждения почек» (ОПП – acute kidney injury – AKI). При этом ОПП рассматривалось, как более широкое понятие, чем собственно ОПН [10]. Там же было создано сообщество экспертов различных специальностей Acute Kidney Injury Network (AKIN), которым надлежало проводить дальнейшую разработку проблемы ОПП.

Таблица 3

Стадии острого повреждения почек по AKIN

Стадия	Критерии, основанные на <i>Scr</i>	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Нарастание <i>Scr</i> , больше или равное 26,4 мкмоль/л или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6 ч
2	Нарастание <i>Scr</i> , более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее, чем в 3 раза) от базального	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
3	Нарастание <i>Scr</i> более чем на 300% (более, чем в 3 раза) от базального или <i>Scr</i> равный или больше 354 мкмоль/л с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Таблица 4

Факторы риска ОПП**Наличие ХБП любой этиологии**

Пожилый возраст
Диабет
Аутоиммунные болезни
Инфекции и обструкция мочевых путей
Нефротоксины (в том числе нефротоксические лекарства)
Сепсис
Травма
Шок
Множественная миелома
Гемотрансфузии
Заболевания печени
Нарушения гемокоагуляции
Беременность
Дизэлектrolитемии
Инфаркт миокарда
Сердечная недостаточность
Кардиохирургические вмешательства
Гиповолемия
Гипоальбуминемия
Расовые особенности

Первые результаты деятельности данной группы были опубликованы в 2007 г. и коснулись вопросов уточнения диагностических критериев и стратификации тяжести ОПП. Согласно заключению экспертов AKIN диагноз ОПП может устанавливаться *при быстром (в течение 48 часов) снижении функции почек, которое в настоящее время определяется как нарастание абсолютных значений Scr на 26,4 мкмоль/л или более, относительно повышения концентрации сывороточного креатинина равном или большем 50% (в 1,5 раза от базального уровня) или снижении объема мочи (документированная олигоурия при диурезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч)* [10]. При этом требуется как минимум двукратное определение Scr в течение 48 ч.

Экспертами AKIN также была предложена система стратификации тяжести ОПП, представляющая собой модификацию системы RIFLE (табл. 3).

Данная система, основанная на изменениях Scr и (или) объема мочи, во многом близка к системе RIFLE, но все же отличается от нее по ряду признаков. Классы L и E по системе RIFLE выведены из данной классификации и рассматриваются как исходы острого повреждения почек. В то же время, категория R в системе RIFLE, по сути, совпадает с критериями диагноза 1-й стадии ОПП в системе AKIN, а классы I и F по RIFLE – соответствуют стадиям 2 и 3 по AKIN.

Полностью соглашаясь с такой трактовкой, заметим только, что она по-прежнему ориентирована на больных с острыми вторичными почечными повреждениями и, по сути, представляет собой систему стратификации тяжести острой почечной

дисфункции, но не охватывает случаи острых повреждений почек на фоне их первичных паренхиматозных заболеваний. Это, на наш взгляд, расходится с самой концепцией ОПП. Такая точка зрения, по-видимому, разделяется и авторами главы, посвященной острому повреждению почек, в последнем издании руководства под редакцией В.М. Brenner [11], а, также, некоторыми другими исследователями данной проблемы. Например, в своей весьма обстоятельной работе S.S. Waikar и соавт. [1] отметили, что «**снижение СКФ** не всегда наблюдается даже в случаях **тяжелого паренхиматозного повреждения почек** [выделено нами, авт.], что, например, может иметь место при волчаночном нефрите». В то же время «редукция СКФ может встречаться в ситуациях без явной [почечной-авт.] патологии, в частности, при

Таблица 5

Модифицированная система диагностики и стратификации тяжести ОПП

Стадия	Критерии, основанные на Scr	Критерии, основанные на СКФ*	Критерии, основанные на объеме мочи
1	Отсутствие изменений Scr, при наличии других маркеров повреждения почек	Отсутствие изменений СКФ, или снижение СКФ при нормальных значениях Scr	Отсутствие изменений
2	Нарастание Scr, больше или равное 26,4 мкмоль/л или от 150 до 200% (в 1,5-2 раза) от базального	Снижение СКФ более чем на 25%	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 6 ч
3	Нарастание Scr, более чем на 200%, но менее чем на 300% (более чем в 2, но менее, чем в 3 раза) от базального	Снижение СКФ более чем на 50%, но менее чем на 75%	Менее чем 0,5 мл/кг/ч в течение более чем 12 ч
4	Нарастание Scr более чем на 300% (более, чем в 3 раза) от базального или Scr равный или больше 354 мкмоль/л) с быстрым нарастанием более 44 мкмоль/л	Снижение СКФ более чем на 75%	Менее чем 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч или анурия в течение 12 ч

Примечание. *Применяются при ОПП на фоне первичных паренхиматозных заболеваний почек. Для оценки СКФ следует использовать клиренс креатинина (в случае необходимости при краткосрочном сборе мочи), но не «расчетные» методы (MDRD, Cockcroft - Gault и др.).

Таблица 6

Исходы ОПП

Исход	Характеристика
Полное выздоровление	Нормализация функции почек, исчезновение маркеров повреждения почек
Выздоровление с дефектом	А) Персистирование маркеров почечного повреждения с восстановлением функции (СКФ > 90 мл/мин) Б) Умеренное или выраженное, стойкое снижение функции (СКФ < 89 > 15 мл/мин) с наличием или отсутствием маркеров почечного повреждения
Терминальная почечная недостаточность	СКФ < 15 мл/мин или постоянная заместительная терапия

некоторых вариантах преренальной азотемии». Отсюда следует то, что замена привычного термина «ОПН» на «ОПП» может не иметь существенного смысла, поскольку диагностические критерии AKIN построены сугубо на функциональных параметрах.

По нашему мнению, незначительная модификация данной классификационной системы может снять отмеченное выше противоречие.

Во-первых, стоит конкретизировать определение ОПП, четкой редакции которого по признанию самих разработчиков данной концепции пока не предложено [10]. Под ОПП предлагается понимать **острое (часы недели), потенциально обратимое повреждение почечной паренхимы различной этиологии и патогенеза со снижением или без снижения экскреторной функции почек.**

Во-вторых, целесообразно отдельно рассматривать факторы риска ОПП (табл. 4).

В-третьих, имеет смысл выделить в качестве первой стадии ОПП состояния, характеризующиеся преходящим наличием маркеров почечного повреждения, и дополнить трактовку стадий изменениями СКФ.

В-четвертых, стоит отдельно рассматривать исходы ОПП.

Исходя из высказанных предложений, классификационная система ОПП может выглядеть следующим образом (табл. 5).

При этом исходы ОПП могут быть представлены следующим образом (табл. 6).

Как отмечают сами авторы, предложившие систему AKIN, она не идеальна и возможности ее клинического использования должны пройти проверку в дальнейших исследованиях. Результаты некоторых из них уже опубликованы, однако давать им окончательную оценку, по-видимому, еще рано [12,13]. Однако мы полагаем, что, рассмотренные принципы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек с теми изменениями и дополнениями, которые предложены выше, могут

быть использованы в практике отечественной нефрологии и интенсивной терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(3):844-861
2. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3): R73
3. Bouman C, Kellum JA, Lamiere N, Levin N. Definition of acute renal failure. Acute Dialysis Quality Initiative. 2nd International Consensus Conference, 2002
4. 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
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. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8(4):R204-212
7. Melnikov VY, Molitoris BA. Improvements in the diagnosis of acute kidney injury. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008; 19(4):537-544
8. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ и др. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор – цистатин С. *Нефрология* 2005; 9(3): 16-27
9. 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
10. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31
11. Clarkson MR, Fridewald JJ, Eustace JA, Rabb H. Acute kidney injury. In: Brenner BM, ed. *The kidney*, 8th edition. Saunders Elsevier, Philadelphia e.a., 2008; 943-986
12. Barrantes F, Tian J, Vazquez R, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Acute kidney injury criteria predict outcomes of critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36(5):1397-1403
13. Bagshaw SM, George C, Bellomo R; ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(5):1569-1574

Поступила в редакцию 13.03.2008 г.
Принята в печать 10.06.2008 г.

© А.А.Яковенко, А.Г.Кучер, Ю.Ю.Асанина, И.В.Бовкун, А.Ш.Румянцев, С.О.Привалова, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.39-008.64]-092:612.017.4

*А.А. Яковенко¹, А.Г. Кучер¹, Ю.Ю. Асанина¹, И.В. Бовкун¹, А.Ш. Румянцев¹,
С.О. Привалова¹*

ЗНАЧЕНИЕ «ПОТЕНЦИАЛЬНО УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ» В РАЗВИТИИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

*A.A. Yakovenko, A.G. Kucher, U.U. Asanina, I.V. Bovkun, A.Sh. Rumiantsev,
S.O. Privalova*

THE MEANING OF «POTENTIALLY UREMIC TOXINS» IN THE DEVELOPMENT OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Кратко рассмотрены основные механизмы развития недостаточности питания у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) в стадии терминальной почечной недостаточности, получающих лечение гемодиализом (ГД). Подробно описана роль лептина в этом процессе. Лептин является анорексигенным гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Лептин, влияя на дугообразное ядро гипоталамуса, приводит к ограничению объема потребляемых пищевых продуктов и поддержанию липидного обмена на нормальном уровне. Лептин рассматривается как гормон, противодействующий ожирению. В то же самое время у большинства больных с ожирением сообщалось об избыточной концентрации лептина в крови, и эта гиперлептинемия была интерпретирована как доказательство снижения чувствительности к физиологическому воздействию гормона. У гемодиализных больных имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц. Ввиду того, что лептин участвует в регуляции потребления пищи и расходования энергии, было сделано предположение, что гиперлептинемия у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), может являться одним из факторов, опосредующих анорексию и развитие недостаточности питания (или истощения). Теоретически эти взаимосвязи кажутся вполне логичными, однако результаты исследований в отношении связи гиперлептинемии и выраженности недостаточности питания при ТПН оказались противоречивыми. Наличие таких противоречий требует дальнейших научных изысканий в данном направлении.

Ключевые слова: недостаточность питания, лептин, гемодиализ.

ABSTRACT

Basic mechanisms of the development of protein-energy malnutrition in patients with chronic kidney disease (CKD) in the state of terminal renal insufficiency, with hemodialysis (HD) treatment are shortly evaluated. The role of leptin is described in detail. Leptin is anorexigenic hormone, which is secreted by blood adipocytes in various quantities and controls the mass of adipose tissue, by means of lipid exchange stimulation in the organism. Leptin, by influencing the arcuate nucleus of hypothalamus, leads to decreased food intake and maintenance of lipid exchange on a normal level. Leptin is perceived as hormone that's prevents overweight. At the same time in most overweight patients was noticed an increased level of leptin in blood, and such hyperleptinemia was interpreted as a proof of decreased sensitivity to physiologic action of hormone. In hemodialysis patients was noticed a higher level of circulating leptin, as opposed to healthy group. Keeping in mind that leptin participates in the regulation of food intake and energy output, was made an assumption that hyperleptinemia in patients with end stage renal disease, can be one of the factors, leading to anorexia and development of malnutrition (or cohexy). Theoretically, this interactions seem quite logical, but the results of the investigations on the connections of hyperleptinemia and excess of malnutrition in end stage renal disease were contradicting. The presence of such contradictions necessitates a more further scientific investigations in such direction.

Key words: protein-energy malnutrition, leptin, hemodialysis.

У 20–60% пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих лечение гемодиализом (ГД), выявляется недостаточность

питания (НП) различной степени тяжести [1-3]. Это обусловлено многообразными причинами, которые свойственны самой терминальной почечной недостаточности, а также присоединением факторов, связанных с процедурой ГД [4,5]. К ним относятся:

Кучер А.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, тел.: (812)-234-35-20, факс: (812)-234-91-91, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

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

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

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

4. Низкая физическая активность гемодиализных больных.

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

6. Депрессивные состояния, расстройства сна.

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

8. Потери крови, связанные с процедурой ГД.

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

10. Признаки хронического воспаления.

Роль лептина в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим ГД. Классическими признаками тяжелой уремической интоксикации являются отсутствие аппетита, тошнота и рвота [6], которые частично регрессируют после начала заместительной терапии ГД. Данный факт позволил предположить существование «потенциальных уремиических токсинов», выделяющихся в норме с мочой, увеличение концентрации которых при прогрессировании ТПН ответственно за развитие этих симптомов [7, 8]. Подтвердить эту теорию позволило открытие в 1994 году гормона лептина.

Первое сообщение об открытии гена ожирения (ob) с использованием позиционного клонирования было опубликовано Y. Zhang и соавт. в 1994 году [9]. Для позиционного клонирования использовали искусственные хромосомы дрожжей. Белку было присвоено название «лептин» от греческого слова «leptos» (тонкий) и сформулировано определение: продукт экспрессии гена ob – лептин – является анорексигенным гормоном, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Лептин состоит из 167 аминокислот, молекулярная масса

16 кДа. По пространственной структуре этот пептид относится к группе α -спиральных белков, в которую входят также гормоны роста, пролактин, цитокины [10]. Подавляющее количество лептина секретируется белой жировой тканью (подкожный жир), в незначительном количестве – бурой жировой тканью (внутренний жир) [11, 12], также небольшое количество лептина синтезируется в мышцах, желудке и ряде других тканей и органов [13, 14]. Адипоциты выделяют лептин в кровь прямо пропорционально массе жировой ткани [15]. Экспрессия и секреция лептина регулируется также множеством других факторов. Образование лептина увеличивается под влиянием инсулина, глюкокортикоидов (ГКС), эстрогенов, а снижается посредством катехоламинов, андрогенов, свободных жирных кислот, гормона роста, грелина, ряда цитокинов [16–18]. У женщин содержание лептина выше, чем у мужчин аналогичного возраста и веса вследствие дифференциального распределения жира в организме и влияния половых стероидных гормонов [17]. Половые различия в концентрации лептина с возрастом нивелируются в связи с менопаузой у женщин [19]. Для секреции лептина характерна суточная ритмичность. Максимальный уровень гормона в сыворотке регистрируется в утренние часы, а самые низкие показатели – в вечерние. Сезонность изменений концентрации лептина отсутствует [20]. Уровень лептина в плазме не связан с приемом пищи и не подвержен влиянию изотонической контрольной пищи с низким содержанием или высоким содержанием жира [20, 21].

В 1995 и 1996 г.г. были идентифицированы рецепторы лептина [22–24]. Они являются членами суперсемейства рецепторов цитокинов 1 класса и характеризуются экспрессией, как в центральной нервной системе, так и на периферии [25]. В организме лептин связывается со специфическими рецепторами (ob-R) [22]. До сих пор было идентифицировано не менее 6 изоформ рецепторов лептина (ob-Ra, ob-Rb, ob-Rc, ob-Rd, ob-Re, ob-Rf) [23, 24]. Полнофункциональной является единственная удлиненная форма ob-Rb. Только связавшись с ней, лептин может реализовать свое действие [22]. У человека и животных рецепторы ob-Rb были обнаружены в гипоталамусе, надпочечниках, поджелудочной железе, жировых и мышечных тканях. Функции остальных коротких изоформ до сих пор еще точно не определены [26].

Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии, связанные с действием гормона в гипоталамусе. Леп-

тин, влияя на дугообразное ядро гипоталамуса, с одной стороны, подавляет экспрессию генов и биосинтез нейропептида Y (НПY), белка, родственного белку agouti (БрБА) и меланинконцентрирующего гормона (МКГ) в нейронах, которые стимулируют аппетит, а с другой – активирует экспрессию генов α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСТГ) и CART (cocaine amphetamine regulated transcript) в нейронах, которые вызывают снижение потребления пищи. В обоих случаях действие гормона направлено на ограничение объема потребляемых пищевых продуктов и поддержание липидного обмена на нормальном уровне за счет индуцирования экспрессии ферментов окисления липидов, подавления экспрессии гена ацетил – CoA карбоксилазы, синтеза жирных кислот и синтеза липидов, ингибирования липогенеза, стимуляции липолитической активности изолированных адипоцитов, стимуляции апоптоза адипоцитов [13,20,21]. В дальнейшем были описаны другие функции лептина: снижение секреции инсулина поджелудочной железой, повышение натрийуреза и диуреза, повышение активности симпатической нервной системы, повышение экспрессии и действия просклеротического цитокина трансформирующего фактора роста- β 1 (TGF- β 1), усиление роста опухолей и их инвазии за счет стимуляции ангиогенеза, участие в регуляции репродуктивной системы, регуляция остеобластической дифференцировки, усиление кальцификации сосудистых клеток и потенцирование протромботической агрегации тромбоцитов посредством неизвестного рецептор-зависимого механизма. Описаны также индуцирование Т-клеточной активации и модификация продуцирования общей картины Т-клеточных цитокинов путем поляризации Т-клеточной дифференцировки в направлении Th1 реакции, стимулирование термогенеза [27–30]. Исходя из основных своих функций, лептин рассматривается как гормон, противодействующий ожирению. В то же самое время у большинства больных с ожирением сообщалось об избыточной концентрации лептина в крови [20], и эта гиперлептинемия была интерпретирована как доказательство снижения чувствительности к физиологическому воздействию лептина, приводящее к увеличению уровня лептина в плазме. До настоящего времени характер и причина лептинорезистентности остаются не вполне ясными [31].

Лептин устраняется из кровотока путем клубочковой фильтрации с последующим метаболическим расщеплением в канальцах почек [20]. Доказана прочная отрицательная корреляция между лептином и уровнем клубочковой фильтрации у больных с различной степенью хронической почеч-

ной недостаточности [32]. У гемодиализных больных, как у мужчин, так и у женщин, имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц [31,33,34]. При этом после трансплантации почек происходит редуцирование уровня лептина плазмы [35].

Как уже указывалось выше, для ТПН в целом характерна гиперлептинемия. Ввиду того, что лептин участвует в регуляции потребления пищи и расходования энергии, было сделано предположение, что гиперлептинемия у больных с ТПН может являться одним из факторов, опосредующих анорексию и развитие недостаточности питания (или истощения) [36,37]. Теоретически эти взаимосвязи кажутся вполне логичными, однако результаты исследований в отношении связи гиперлептинемии и выраженности недостаточности питания противоречивы.

Так, в исследовании М. Bossola и соавт. в 2006 году [31] было показано, что уровень лептина сыворотки и показатели соотношения лептин/индекс массы тела не обнаруживают различий у гемодиализных больных с анорексией и без анорексии. Также не было найдено статистически значимых различий, исходя из уровня лептина сыворотки и соотношения лептин/индекс массы тела между больными при потреблении энергии <30 и >30 ккал/кг/сутки, или между больными при потреблении белка $<1,2$ или $>1,2$ г/кг/сутки, что не подтверждает главную патогенетическую роль лептина в анорексии у гемодиализных больных. Наиболее вероятной причиной более высокого уровня лептина сыворотки у гемодиализных больных по сравнению со здоровыми людьми является относительная лептинорезистентность. В работах М. Kayardi и соавт. в 2006 году [38] выявлена достоверная позитивная корреляция между уровнем лептина сыворотки и индексом массы тела, толщиной кожно-жировой складки над трицепсом (которая соответствует процентному содержанию жира в организме), что позволяет использовать лептин как маркер недостаточности питания у гемодиализных больных и ставит под сомнение значимость лептина в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

В то же самое время работа W. Cheung и соавт. в 2005 году [39] показала, что уремическая кахексия ослаблена у мышей db/db – модели недостаточности рецепторов лептина. Нефроэктомия у таких мышей не ведет к изменениям в прибавке веса тела, составе тела, основном обмене и потреблении пищи. Таким образом, лептин может сохранять способность к регуляции аппетита, состава тела и интенсивности обмена веществ при

уремии. Также наглядно показано, что уремическая кахексия у экспериментальных животных может быть ослаблена за счет центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона, в основе действия которого лежит блокирование МК4-Р, основного рецептора α -меланоцитстимулирующего гормона. У этих животных при применении антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона нефрэктомия не вызывала изменений аппетита, а при отсутствии применения центрального антагониста α -меланоцитстимулирующего гормона нефрэктомия приводила к снижению аппетита. Также в эксперименте показано, что центральное введение белка, родственного белку agouti, у диких мышей после нефрэктомии приводит к уменьшению интенсивности уремической кахексии (в виде увеличения потребления пищи, приращению веса тела, как за счет обезжиренной, так и за счет жировой массы), что связано с тем, что белок, родственный белку agouti, является антагонистом α -меланоцитстимулирующего гормона.

Кроме того, была выявлена значимая прямая корреляция между лептином и концентрацией С-реактивного белка (СРБ) у больных с ТПН. Это наводит на мысль о том, что воспаление – важный фактор, который способствует гиперлептинемии при ТПН [32]. Исследования показали, что у больных на ГД с высоким уровнем СРБ отмечалось достоверное снижение обезжиренной массы тела. Одновременно у этих больных было выявлено значимое увеличение концентрации лептина сыворотки, чего не отмечалось у пациентов с приростом обезжиренной массы тела. Создается впечатление, что гиперлептинемия может быть важной причиной уремической кахексии [36]. В исследовании R. Pecoits-Filho и соавт. в 2002 г. [40] с участием 149 гемодиализных больных обнаружена позитивная корреляция между интерлейкином – 6 (IL-6) и уровнем лептина сыворотки. Эти результаты позволяют предположить, что, повышенная при терминальной ТПН, концентрация свободного циркулирующего лептина может быть сопряжена с недостаточностью питания, связанной с воспалением [40]. S. Voegeling и G. Fantuzzi в 2001 году [41] показали, что воспаление, индуцированное инъекциями липополисахаридов, сочетается со значимым увеличением уровня лептина сыворотки и с минимальным увеличением концентрации растворимых лептин-связывающих рецепторов, что, вероятно, свидетельствует в пользу участия гиперлептинемии в развитии кахексии, связанной с инфекцией. Кроме того, Q.H. Huang и соавт. в 1999 году [42] нашли, что анорексия, индуцированная инъекциями липополисахаридов, может быть устранена посред-

ством центрального антагониста $\pm$ -меланоцитстимулирующего гормона.

Наличие столь противоположных данных требует дальнейших научных изысканий в данном направлении с целью уточнения роли лептина, а также других «потенциальных уремических токсинов», в патогенезе недостаточности питания у больных, получающих лечение ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Chertow GM, Bullard A, Lazarus JM. Nutrition and the dialysis prescription. *Am J Nephrol* 1996; 16(1) 79-89
2. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 50(2): 343-357
3. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56(1): 353
4. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44(3) 484-494
5. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S66-S70
6. Bergström J. Anoxia in dialysis patients. *Seminars Nephrol* 1996; 16(3): 222-229
7. Румянцев АШ, Козлов ВВ, Казначеева ИГ. Средние молекулы. В: Рябов СИ, ред. *Лечение хронической почечной недостаточности*. Фолиант, СПб, 1997; 345-367
8. Vanholder RC, De Smet RV, Glorieux GL et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63(5): 1934-1943
9. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425-432
10. Kershaw ES, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556
11. Wajsbach BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocrinol Rev* 2000; 21: 697-738
12. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273-2282
13. Панков ЮА. Лептин – новый гормон в эндокринологии. *Успехи физиологических наук* 2003; 34(2): 3-20
14. Senaris R, Garcia-Caballero T, Casabiell X et al. Synthesis of leptin in human placenta. *Endocrinology* 1997; 138(10): 4501-4504
15. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 191-195
16. Margetic S, Gazzola C, Pegg GG, Hill RA. Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1407-1433
17. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(6): 318-327
18. Thorn SR, Meyer MJ, van Amburgh ME, Boisclair YR. Effect of estrogen on leptin and expression of leptin receptor transcripts in prepubertal dairy heifers. *J Dairy Sci* 2007; 90(8): 3742-3750
19. Hong SC, Yoo SW, Cho GJ, Kim T et al. Correlation between estrogens and serum adipocytokines in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause* 2007; 14(5): 835-840
20. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology (Review). *Clin Physiol (Oxford)* 1998; 18(5): 399-419
21. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Ann Review Physiol (Palo Alto, CA)* 2000; 62: 413-437

22. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83: 1263-1271
23. Chen H, Charlat O, Tartaglia LA et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell* 1996; 84: 491-495
24. Lee GH, Proenca R, Montez JM et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature* 1996; 379: 632-635
25. Bjorback C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 305-331
26. Le Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82(1): 4-11
27. Zeibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutrition Reviews* 2002; 60(10,pt2): S15-S19
28. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function (review). *J Endocrinol (Bristol)* 2004; 181(1): 1-10
29. De Rosa V, Procaccini C, Cali G et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation. *Immunity* 2007; 26(2): 241-255
30. Surmacz E. Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer? *Breast Cancer Res* 2007; 9(1): 301
31. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(4): 1125-1126
32. Nordfors L, Lonngvist F, Heimbürger O et al. Low leptin gene expression and hyperleptinemia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 54: 1267-1275
33. Plata-Salaman CR. Leptin and anorexia in renal insufficiency. *Nephron Clinical Practice* 2004; 97(3): 73-75
34. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. Mini review *Kidney Int (New York, NY)* 2006; 69(5): 794-797
35. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early posttransplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2276-2280
36. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonngvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: 1303-1309
37. Don BR, Rosales LM, Levine NW et al. Leptin is a negative acute phase protein in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 1114-1120
38. Kayardi M, Icagasioglu S, Yilmaz A, Candan F. Serum leptin levels and malnutrition in patients with chronic renal failure. *Saudi Medical Journal (Riyadh)* 2006; 27(4): 477-481
39. Cheung W, Yu PX, Little BM et al. Role of leptin and melanocortin signaling in uremia-associated cachexia. *J Clin Invest* 2005; 115: 1659-1665
40. Pecoits-Filho R, Nordfors L, Heimbürger O et al. Soluble leptin receptors and serum leptin in end-stage renal disease: relationship with inflammation and body composition. *Eur J Clin Invest* 2002; 32: 811-817
41. Voegeling S, Fantuzzi G. Regulation of free and bound leptin and soluble leptin receptors during inflammation in mice. *Cytokine* 2001; 14: 97-103
42. Huang QH, Hruby VJ, Tatro JB. Role of central melanocortins in endotoxin - induced anorexia. *Am J Physiol* 1999; 276: R864-R871

Поступила в редакцию 20.02.2008 г.
Принята в печать 10.06.2008 г.

© М.М.Волков, А.В.Смирнов, О.А.Дегтерева, Е.В.Шевякова, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.127]-07:615.837.3

М.М. Волков¹, А.В. Смирнов¹, О.А. Дегтерева¹, Е.В. Шевякова¹

ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА, ОЦЕНИВАЕМЫЕ МЕТОДОМ ТКАНЕВОЙ ДОППЛЕРОГРАФИИ И ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ БАЛАНС У ПАЦИЕНТОВ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

M.M. Volkov, A.V. Smirnov, O.A. Degtereva, E.V. Sheviakova

THE MYOCARDIAL DYSFUNCTION, EVALUATED BY MEANS OF TISSUE DOPPLEROGRAPHY AND PHOSPHORUS-CALCIUM BALANCE IN PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить характер связи между функцией левого желудочка, оцениваемой при тканевом доплерографическом исследовании (ТДИ) и показателями фосфорно-кальциевого баланса у пациентов на хроническом гемодиализе (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 53 пациентов (29 мужчин, 24 женщины), в возрасте $51,6 \pm 12,9$ лет, находящихся на ГД $73,7 \pm 68,6$ мес., не страдающих ревматизмом, инфекционным эндокардитом, кардиомиопатиями с выполненным эхокардиографическим исследованием (ЭхоКГ), дополненным ТДИ. Пациентам определили уровни интактного паратгормона (ПТГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), маркеров синтеза (остеокальцин) и резорбции (С-телопептиды коллагена 1 типа) костей, фибриноген и С-реактивный белок (СРБ). Выраженность костно-суставных болей оценивали в баллах. Для определения минеральной плотности костей (МПК) 25 пациентам выполнена денситометрия трех отделов скелета. Рентгенологически оценивали толщину кортикальных слоев 2-й пястной кости и выраженность кальциноза брюшной аорты. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Систолическая дисфункция по данным различных методов ЭхоКГ выявлена у 13,3–49,1% пациентов. У всех пациентов обнаружена систолическая дисфункция хотя бы одного сегмента. Диастолическая дисфункция диагностирована у 58,5–94,3% больных. Диастолическая функция по E/A сегм была хуже у пациентов с более низкими значениями МПК предплечья, с более выраженным кальцинозом брюшной аорты. Диастолическая функция по E/A (ФК МК) была хуже у пациентов с низкой МПК предплечья, меньшей толщиной кортикального слоя рентгенологически, большей выраженностью кальцификации брюшной аорты, более высоким уровнем СРБ. Скорость распространения ранней диастолической волны была выше у пациентов с более высокими значениями МПК предплечья, более низкими уровнями С-телопептидов коллагена 1 типа и остеокальцина. Систолическая функция по Vs ФК МК была ниже у пациентов с более низкой МПК предплечья, более высокими уровнями ПТГ, С-телопептидов коллагена 1 типа, СРБ, большей выраженностью костно-суставных болей. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** ТДИ является более чувствительным методом в оценке сердечной функции по сравнению с рутинными методами ЭхоКГ у больных на ГД. Впервые обнаружено, что при снижении МПК и выраженном кальцинозе аорты были хуже систолическая и диастолическая функции ЛЖ по данным ТДИ.

Ключевые слова: хронический гемодиализ, тканевое доплерографическое исследование, систолическая, диастолическая функция левого желудочка, минеральная плотность костей, денситометрия, кальциноз аорты.

ABSTRACT

THE AIM. To determine the character of the connections between the left ventricular function, evaluated during the tissue dopplerography investigation (TDI) and the parameters of phosphorus-calcium balance in hemodialysis patients (HD). **PATIENTS AND METHODS.** 53 patients were evaluated (29 men, 24 women), in the mean age of $51,6 \pm 12,9$ years, who were on HD during $73,7 \pm 68,6$ month, not suffering from rheumatism, infectious endocarditis, cardiomyopathias, with echocardiographic examination performed (EchoCG), with additional TDI. The levels of intact parathormone (PTH), alkaline phosphatase (AP), bone markers of synthesis (osteocalcin) and reabsorption (C-telopeptides of type 1 collagen), fibrinogen and C-reactive protein (CRP) were evaluated. The extend of bone-joint pain was evaluated in points. For the evaluation of mineral bone density (MBD) densitometry of the three parts on the skeleton was performed in 25 patients. By means of X-ray the thickness of the cortical layer of the 2nd middle metacarpal bone and the extend of the calcification of abdominal aorta was evaluated. **RESULTS.** The systolic dysfunction by means of various methods of EchoCG was discovered in 13,3-49,1% of the patients. In all patients was discovered at least one segment systolic dysfunction. Diastolic dysfunction was diagnosed in 58,5-94,3% of the patients. Diastolic function by E/A segment was worse in patients with lower values of MBD of forearm, with more expressed calcification of abdominal aorta. Diastolic function by E/A (FC MC) was worse in patents with lower MBD of forearm, lower thickness of cortical layer by X-ray, higher calcification of abdominal aorta, higher level of CRP. The speed of diffusion of early diastolic wave was higher in patients with higher values of MBD of forearm, lower level of C-telopeptides of type 1 collagen and osteocalcin. The systolic function by Vs ФК МК was lower in patients with lower MBD of forearm, higher levels of PTH, C-telopeptides of type 1 collagen, CRP, higher

extend of bone-joint pain. **CONCLUSION.** TDI is a more sensitive method of evaluation of cardiac function in comparison with standard methods of EchoCG in patients on HD. For the first time was detected that with the decrease of MBD and extensive calcification of aorta, the systolic and diastolic function of left ventricular was worse by the TDI data.

Key words: hemodialysis, tissue dopplerography investigation, systolic, diastolic, mineral bone density, densitometry, calcification of aorta.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая летальность пациентов, получающих хронический гемодиализ (ГД), в 10-20 раз выше, чем в общей популяции [1], причем значительную долю (до 30%) в ее структуре составляет сердечная недостаточность (СН) [2]. Традиционные эхокардиографические (ЭхоКГ) методы для определения как систолической функции левого желудочка (ЛЖ) по фракции выброса (ФВ), так и диастолической по трансмитральному кровотоку недостаточно надежны у пациентов на ГД вследствие значительных колебаний степени гидратации и, следовательно, преднагрузки [3–5]. Кроме того, эти методы полуколичественные и зависят от субъективных факторов. Тканевое доплерографическое исследование (ТДИ) позволяет количественно оценивать сердечную функцию, его результаты меньше зависят от колебаний степени гидратации пациентов [6]. Доказано, что данные ТДИ хорошо коррелируют с фракцией выброса и сократимостью ЛЖ, определяемых инвазивными методами [7,8]. ТДИ считается более чувствительным для выявления диастолической дисфункции по сравнению с рутинными методами [9,10,11]. Поэтому этот метод оценки функции ЛЖ у диализных пациентов является предпочтительным по сравнению с традиционной ЭхоКГ [3, 11–13].

В генезе поражения миокарда у пациентов с ХБП важную роль играют нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Показано неблагоприятное влияние гиперпаратиреоза [11,14,15], высокого уровня фосфора и фосфорно-кальциевого производства на диастолическую функцию ЛЖ [12]. Большое значение в поражении миокарда имеет дефицит активной формы витамина D – кальцитриола, особенно у пациентов на ГД, обусловленный резким нарушением его образования в почках. В настоящее время увеличивается доказательная база кардиопротективных эффектов кальцитриола, состоящих в подавлении активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [16,17], торможении гипертрофии миокарда [18], улучшении сократительной функции сердца [19]. Не случайно обнаружено улучшение выживаемости у пациентов на ГД, длительно получавших кальцитриол или его дериваты [20]. Однако изучение влияния витамина D на состояние миокарда не является целью настоящей работы.

Вместе с тем клинических данных о связи между нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и функцией ЛЖ недостаточно. Так не изучена связь дисфункции миокарда с такими проявлениями фосфорно-кальциевого дисбаланса, как остеоидистрофия, кальциноз сосудов, а механизм этой связи остается неясным.

Цель исследования: определить характер связи между дисфункцией левого желудочка, оцениваемой методом ТДИ и показателями фосфорно-кальциевого баланса у пациентов на ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 53 пациента (29 мужчин и 24 женщины), $51,6 \pm 12,9$ лет (22–72), находящихся на хроническом ГД $73,7 \pm 68,6$ мес (3–264). Пациенты, страдающие ревматизмом, инфекционным эндокардитом, кардиомиопатиями исключались из исследования. У 59,6% больных диагностирован хронический гломерулонефрит, у 15,4% – тубуло-интерстициальные заболевания, у 11,5% – системные заболевания соединительной ткани. ИБС выявлена у 57,7% пациентов, сердечная недостаточность II и выше функционального класса – у 58,3%.

Пациентам определили азотистые показатели, электролиты до и после сеанса ГД, производство $\text{Ca} \times \text{P}$, интактный паратгормон (ПТГ), щелочную фосфатазу (ЩФ), маркеры синтеза (остеокальцин) и резорбции костей (С-телопептиды коллагена 1 типа), диализный индекс КТ/V по Daugirdas. 25 пациентам выполнили денситометрию трех отделов скелета методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с оценкой минеральной плотности костей (МПК) по Т- и Z-критериям. Кроме того, больным определили толщину корковых слоев 2-й пястной кости рентгенологически по формуле диаметр кости в середине диафиза минус диаметр костномозгового канала. Для оценки выраженности кальциноза сосудов измерили суммарную протяженность кальцинированных участков передней и задней стенок брюшного отдела аорты на боковых рентгенограммах поясничного отдела позвоночника на уровне L1-L4. Значения артериального давления (АД) оценивали по данным суточного мониторинга. Выраженность костно-суставных болей определяли при опросе пациентов и оценивали в баллах (от 0 до 10). Клинико-лабораторная характеристика пациентов показана в табл.1.

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели пациентов

Показатели больных (n=53)	Средние значения (X±SD)
АД сист., мм рт.ст.	149±24
АД диаст., мм рт.ст.	83±14
КТ/V	1,43±0,36
Фосфор крови до ГД, ммоль/л	2,04±0,60
Кальций до ГД, ммоль/л	2,29±0,21
Са х Р, ммоль ² /л ²	4,67±1,38
ЩФ, МЕ/л	135±121
ПТГ, пг/мл	461±470
С-телопептиды коллагена I типа, пМ/л	2869±1644
Остеокальцин крови, нг/мл	255±76
МПК предплечья, Т-критерий	-1,81±1,49
Толщина двух кортикальных слоев 2-й пястной кости, мм	4,61±0,81
Длина кальцинации стенок брюшной аорты, мм	42±49

Всем пациентам выполнили стандартную ЭхоКГ и ТДИ миокарда левого желудочка (ЛЖ) на ультразвуковом сканере Vivid7 Pro (GE). Глобальную систолическую функцию миокарда оценивали по фракции выброса (ФВ) методом Simpson, диастолическую – по трансмитральному кровотоку с расчетом отношения раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения левого желудочка (транс Е/А), а также по скорости распространения ранней диастолической волны. При ТДИ в спектральном импульсно-волновом режиме определение глобальной систолической функции проводили по значениям максимальной систолической скорости (Vs) движения латеральной части фиброзного кольца митрального клапана (Vs ФК МК) и сред-

Таблица 2

Показатели систолической и диастолической функции ЛЖ по данным рутинной ЭхоКГ

Показатели	X±SD	Пределы колебаний
Фракция выброса по Simpson, %	62,3±9,5	39-83
Е макс, см/сек	89,6±23,9	67-163
А макс., см/сек	98,1±21,5	40-161
Е/А по трансмитральному кровотоку	0,90±0,24	0,52-1,82
IVRT, мсек	103,7±22,5	59-155
DT, мсек	233,7±57,1	114-383
Скорость распространения ранней диастолической волны, см/сек	48,0±13,2	25-80

Таблица 3

Значения систолической и диастолической функции ЛЖ по данным ТДИ (X̄±SD)

Е сегм, см/сек	8,61±1,71	5,92-13,67
А сегм, см/сек	9,16±1,59	4,67-12,5
Е/А сегм	0,98±0,31	0,58-1,99
Е ФК МК, см/сек	10,5±3,3	5,0-17,0
А ФК МК, см/сек	11,1±3,1	5,0-21,0
Е/А ФК МК	1,06±0,57	0,42-3,20
Vs сегм, см/сек	8,12±0,99	6,67-10,92
Vs ФК МК, см/сек	9,83±2,42	5,00-16,00

него значения максимальных систолических скоростей 12 сегментов стенки ЛЖ (Vs сегм). Глобальную диастолическую функцию в режиме ТДИ оценивали по отношению диастолических скоростей Е/А движения ФК МК (Е/А ФК МК) и по среднему значению Е/А 12 базальных и срединных сегментов миокарда ЛЖ (Е/А сегм). Средние арифметические значения показателей систолической и диастолической функции по данным рутинной ЭхоКГ показаны в табл. 2, ТДИ – в табл. 3.

При статистической обработке применяли ранговые корреляции Спирмена, χ^2 -критерий для сравнения долей в группах и t-критерий Стьюдента для сравнения показателей в группах. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

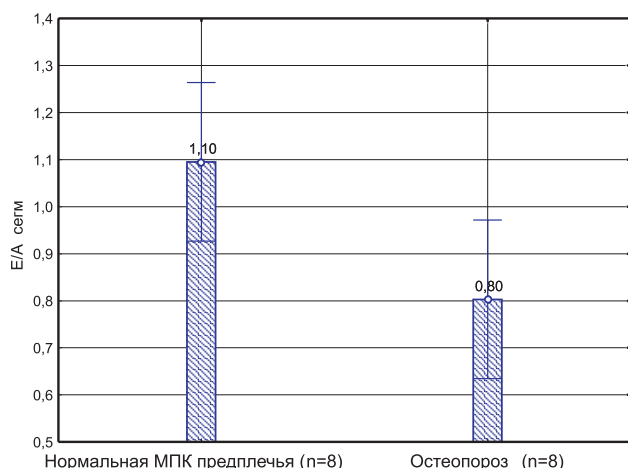
Систолическая дисфункция по данным различных методов ЭхоКГ выявлена: при оценке по ФВ (менее 55%) у 13,3% пациентов, при оценке по Vs ФК МК (Vs<8 см/сек) – у 15,1%, по Vs сегм (<8 см/сек) – у 49,1% (чаще, чем при оценке по ФВ ($\chi^2=15,9$; $p<0,001$)). У всех пациентов была обнаружена систолическая дисфункция хотя бы одного сегмента (Vs<8 см/сек), причем достоверно чаще, чем снижением ФВ ($\chi^2=81,2$; $p<0,001$).

Диастолическая дисфункция обнаружена: по транс Е/А<1 – у 74,5%, по Vs ФК МК< 8 см/сек – у 58,5%, по Vs сегм <8 см/сек – у 50,9% пациентов, что несколько реже, чем по транс Е/А<1 ($\chi^2=6,9$; $p<0,009$). Сегменты с диастолической дисфункцией (Е/А<1) выявлены у 94,3% пациентов, чаще, чем диастолическая дисфункция по транс Е/А ($\chi^2=7,4$; $p=0,007$). Количество сегментов с диастолической дисфункцией по данным ТДИ тесно коррелировало с показателем транс Е/А ($R_s=-0,48$; $p=0,0003$).

Были определены факторы, связанные с систолической и диастолической дисфункцией.

Скорость распространения ранней диастолической волны была выше у пациентов с более высокими значениями МПК предплечья по Т-критерию ($R_s=0,45$; $p=0,024$), с более низким уровнем С-телопептида коллагена I типа ($R_s=-0,40$; $p=0,015$), остеокальцина ($R_s=-0,45$; $p=0,006$).

Диастолическая функция ЛЖ, оцениваемая методом ТДИ по Е/А сегм, была лучше у пациентов с более высокой МПК предплечья по Т-критерию ($R_s=0,50$; $p=0,010$) и меньшей протяженностью кальциноза брюшной аорты ($R_s=-0,50$; $p=0,01$). Так диастолическая функция (по показателю Е/А сегм) у пациентов с остеопорозом предплечья была хуже, чем в группе с нормальной МПК по Т-критерию (рисунок).



Диастолическая функция по данным ТДИ (E/A сегм) в группах с различной МПК предплечья ($p=0,020$).

Диастолическая функция ЛЖ по показателю E/A ФК МК была лучше у пациентов с более высокими значениями МПК предплечья по Т-критерию ($R_s=0,44$; $p=0,030$), большей толщиной кортикального слоя 2-й пястной кости рентгенологически ($R_s=0,51$; $p=0,021$) и хуже при выраженном кальцинозе брюшной аорты ($R_s=-0,42$; $p=0,034$), более высоком уровне СРБ ($R_s=-0,41$; $p=0,048$).

Систолическая функция по показателю Vs ФК МК была лучше у пациентов с большими значениями МПК предплечья по Т-критерию ($R_s=0,41$; $p=0,041$), более низкими уровнями ПТГ ($R_s=-0,40$; $p=0,026$), С-телопептида коллагена I типа ($R_s=-0,36$; $p=0,027$), СРБ ($R_s=-0,46$; $p=0,025$), меньшей выраженностью костно-суставных болей ($R_s=-0,35$; $p=0,027$).

Следует отметить, что уровни были ПТГ тесно связаны со значениями остеокальцина ($R_s=0,53$; $p<0,001$) и С-телопептида коллагена I типа ($R_s=0,54$; $p<0,001$).

Мы не выявили достоверной связи между показателями фосфорно-кальциевого обмена и Vs сегм. В обследованной группе пациентов показатели рутинной Эхо-КГ: транс E/A и фракция выброса ЛЖ не были достоверно связаны с показателями фосфорно-кальциевого обмена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки систолической и диастолической функций ЛЖ мы использовали метод ТДИ, который по данным некоторых исследований является более чувствительным по сравнению с рутинными методами для выявления диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов на ГД [9, 10, 11]. Мы подтвердили эти результаты, а также обнаружили, что ТДИ является более чувствительным и в отношении систолической дисфункции. Так по нашим данным снижение фракции выброса по Simpson было

обнаружено только у 13,3% обследованных пациентов, но систолическая дисфункция хотя бы одного сегмента выявлена у всех больных. Также достоверно чаще встречалась систолическая дисфункция, оцениваемая по Vs сегм. Диастолическая дисфункция, определяемая по наличию сегментов с E/A <1, выявлялась чаще, чем по показателю транс E/A <1, что также позволяет считать ТДИ более чувствительным для выявления диастолической дисфункции. Но более существенным является факт связи сердечной функции, определенной методом ТДИ, с показателями фосфорно-кальциевого баланса. Подобной связи с рутинными показателями ЭхоКГ в обследованной группе пациентов выявлено не было (за исключением показателя скорости распространения ранней диастолической волны).

В отличие от некоторых исследователей [12] мы не нашли связи между уровнями фосфора и кальция сыворотки и функциями миокарда. По нашим данным, диастолическая функция, оцениваемая по показателям E/A сегм, E/A ФК МК, по скорости распространения ранней диастолической волны, а также систолическая функция по Vs ФК МК были хуже у пациентов с более низкими значениями МПК предплечья по Т-критерию. Таким образом, снижение МПК сочеталось с нарушением как систолической, так и диастолической функций сердца. Мы также нашли связь между диастолической дисфункцией, определенной по средним значениям E/A сегм и выраженностью кальцификации брюшной аорты. Данных в доступной литературе о подобной зависимости мы не нашли.

Мы обнаружили, что более высокие уровни ПТГ, остеокальцина, С-телопептида коллагена I типа сыворотки оказались связаны с ухудшением как систолической функции, оцениваемой по показателю ТДИ Vs ФК МК, так и диастолической функции, характеризуемой скоростью распространения ранней диастолической волны. Эти данные согласуются с выводами Iqbal A. и соавт. [11], которые при гиперпаратиреозе выявили снижение диастолической функций ЛЖ, оцениваемой по кинетике ФК МК, но не по трансмитральному потоку. Другие исследователи у пациентов с выраженным гиперпаратиреозом отметили улучшение систолической функции ЛЖ (характеризуемой фракцией выброса ЛЖ) после паратиреоидэктомии [14, 15]. Эти результаты соответствуют нашим данным, показавшим обратную корреляцию между уровнем ПТГ и систолической функцией. Механизм влияния гиперпаратиреоза на функцию ЛЖ не вполне ясен. Вероятно, имеет место прямое влияние ПТГ на миокард, принимая во внимание

эффект паратиреоидэктомии. Вместе с тем известно, что гиперпаратиреоз способствует прогрессированию ГЛЖ [21–23], которая, в свою очередь, может играть роль в формировании диастолической дисфункции. Эта связь в определенной мере может быть объяснена фактом прямой ассоциации уровней ГПТ и АД как у пациентов на ГД [24], так и с первичным гиперпаратиреозом [25–27]. Показано, что снижение ПТГ после паратиреоидэктомии приводит к уменьшению выраженности артериальной гипертензии как при вторичном гиперпаратиреозе [28, 29], так и при первичном ГПТ [27]. Хорошо известно, что гиперпаратиреоз также приводит к снижению МПК [30–32], что может служить одним из объяснений связи между МПК и состоянием миокарда. Кроме того, при гиперпаратиреозе ускоряется кальцификация сосудов, клапанов сердца [33, 34], что оказывает неблагоприятное влияние на состояние миокарда.

В генезе поражения миокарда, а также костной системы важную роль играет дефицит активной формы витамина D3 – кальцитриола, характерный для ХБП. В настоящее время доказано, что дефицит кальцитриола у пациентов с ХБП способствует прогрессированию гипертрофии ЛЖ [35] и сердечной недостаточности клинически [19]. Однако изучение влияния витамина D на миокард не являлось целью настоящей работы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТДИ является более чувствительным методом в оценке сердечной функции по сравнению с рутинными методами ЭхоКГ у больных на ГД. Впервые обнаружено, что при снижении МПК и выраженном кальцинозе аорты были хуже систолическая и диастолическая функции ЛЖ по данным ТДИ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S16-S23
2. Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэне и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10(4): 7-17
3. Ie EHY, Zietse R. Evaluation of cardiac function in the dialysis patient – a primer for the non-expert. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(6): 1474-1481
4. Kumar A, Anel R, Bunnell E et al. Preload-independent mechanisms contribute to increased stroke volume following large volume saline infusion in normal volunteers: a prospective interventional study. *Crit Care* 2004; 8(3): R128-136
5. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ et al. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989; 79(6): 1226-1236
6. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2): 474-480
7. Edvardsen T, Urheim S, Skulstad H et al. Quantification of left ventricular systolic function by tissue Doppler echocardiography: added value of measuring pre- and postejction velocities in ischemic myocardium. *Circulation* 2002; 105: 2071-2077
8. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794
9. Derumeaux G, Mulder P, Richard V et al. Tissue Doppler imaging differentiates physiological from pathological pressure-overload left ventricular hypertrophy in rats. *Circulation* 2002; 105: 1602-1608
10. Rodriguez L, Garcia M, Ares M et al. Assessment of mitral annular dynamics during diastole by Doppler tissue imaging: comparison with mitral Doppler inflow in subjects without heart disease and in patients with left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 1996; 131: 982-987
11. Iqbal A, Jorde R, Lunde P et al. Left ventricular dysfunction in subjects with mild secondary hyperparathyroidism detected with pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *Cardiology* 2006; 105(1): 1-8
12. Galetta F, Cupisti A, Franzoni F et al. Left ventricular function and calcium phosphate plasma levels in uraemic patients. *J Intern Med* 2005; 258(4): 378-384
13. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(1): 125-132
14. Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S et al. Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; special focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(2): 138-141
15. Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S et al. Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21(1-3): 63-66
16. Li YC, Kong J, Wei M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest* 2002; 110: 229-238
17. Kristal-Bohen E, Froom P, Harari G et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30: 1289-1294
18. Park CW, Oh YS, Shin YS et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(1): 73-81
19. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(1): 105-112
20. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1): 179-84
21. Nasri H, Baradaran A. Close Association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004; 16(2): 3-8
22. Lemmela S, Saha H, Virtanen V et al. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18(5): 404-410
23. Wanic-Kossowska M, Lehmann P, Czekalski S. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2003; 109(4): 365-373
24. Kostic S, Veljkovic S, Cekic S et al. The effect of parathormone on arterial blood pressure in patients on hemodialysis. *Srp Arh Celok Lek* 1996; 124 [Suppl 1]: 115-116
25. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005; 23(9): 1639-1644
26. Letizia C, Ferrari P, Cotesta D et al. Ambulatory

monitoring of blood pressure (AMBP) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens* 2005; 19(11): 901-906

27. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surg* 1996; 162(3): 171-176

28. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8): 1714-1720

29. Pajda M, Matug A, Widlak M et al. Influence of parathyroidectomy on blood pressure and function of the transplanted kidney in patients with tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant* 2006; 11(1): 11-15

30. Ning JP, Sun M, Toru I et al. The relationship between bone mineral density and secondary hyperparathyroidism bone disease. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 25(1): 77-79

31. Nowak Z, Tlustochowicz W, Wankowicz Z. Bone mineral density in dialysis patients: the optimal region of interest depending on parathormone levels. *Pol Merkuriusz Lek* 2000;

9(54):822-825

32. Добронравов ВА, Волков ММ, Мнускина ММ и др. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2006; 10(4):31-36

33. Wang AY, Woo J, Wang M et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(9):1927-1936

34. Волков ММ, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ. Факторы, связанные с кальцинацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2007; 11(3): 57-63

35. 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

Поступила в редакцию 04.03.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© В.А.Добронравов, А.В.Смирнов, Ю.Ф.Владимирова, Е.А.Боровская, 2008
УДК 616.12-005.4-08:616.61-008.64-036.12-085.38]:616.12-008.331/351

В.А. Добронравов¹, А.В. Смирнов¹, Ю.Ф. Владимирова¹, Е.А. Боровская¹

СВЯЗЬ МЕЖДУ РАЗВИТИЕМ ЭПИЗОДОВ ИШЕМИИ МИОКАРДА И ИЗМЕНЕНИЯМИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ИБС, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

V.A. Dobronravov, A.V. Smirnov, U.F. Vladimirova, E.A. Borovskaya

THE CONNECTION BETWEEN THE DEVELOPMENT OF ISCHEMIC MYOCARDIAL EPISODES AND THE CHANGES OF BLOOD PRESSURE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHD

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ изучение связей между ишемией миокарда (ИМ) и параметрами суточного профиля АД в прева- лентной группе больных ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В период с 2003 по 2007 гг. нами была исследована прева- лентная группа стабильных больных на программном гемодиализе с установ- ленным диагнозом ИБС (n=61). Всем пациентам было выполнено синхронное мониторирование ЭКГ (КМ) и АД (у 61 в течение первых после- диализных суток, у 43 – в течение 2-х суток). Анализировали количество и суммарную продолжитель- ность эпизодов ИМ; динамику изменений АД в ходе процедуры ГД; средние значения и расчетные индексы систоличес- кого (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПАД) и среднего АД (АДср.) в дневное и ночное время междиализного периода. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 61 больного с установленным диагнозом ИБС, ишемические изменения при КМ были выявлены в 57,4 % случаев (n=35). В 1-е сутки эпизоды ишемии выявлены у 34 из 61 (55,7%). В течение следующих суток ИМ регистрировали почти в 2 раза реже: из 43 пациентов, завершивших 2-суточное КМ, депрессия ST обнаружена в 27 % (n=12). В подавляющем большинстве, во вторые сутки ИМ была обнаружена у тех же пациентов, у которых она была в 1-е сутки (11 из 12). В группе больных с ИМ были достоверно выше дневные и средние значения ПАД за время КМ. Абсолют- ные значения САД, ДАД, ПАД и АДср достоверно не отличались в различные периоды развития ИМ (в ходе сеанса диализа, в 1-е и 2-е междиализные сутки). У больных с ЭКГ-признаками ИМ в первые сутки после ГД выявлены отрица- тельные корреляционные связи между суммарным числом эпизодов ишемии и средними значениями ПАД ночью ($R=-0,498$, $p=0,003$) и САД ночью ($R=-0,462$, $p=0,008$). В группе больных (n=12) с зарегистрированными в течение вторых суток после ГД эпизодами депрессии ST, количество и суммарная продолжительность последних были отчетливо обратно связаны с САД днем и в 1-е, и во 2-е сутки; количество эпизодов ишемии – с дневным и ночным САД в 1-е и 2-е сутки, с дневным и ночным ПАД в 1-е сутки, а также с ПАД ночью во 2-е сутки. Кроме того, количество эпизодов ИМ было достоверно связано с дневными и ночными значениями АДср. в 1-ю ночь и во 2-й день. Показатели ИМ в 1-е сутки имели положительные связи с расчетными индексами АД, связанными с выраженностью снижения от пороговых уровней дневного/ночного САД и ДАД (101/86 и 61/48 мм рт.ст. соответственно). Пороговая ЧСС в каждом из случаев ИМ была достоверно связана только с ДАД ($p=0,007$), но не с САД или ПАД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Развитие ИМ у больных с ИБС на ГД отчетливо связано с выражен- ностью снижения ДАД и САД в междиализный промежуток времени. Дальнейшее накопление клинических данных в этой области и исследование механизмов влияния системного АД на коронарную перфузию может иметь важное значение для улучшения результатов лечения ГД.

Ключевые слова: гемодиализ, артериальное давление, гипотензия, ИБС, ишемия миокарда, суточное мониторирование.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate the connections between myocardial ischemia (MI) and parameters of 24 hours' blood pressure profile in prevalent group of CHD hemodialysis patients (HD). **PATIENTS AND METHODS.** During the years 2003 – 2007 we investigated the prevalent group of stable patients of programmed hemodialysis with the stated diagnosis of CHD (n=61). Synchronous ECG monitoring (CM) and BP (in 61 patients during the 1st 24 hours after hemodialysis, and 43 – after the 2nd 24 hours) were performed to all patients. The amount and total duration of MI; the dynamics of BP changes during the HD procedure; the mean values and quantitative indexes of systolic (SBP), diastolic (DBP), pulse (PBP) and mean BP (mBP) in the day and night time of interdialysis period was analyzed. **RESULTS.** Out of 61 patients with stated diagnosis of CHD, the ischemic changes during CM were detected in 57,4 cases (n=35). During the 1st 24 hours the ischemic episodes were detected in 34 out of 61 patients (55,7 %). During the next 24 hours the MI was registered almost twice as rare: out of 43 patients, after the second daily CM, the depression of ST was detected in 27 % (n=12). In overwhelming majority, during the second 24 hours the MI was detected in same patients as it was during the first 24 hours (11 out of 12). In the group of patients with MI the day and mean values of PBP during CM were reliably

higher. The absolute values of SBP, DBP, PBP and mBP reliably did not differ during various periods of development of MI (during dialysis, 1st and 2nd interdialysis 24 hours). In patients with ECG signs of MI in the 1st 24 hour after HD the negative correlation connections between total number of ischemic episodes and mean values of PBP at night ($R=-0,498$, $p=0,003$) and SBP at night ($R=-0,462$, $p=0,008$) were detected. In the group of patients ($n=12$) with registered during the 2nd 24 hours after HD episodes of depression of ST, the quantity and total duration of the last were obviously inversely connected with day SBP during 1st and 2nd 24 hours; the quantity of ischemic episodes - with day and night SBP during 1st and 2nd 24 hours, with day and night PBP in 1st 24 hours, and also with night PBP during 2nd 24 hours. Besides that, the quantity of MI episodes was reliably connected with the day and night values of mAP during the 1st night and 2nd day. The values of MI during the 1st 24 hours had positive connection with quantitative indexes of AP, connected with the extend of decrease of threshold levels of day/night SBP and DBP (101/86 and 61/48 mm Hg accordingly). The threshold heart rate in each case of MI was reliably connected only with DBP ($p=0,007$), and not SBP or PBP. **CONCLUSION.** The development of MI in patients with CHD on HD was obviously connected with the degree of DBP and SBP decrease in interdialysis time period. The further accumulation of clinical data in this area and investigation of the mechanisms of the influence of system BP on the coronary perfusion may have an important meaning for improvement of the HD treatment.

Key words: hemodialysis, blood pressure, hypotension, CHD, ischemic myocardium, daily monitoring.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистая патология остается основной причиной заболеваемости и смертности у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение методом хронического ГД [1]. Такой высокий показатель смертности у диализных пациентов объясняется большой распространенностью сердечно-сосудистой заболеваемости, доля которых в общей структуре летальности этого контингента пациентов составляет от 36 до 60% [2]. ИБС является весьма распространенным состоянием у больных на ГД [3] и одной из главных причин смертности [4,5]. Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у гемодиализных пациентов колеблется в пределах от 50 до 95% [6–8]. АГ, в частности, повышение систолического и пульсового артериального давления связаны с увеличением риска кардиоваскулярных осложнений у больных на ГД [9–13]. Вместе с тем, в ряде исследований не только не обнаружено существенных различий в выживаемости нормотензивных и гипертензивных больных на диализе [14], но и продемонстрировано, что снижение САД и ДАД ассоциируются с увеличением смертности [13,15–17].

Резонно предполагать, что низкие значения системного АД могут быть связаны с увеличением смертности данной популяции через механизмы нарушения коронарной перфузии. В связи с этим, основной целью настоящего исследования явилось изучение связей между ИМ и параметрами суточного профиля АД в превалентной группе больных ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2003 по 2007 гг. нами была исследована превалентная группа стабильных больных на программном гемодиализе с установленным диагнозом ИБС. Диагноз ИБС устанавливали на основании, как минимум, одного из следующих кри-

териев: четко очерченного синдрома стенокардии, ранее выявленных при нагрузочных тестах эпизодов депрессии сегмента ST, свидетельств перенесенного инфаркта миокарда, типичных изменений при коронарографии.

В исследование не включали больных с системной сосудистой патологией, текущими острыми заболеваниями – инфекциями, острыми коронарными синдромами, после оперативных вмешательств, кровотечений, а также с фракцией выброса левого желудочка <30%.

Всем пациентам было выполнено синхронное КМ ЭКГ и АД на аппарате «Кардиотехника 4000+АД» (Институт кардиологической техники «Инкарт», Россия) с аускультативным (тоны Короткова) и осциллометрическим методом регистрации АД. В дневные часы измерение АД проходило с интервалами от 30 до 60 минут, ночью (с 22 до 6 часов) – каждые 60–90 минут. Мониторы устанавливали непосредственно перед сеансом ГД. 43 пациентам обследованной группы было выполнено двухсуточное КМ. В последнем случае, вторые сутки наблюдения у всех пациентов приходились на междиализный период, а КМ прекращали непосредственно перед началом следующего сеанса ГД.

По данным ЭКГ-КМ анализировали ишемические изменения сегмента ST, за которые принимали эпизоды горизонтальной депрессии сегмента ST 1 мм и более, косовосходящей, косонисходящей депрессии сегмента ST 1,5 мм и более, продолжительностью не менее 1 минуты [18]. Оценивали также пороговую и максимальную ЧСС, продолжительность, время возникновения, выраженность и количество эпизодов ишемии за сутки. Оценка данных учитывала записи дневника мониторинга наблюдения.

Анализировали динамику изменений АД в ходе процедуры ГД, средние значения САД, ДАД, ПАД и АД_{ср.} за дневное, ночное время и сутки в целом. АД_{ср.} рассчитывали по формуле $ДАД+1/3(САД+ДАД)$. Для оценки динамики САД и ДАД при су-

точном или двухсуточном мониторинге использовали следующие стандартные расчетные показатели:

– долю измерений с превышением верхнего порогового уровня соответствующего АД (для САД 140 мм рт. ст. днем, 120 мм рт. ст. ночью; для ДАД 90 мм рт. ст. днем, 80 мм рт. ст. ночью);

– отношение количества измерений, в которых величины АД превышают пороговый уровень к общему количеству измерений за анализируемый период (за день, ночь или сутки в целом);

– доля измерений со снижением АД от нижнего порогового уровня (для САД 101 мм рт. ст. днем, 86 мм рт. ст. ночью; для ДАД 61 мм рт. ст. днем, 48 мм рт. ст. ночью) – отношение количества измерений, в которых величины АД находятся ниже порогового уровня к общему количеству измерений за анализируемый период (за день, ночь или сутки в целом);

– индекс времени гипертензии – время, в течение которого величины АД превышают верхний пороговый уровень (параметр рассчитывается в процентах к дневному, ночному или общему времени за сутки);

– индекс времени гипотензии – время, в течение которого величины АД меньше нижнего порогового уровня (параметр рассчитывается в процентах к дневному, ночному или общему времени за сутки);

– индекс площади гипертензии – площадь под кривой функции зависимости АД от времени, ограниченная снизу верхним пороговым уровнем САД или ДАД;

– индекс площади гипотензии – площадь под кривой функции зависимости АД от времени, ограниченная сверху нижним пороговым уровнем САД или ДАД;

– приведенный индекс площади гипертензии/гипотензии – соответствующий индекс площади, деленный на время анализируемого временного интервала (дня, ночи или суток в целом) мониторинга АД.

В каждом случае на момент КМ регистрировали следующие рутинные клинические показатели: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), длительность лечения на ГД, суммарное время процедур ГД в неделю, объем ультрафильтрации, КТ/V в день КМ, гемоглобин, альбумин, гомоцистеин, тропонин Т, паратиреоидный гормон (ПТГ), а также индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракцию выброса (ФВ) по методу Teiholz, долю больных, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ), а также факт постоянного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторами и блокаторами медленных кальциевых каналов.

Всего был обследован 61 пациент (суммарная клиническая характеристика группы представлена в табл. 1).

Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием лицензионного стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS 12.0. Для выявления связей между изучаемыми показателями в зависимости от характера их распределения данных применяли корреляционный анализ Пирсона или Спирмена. Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента для непарных и парных сравнений, тесты Манна-Уитни и Вилкоксона. Также использовали ANOVA. Критическим уровнем достоверности нулевой гипотезы об отсутствии различий и влияний считали значение $p < 0.05$ (или $\leq 0,025$ – при малых выборках). Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($X \pm SD$) или как медиана с интерквартильным размахом (m: 25–75%).

Таблица 1

Клиническая характеристика группы больных, включенных в исследование

Показатели	$X \pm SD$ или %	Минимум	Максимум
Пол (муж), %	57	-	-
Возраст, годы	56 ± 11	25	71
ИМТ, кг/м ²	23 ± 3	17	31
Длительность ГД, мес.	89 ± 69	7	288
ФВ по Teiholz, %	66 ± 14	31	86
ИММЛЖ, г/м ²	156 ± 52	69	358
Доза ГД, часы в неделю	$12,4 \pm 1,0$	6	15
Альбумин сыворотки, г/л	$40,0 \pm 3,0$	32	48
КТ/V на момент КМ	$1,26 \pm 0,16$	1,06	1,60
Ультрафильтрация, л	$3,0 \pm 1,0$	0,5	5,0
Гемоглобин на момент КМ, г/л	$105,0 \pm 15,0$	79	127
ОИМ, %	23	-	-
Терапия иАПФ	37	-	-
Терапия бета-блокаторами	56	-	-
Терапия блокаторами Са каналов	40	-	-

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 61 больного с установленным диагнозом ИБС, ишемические изменения при КМ были выявлены в 57,4 % случаев ($n=35$). В 1-е сутки эпизоды ишемии выявлены у 34 из 61 (55,7%). В течение следующих суток ИМ регистрировали почти в 2 раза реже: из 43 пациентов, завершивших 2-суточное КМ, депрессия ST обнаружена у 27% ($n=12$). В подавляющем большинстве, во 2-е сутки ИМ была обнаружена у тех же пациентов, у которых она была в 1-е сутки (11 из 12). Только у 1 из них ИМ была

Таблица 2

Клинические показатели в группах больных ИБС с наличием и отсутствием эпизодов ишемии при КМ в 1-е сутки (представлены в виде $X \pm SD$)

Показатели	Без ишемии n=26	Ишемия n=35	p
Мужчины, %	52	63	0,355
Возраст, годы	52±9	55±11	0,264
ИМТ, кг/м ²	24±5	23±3	0,221
Длительность ГД, мес	96±73	95±66	0,934
ФВ по Teiholz, %	66±11	64±14	0,610
ИММЛЖ, г/м ²	153±53	153±59	0,950
Гемоглобин на момент КМ, г/л	104,0±15,0	104±15	0,879
Прием иАПФ, %	37	42	0,687
Прием В-блокаторов, %	59	46	0,377
Прием блокаторов Са каналов, %	41	29	0,361
Кальций х фосфор, ммоль ² /л ²	5,32±1,27	5,31±1,36	0,980
ПТГ, пкмоль/л	94,0±96,0	68±71	0,271
Гомоцистеин, ммоль/л	19,6±10,0	17,6±10,4	0,516
Альбумин сыворотки, г/л	41,1±3,6	40,5±4,1	0,625
Общий холестерин, ммоль/л	5,20±1,19	5,06±1,66	0,721
Тропонин Т, нг/мл	0,084±0,019	0,078±0,019	0,880
Макс. ЧСС за время КМ, уд/мин	113±22	130±18	0,001

констатирована во 2-е сутки, но при этом отсутствовала в 1-е.

Среди больных с ИБС, прошедших двухсуточное КМ (n=43), количество выявленных эпизодов ИМ было достоверно больше в 1-е сутки после ГД в сравнении со 2-ми сутками (1-е сутки медиана $_{25-75\%}=1(0-3)$, 2-е сутки медиана $_{25-75\%}=0(0-1)$; $p=0.00008$). Общая продолжительность ИМ в 1-е сутки была также закономерно больше (1-е сутки

медиана $_{25-75\%}=6(0-13)$ мин, 2-е сутки медиана $_{25-75\%}=0(0-2)$; $p=0.0003$).

Сравнительный анализ больных с ИБС на ГД с наличием и отсутствием эпизодов ишемии при КМ

Существенных различий в группах больных ИБС с наличием и отсутствием эпизодов ИМ в 1-е сутки КМ по основным клиническим показателям, включая пол, возраст, выраженность гипертрофии и ФВ левого желудочка, биохимические показатели и объем сосудистой терапии, выявлено не было, за исключением более высоких средних значений максимальной ЧСС в ходе КМ у лиц с ИМ (табл.2).

В этой же группе больных были достоверно выше дневные и средние значения ПАД за время КМ. Сравнимые группы не имели достоверных различий по другим средним абсолютным значениям САД, ДАД, АДср. и ПАД до ГД, в междиализный период (днем и ночью), а также по динамике давления во время сеанса ГД (табл. 3).

У больных с наличием депрессии ST в течение 2-х последиализных суток были достоверно больше возраст и ИММЛЖ в сравнении с пациентами без ИМ. Других различий по анализируемым клиническим показателям выявлено не было (табл. 4).

Кроме того, пациенты с ИМ имели достоверно

более высокие дневные и преддиализные значения САД и ПАД во 2-й день и перед следующим ГД (табл. 5). Других различий по абсолютным средним уровням САД, ДАД, ПАД и АДср. в междиализный период, до первого и следующего сеанса ГД, а также по динамике АД в ходе процедуры ГД не обнаружено (табл. 5).

Показатели ИМ и абсолютные значения АД

Значения САД, ДАД, ПАД и АДср. достоверно не отличались в момент развития ИМ – в ходе сеанса диализа, в 1-е и 2-е последиализные сутки (рис.1).

Таблица 3

Динамика АД в ходе процедуры гемодиализа и значения АД в течение 1-х суток после процедуры в группах больных ИБС с наличием и отсутствием эпизодов ишемии при КМ в 1-е сутки

Показатели КМ	Без ишемии n=26	Ишемия n=34	p
САД на момент установки КМ (перед сеансом ГД)	140±27	152±29	0,122
АДср. на момент установки КМ (перед сеансом ГД)	101±17	106±21	0,380
ДАД на момент установки КМ (перед сеансом ГД)	82±14	83±18	0,821
ПАД на момент установки КМ (перед сеансом ГД)	59±21	68±20	0,076
Динамика САД во время сеанса ГД	-11±26	-9±21	0,681
Динамика ДАД во время сеанса ГД	-7±14	-6±13	0,867
Динамика АДср. во время сеанса ГД	-8±17	-7±13	0,721
Динамика ПАД во время сеанса ГД	-6±21	-3±20	0,593
САД в 1-й день после сеанса ГД	130±28	140±28	0,147
АДср. в 1-й день после сеанса ГД	98±25	97±18	0,938
ДАД в 1-й день после сеанса ГД	77±14	76±14	0,877
ПАД в 1-й день после сеанса ГД	53±19	64±19	0,026
САД в 1-ю ночь после сеанса ГД	121±27	127±30	0,382
АДср. в 1-ю ночь после сеанса ГД	88±18	90±20	0,613
ДАД в 1-ю ночь после сеанса ГД	72±15	72±16	0,865
ПАД в 1-ю ночь после сеанса ГД	49±17	55±19	0,227
Среднее САД за время 2-х сут. КМ	121±24	134±27	0,106
Среднее АДср. за время 2-х сут. КМ	92±18	94±18	0,615
Среднее ДАД за время 2-х сут. КМ	75±15	75±14	0,994
Среднее ПАД за время 2-х сут. КМ	46±14	60±17	0,010
Последнее значение САД (перед очередным сеансом ГД)	136±35	150±30	0,177
Последнее значение АДср. (перед очередным сеансом ГД)	98±21	104±20	0,329
Последнее значение ДАД (перед очередным сеансом ГД)	79±16	82±18	0,622
Последнее значение ПАД (перед очередным сеансом ГД)	57±27	67±22	0,177

Клинические показатели в группах больных ИБС с наличием и отсутствием эпизодов ишемии при КМ во 2-е сутки после сеанса ГД

Показатели	Без ишемии n=31	Ишемия n=12	p
Мужчины, %	48	67	0,292
Возраст, годы	49±9	57±8	0,022
ИМТ, кг/м ²	24±3	23±3	0,321
Длительность ГД, мес.	94±73	113±57	0,416
ФВ по Teihholz, %	67±13	62±16	0,302
ИММЛЖ, г/м ²	130±40	164±61	0,042
Макс. ЧСС за время КМ, уд/мин	128±23	119±15	0,218
Гемоглобин на момент КМ, г/л	104,0±15,0	101±15	0,522
КТ/V на момент КМ	1,22±0,21	1,22±0,18	0,463
Прием иАПФ, %	45	42	0,841
Прием бета-блокаторов, %	40	58	0,292
Прием блокаторов Са каналов, %	39	33	0,751
Кальций х фосфор, ммоль ² /л ²	5,28±1,23	5,45±1,60	0,709
Тропонин Т, нг/мл	0,044±0,039	0,061±0,039	0,227
ПТГ, пкмоль/л	79,0 (20-130)	35,0 (14-160)	0,933
Гомоцистеин, ммоль/л	16,0±6,0	19,0±10,0	0,244
Альбумин, г/л	42,0±3,0	41,0±4,0	0,449
Общий холестерин, ммоль/л	5,36±1,32	5,04±2,31	0,597

В группе больных с ЭКГ-признаками миокардиальной ишемии в первые сутки после ГД (n=34) выявлены отрицательные корреляционные связи между суммарным числом эпизодов ишемии и средними значениями ПАД ночью ($R_{\text{spearmen}} = -0,498$, $p=0,003$) и САД ночью ($R_{\text{spearmen}} = -0,462$, $p=0,008$) в 1-е сутки.

В группе больных (n=12) с зарегистрированными в течение вторых суток после ГД эпизодами депрессии ST, количество и суммарная продолжительность последних были отчетливо обратно связаны с САД днем и в 1-е, и во 2-е сутки; количество эпизодов ишемии – с дневным и ночным САД в 1-е и 2-е сутки, с дневным и ночным ПАД в 1-е сутки, а также с ПАД ночью во 2-е сутки. Кроме

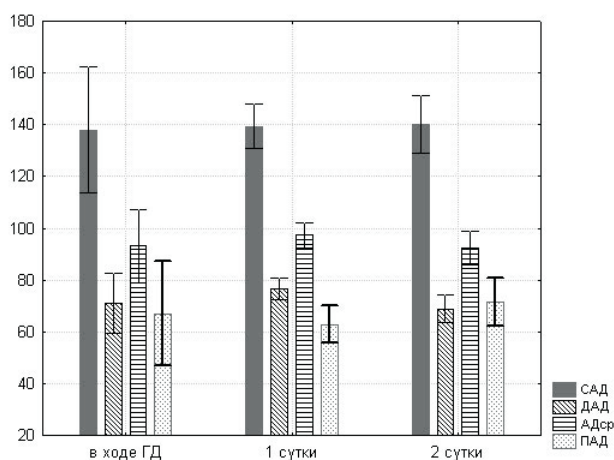


Рис. 1. Значения САД, ДАД, ПАД и АДср. в момент развития ИМ в зависимости от времени возникновения эпизода – в ходе ГД (n=7), в 1-е последиализные сутки (n=55), во 2-е последиализные сутки (n=33). Ордината – мм рт.ст. Все попарные различия и тренды недостоверны (ANOVA).

того, количество эпизодов ИМ было достоверно связано с дневными и ночными значениями АДср. в 1-ю ночь и во 2-й день (табл. 6).

Показатели ИМ и индексы АД

В данной группе количество эпизодов ишемии в 1-е сутки было обратно связано с долей измерений с превышением верхнего порогового уровня и индексом времени гипертензии САД ночью (в 1-е сутки). Этот же показатель находился в прямой зависимости от доли измерений с ночным снижением САД и ДАД, индекса времени гипотензии по САД и ДАД ночью (табл. 7).

Отчетливая корреляционная зависимость была выявлена между количеством эпизодов ишемии и индексами площади гипотензии САД днем и ночью и ДАД ночью, приведенным индексом площади гипотензии дневного и ночного САД и ночного ДАД (табл. 7).

Аналогичные закономерности касались и суммарной продолжительности ИМ в 1-е сутки. Этот показатель имел отчетливую прямую связь с индексами САД и ДАД, отражающими выраженность гипотензии (табл. 8).

Кроме того, максимальная продолжительность ИМ была тесно связана с индексом времени гипотензии ДАД днем в 1-е сутки ($R_{\text{spearmen}} = -0,394$, $p=0,021$).

Сравнительный анализ также отчетливо продемонстрировал, что у лиц со снижением как ДАД, так и САД ниже порогового уровня в 1 сутки больше и количество эпизодов ИМ, и их продолжительность (рис. 2).

Суммарная продолжительность эпизодов депрессии ST в течение 2-х последиализных суток имела достоверные обратные связи с долей измерений, превышающих верхний пороговый уровень САД, индексами времени гипертензии САД в дневное и ночное время. Прямые корреляционные зависимости обнаружены между продолжительностью ИМ и долей измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня, индексами площади и времени гипотензии САД днем и ночью (табл. 9). В то же время достоверных связей с индексами ДАД, ПАД и АДср. мы не выявили.

Практически аналогичные зависимости имели место между количеством эпизодов ишемии и индексами АД (табл. 10).

Пороговая ЧСС, абсолютные значения и индексы АД

Оценивая связь пороговой ЧСС, как показателя степени толерантности к физической нагрузке

Таблица 5

Динамика АД в ходе процедуры гемодиализа и значения АД в течение 1-х и 2-х суток после процедуры в группах больных ИБС с наличием и отсутствием эпизодов ишемии при КМ во 2-е сутки

Показатели	Без ишемии n=31	Ишемия n=12	p
САД на момент установки КМ (перед сеансом ГД)	140±29	152±30	0,234
АДср. на момент установки КМ (перед сеансом ГД)	102±18	105±23	0,728
ДАД на момент установки КМ (перед сеансом ГД)	84±15	81±22	0,677
ПАД на момент установки КМ (перед сеансом ГД)	58±22	71±18	0,078
Динамика САД во время сеанса ГД	-17±22	-10±29	0,387
Динамика ДАД во время сеанса ГД	-12±14	-4±11	0,068
Динамика АДср. во время сеанса ГД	-13±15	-6±14	0,123
Динамика ПАД во время сеанса ГД	-7±20	-6±27	0,955
САД в 1-й день после сеанса ГД	126±27	138±26	0,231
АДср. в 1-й день после сеанса ГД	94±24	96±17	0,813
ДАД в 1-й день после сеанса ГД	74±13	75±15	0,703
ПАД в 1-й день после сеанса ГД	53±19	62±19	0,151
САД в 1-ю ночь после сеанса ГД	116±27	129±36	0,249
АДср. в 1-ю ночь после сеанса ГД	84±19	92±25	0,309
ДАД в 1-ю ночь после сеанса ГД	69±16	74±20	0,430
ПАД в 1-ю ночь после сеанса ГД	47±17	55±22	0,265
САД во 2-й день после сеанса ГД	128±24	146±24	0,032
АДср. во 2-й день после сеанса ГД	92±15	100±16	0,145
ДАД во 2-й день после сеанса ГД	75±12	78±15	0,570
ПАД во 2-й день после сеанса ГД	53±18	69±19	0,015
САД во 2-ю ночь после сеанса ГД	129±29	138±31	0,395
АДср. во 2-ю ночь после сеанса ГД	93±20	96±21	0,677
ДАД во 2-ю ночь после сеанса ГД	75±17	75±18	0,998
ПАД во 2-ю ночь после сеанса ГД	54±19	63±21	0,207
Среднее САД за время 2-х сут. КМ	125±25	137±30	0,218
Среднее АДср. за время 2-х сут. КМ	91±18	96±20	0,475
Среднее ДАД за время 2-х сут. КМ	74±14	76±17	0,644
Среднее ПАД за все время 2-х сут. КМ	51±15	61±20	0,124
Среднее дневное значение САД за 2 дня	127±25	142±24	0,083
Среднее дневное значение АДср. за 2 дня	94±19	98±16	0,476
Среднее дневное значение ДАД за 2 дня	75±13	77±15	0,716
Среднее дневное значение ПАД за 2 дня	52±16	65±18	0,025
Среднее ночное значение САД за 2 ночи	122±26	134±35	0,300
Среднее ночное значение АДср. за 2 ночи	89±19	94±23	0,465
Среднее ночное значение ДАД за 2 ночи	73±17	75±19	0,686
Среднее ночное значение ПАД за 2 ночи	50±15	58±23	0,186
САД (перед очередным сеансом ГД)	139±29	163±32	0,019
АДср. (перед очередным сеансом ГД)	100±19	109±22	0,179
ДАД (перед очередным сеансом ГД)	80±16	82±20	0,755
ПАД (перед очередным сеансом ГД)	58±21	81±23	0,002

Таблица 6

Корреляции показателей АД с суммарной продолжительностью и количеством эпизодов ИМ (2-е сутки КМ) (n=12)

Параметры АД	R _{Spearman}	t(N-2)	p
Суммарная продолжительность ишемии (2-е сутки)			
САД в 1-й день	-0,644	-2,67	0,024
ПАД в 1й день	-0,655	-2,74	0,021
ПАД в 1-ю ночь	-0,802	-3,80	0,005
САД во 2-й день	-0,642	-2,65	0,024
ПАД во 2-ю ночь	-0,675	-2,89	0,016
Количество эпизодов ИМ (2-е сутки)			
САД в 1-й день	-0,712	-3,21	0,009
САД в 1-ю ночь	-0,717	-2,91	0,020
АДср в 1-ю ночь	-0,720	-2,93	0,019
САД во 2-й день	-0,657	-2,76	0,020
АДср во 2-й день	-0,732	-3,40	0,007
САД в 2-ю ночь	-0,645	-2,67	0,023
ПАД во 2-ю ночь	-0,649	-2,70	0,022

* – приведены только корреляции со значением $p \leq 0,025$.

(ФН), в 1-е сутки у пациентов с ИМ, мы выявили, что этот показатель находится в прямой связи с рядом индексов, отражающих выраженность превышения ДАД порогового уровня в 90 мм рт.ст. в 1-е сутки – долей измерений с превышением порогового уровня ДАД днем, индексом времени гипертензии ДАД, индексом площади гипертензии ДАД днем и приведенный индекс площади гипертензии ДАД днем (табл. 11).

В ходе дальнейшего анализа пороговой ЧСС и абсолютных значений АД в каждом из случаев ИМ (n=95) было выявлено, что пороговая ЧСС достоверно связана только с ДАД, но не с САД или ПАД (рис. 3–5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном клиническом исследовании мы не имели возможности детального анализа состояния коронарных артерий, поскольку ангиографическое исследование было выполнено только несколькими пациентам. Вместе с тем, у большей части обследованных больных ИМ была зарегистрирована в первые сутки, но отсутствовала во вторые. Это обстоятельство свидетельствует о том, что вы-

раженность атеросклеротических изменений коронарных артерий у диализных больных не является единственным фактором ИМ.

Естественно, что одной из явных причин, способствующих развитию ИМ в период КМ, является провокация ФН. Действительно, у части больных с ИБС, имевших ИМ в 1-е сутки после ГД, были более высокие средние значения максимальной ЧСС, а, следовательно, и более значительная нагрузка на миокард в ходе исследования, при отсутствии существенных различий по основным клиническим показателям (см.табл.2). Вместе с тем, максимальная ЧСС при КМ достоверно не различалась при наличии и отсутствии ИМ во 2-е сутки.

В обследованной группе пациентов с ИБС на ГД, ишемические изменения были выявлены только в 57,4% случаев. Эпизоды депрессии ST у боль-

Корреляции количества эпизодов ишемии и показатели АД в 1-е сутки (отражены только значимые корреляции) (n=34)

Расчетные индексы АД	R_{Spearman}	t(N-2)	p-level
Доля измерений с превышением верхнего порогового уровня САД ночью	-0,444	-2,81	0,008
Индекс времени гипертензии САД ночью	-0,451	-2,86	0,007
Доля измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня ночью	0,494	3,21	0,003
Доля измерений со снижением ДАД от нижнего порогового уровня ночью	0,346	2,09	0,045
Индекс времени гипотензии САД (всего за 1-е сутки)	0,351	2,12	0,042
Индекс времени гипотензии САД ночью	0,464	2,96	0,006
Индекс времени гипотензии ДАД ночью	0,447	2,82	0,008
Индекс площади гипотензии САД всего	0,575	3,98	0,000
Индекс площади гипотензии САД днем	0,610	4,35	0,000
Индекс площади гипотензии САД ночью	0,524	3,48	0,001
Индекс площади гипотензии ДАД всего	0,468	3,00	0,005
Индекс площади гипотензии ДАД ночью	0,575	3,97	0,000
Приведенный индекс площади гипотензии САД всего	0,502	3,28	0,003
Приведенный индекс площади гипотензии САД днем	0,574	3,97	0,000
Приведенный индекс площади гипотензии САД ночью	0,555	3,77	0,001
Приведенный индекс площади гипотензии ДАД всего	0,518	3,43	0,002
Приведенный индекс площади гипотензии ДАД ночью	0,562	3,84	0,001

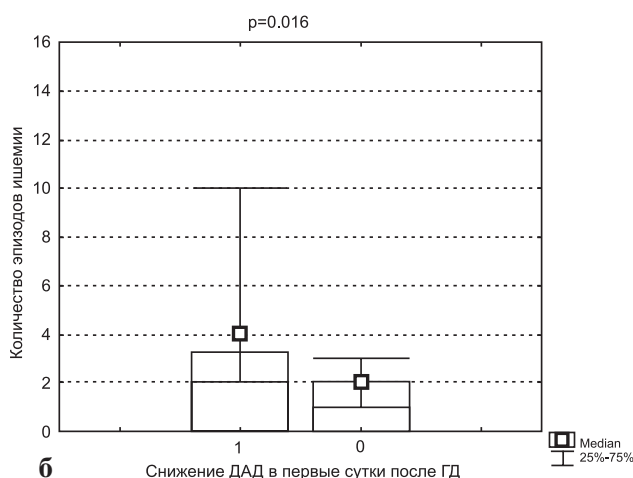
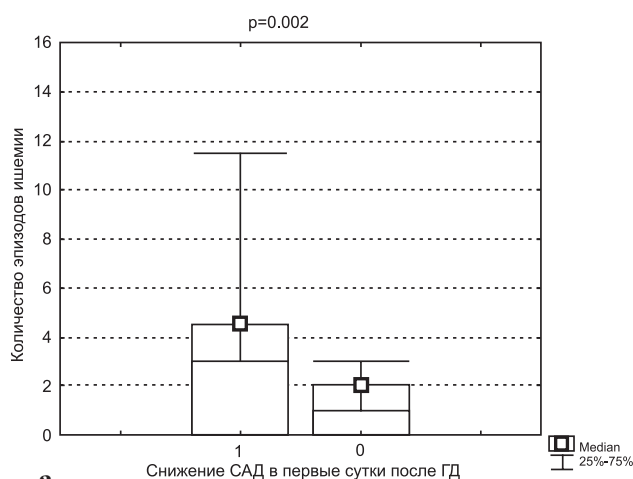


Рис.2. а) Количество эпизодов ИМ в 1-е последиализные сутки в зависимости от наличия (1; n=8) и отсутствия (0; n=26) снижения САД ниже порогового уровня (двухсторонний тест Манна-Уитни); б) Количество эпизодов ИМ в 1-е последиализные сутки в зависимости от наличия (1; n=15) и отсутствия (0; n=19) снижения ДАД ниже порогового уровня (двухсторонний тест Манна-Уитни)

Таблица 7

ных с ИБС встречались значительно чаще, а их суммарная продолжительность была достоверно больше в 1-е последиализные сутки, что, вероятно, обусловлено влиянием самой процедуры ГД.

Для изучения связи колебаний системного АД на ИМ мы использовали длительное амбулаторное мониторирование, которое у больных на ГД имеет существенные преимущества не только вследствие более точного измерения абсолютных значений АД и нивелирования эффекта «белого халата», но и благодаря возможности детального анализа длительных временных вариаций [19]. Полученные при 1–2-х суточном мониторировании ЭКГ и АД данные позволя-

ют получить больше информации, нежели рутинное, хотя и регулярное измерение АД [20].

У больных с ИБС и признаками ИМ при КМ в 1-е сутки были достоверно выше дневные и средние значения ПАД за время КМ без существенных различий по другим средним абсолютным значениям САД, ДАД, АДср и ПАД (см. табл. 3). Дневное ПАД, наряду с дневным САД, было выше и среди тех больных, у которых депрессия ST была выявлена во 2-е сутки после ГД (см. табл. 5). Стойкое увеличение ПАД в существенной степени определяется снижением эластичности аорты [21]. С другой стороны, снижение растяжимости аорты является фактором, предрасполагающим к избыточному интрадиализному снижению АД [22].

У большинства больных в ходе процедуры ГД за счет коррекции водно-электролитного баланса происходит закономерное снижение АД. Можно было бы предположить, что риск развития ИМ увеличивается при гипотензии на ГД, которое отчетливо ассоциируется с ИБС [22] и увеличением массы миокарда левого желудочка [23]. Однако динамика САД, ДАД, ПАД и АДср. в ходе процедуры ГД достоверно не отличалась в группах больных с наличием и отсутствием ИМ, также как и объем ультрафильтрации. Не было обнаружено и различий в абсолютных цифрах АД во время эпизодов депрессии ST в ходе самой процедуры ГД, в 1-е и 2-е последиализные сутки (см. рис. 1). Эти данные дают достаточно оснований считать, что интрадиализные колебания АД не являются существенным фактором развития ИМ.

**Суммарное время ишемии и показатели АД за 1-е сутки:
результаты корреляционного анализа
(отражены только значимые корреляции; n=34)**

Расчетные индексы АД	R_{Spearman}	t(N-2)	p
Доля измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня ночью в 1-е сутки	0,387	2,38	0,024
Доля измерений со снижением ДАД от нижнего порогового уровня ночью	0,353	2,14	0,040
Индекс времени гипотензии САД ночью	0,377	2,30	0,028
Индекс площади гипотензии САД всего	0,427	2,67	0,012
Индекс площади гипотензии САД днем	0,422	2,63	0,013
Индекс площади гипотензии САД ночью	0,479	3,09	0,004
Индекс площади гипотензии ДАД ночью	0,433	2,72	0,011
Приведенный индекс площади гипотензии САД днем	0,419	2,61	0,014
Приведенный индекс площади гипотензии САД ночью	0,482	3,12	0,004
Приведенный индекс площади гипотензии ДАД ночью	0,405	2,51	0,017

При дальнейшем исследовании взаимосвязей между показателями выраженности ишемии миокарда и параметрами АД у больных с обнаруженной при КМ ишемией миокарда, были получены, на первый взгляд, парадоксальные результаты. Так, в группе больных с ЭКГ-признаками ИМ в первые сутки после ГД выявлены *отрицательные* корреляционные связи между суммарным числом эпизодов ишемии и средними ночными значениями ПАД ($R_{\text{spearman}} = -0,498, p=0,003$) и САД ($R_{\text{spearman}} = -0,462, p=0,008$). У больных с зарегистрированными в течение вторых суток после ГД эпизодами депрессии ST, количество и суммарная продолжительность последних также имели достоверные *обратные* связи с САД днем в 1-е и 2-е сутки, коли-

чество эпизодов ишемии – с дневным и ночным САД в 1-е и 2-е сутки, с ПАД днем и ночью в 1-е сутки, а также ночью во 2-е сутки. Кроме того, количество эпизодов ИМ было связано с дневными и ночными значениями АДср. в 1-е сутки; а также дневными уровнями САД и АДср. во вторые сутки, а все эти связи также носили обратный характер (см. табл. 6).

Сравнительный анализ также отчетливо продемонстрировал, что у лиц со снижением как ДАД, так и САД ниже порогового уровня в 1-е сутки больше и количество эпизодов ИМ, и их продолжительность (см. рис. 2).

Корреляционный анализ показателей ИМ и расчетных индексов АД подтвердил, что число эпизодов ишемии в 1-е сутки было обратно связано с долей измерений с превышением верхнего порогового уровня и индексом времени гипертензии САД ночью (в 1-е сутки). Этот же показатель находился в прямой зависимости от доли измерений с ночным снижением САД и ДАД, индекса времени гипотензии по САД и ДАД ночью (см. табл. 7). Отчетливая корреляционная зависимость была выявлена между количеством эпизодов ИМ и индексами площади гипотензии САД днем и ночью, приведенным индексом площади гипотензии днев-

**Суммарное время ишемии и показатели АД за 2-е сутки:
результаты корреляционного анализа (отражены только
значимые корреляции; n=12)**

Расчетные индексы АД	R_{Spearman}	t(N-2)	p
Доля измерений с превышением верхнего порогового уровня САД всего за 2-е сутки	-0,722	-3,30	0,008
Доля измерений с превышением верхнего порогового уровня САД ночью	-0,705	-3,14	0,010
Индекс времени гипертензии САД всего	-0,640	-2,64	0,025
Индекс времени гипертензии САД днем	-0,669	-2,85	0,017
Индекс времени гипертензии САД ночью	-0,678	-2,92	0,015
Доля измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня всего за 2-е сутки	0,754	3,630	0,005
Доля измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня днем	0,736	3,434	0,006
Доля измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня ночью	0,641	2,640	0,025
Индекс времени гипотензии САД всего за 2-е сутки	0,754	3,630	0,005
Индекс времени гипотензии САД днем	0,754	3,630	0,005
Индекс времени гипотензии САД ночью	0,652	2,716	0,022
Индекс площади гипотензии САД всего за 2-е сутки	0,641	2,640	0,025
Индекс площади гипотензии САД ночью	0,641	2,640	0,025
Приведенный индекс площади гипотензии САД всего за 2-е сутки	0,641	2,640	0,025
Приведенный индекс площади гипотензии гипотензии САД днем	0,641	2,640	0,025
Приведенный индекс площади гипотензии гипотензии САД ночью	0,652	2,716	0,025

* – приведены только корреляции со значением $p \leq 0,025$.

Таблица 9

ного и ночного САД и ночного ДАД (см. табл. 7).

Таким образом, полученные данные позволяют констатировать отчетливую связь ИМ с артериальной гипотензией у больных с ИБС на ГД. Очевидно, у части этих пациентов закономерное снижение АД на фоне вариаций внутрисосудистого объема, более выраженное в первые часы после ГД [24], может быть в тех или иных условиях пролонгировано на более отдаленные сроки междиагностического периода, и принимать хроническое течение. Вероятно, отсроченные

Корреляции количества эпизодов ишемии во 2-е сутки и показатели АД (n=12)

Таблица 10

Расчетные индексы АД	R_{Spearman}	t(N-2)	p
Доля измерений с превышением порогового уровня САД всего во 2-е сутки	-0,749	-3,58	0,005
Доля измерений с превышением порогового уровня САД днем	-0,645	-2,67	0,024
Доля измерений с превышением порогового уровня САД ночью	-0,823	-4,57	0,001
Индекс времени гипертензии САД всего во 2-е сутки	-0,646	-2,67	0,023
Индекс времени гипертензии САД ночью во 2-е сутки	-0,766	-3,77	0,004
Доля измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня всего во 2-е сутки	0,723	3,310	0,008
Доля измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня днем	0,694	3,044	0,012
Доля измерений со снижением САД от нижнего порогового уровня ночью	0,648	2,691	0,022
Индекс времени гипотензии САД всего во 2-е сутки	0,723	3,310	0,008
Индекс времени гипотензии САД днем во 2-е сутки	0,723	3,310	0,008
Индекс времени гипотензии САД ночью во 2-е сутки	0,665	2,819	0,018
Индекс площади гипотензии САД всего во 2-е сутки	0,648	2,691	0,023
Индекс площади гипотензии САД ночью во 2-е сутки	0,648	2,691	0,023
Приведенный индекс площади гипотензии САД всего во 2-е сутки	0,648	2,691	0,023
Приведенный индекс площади гипотензии САД днем во 2-е сутки	0,648	2,691	0,023
Приведенный индекс площади гипотензии САД ночью во 2-е сутки	0,665	2,819	0,018

* – приведены только корреляции со значением $p \leq 0,025$.

Связи пороговой ЧСС и показателей АД в 1-е сутки (n=34)

Таблица 11

Расчетные индексы АД	R_{Spearman}	T(N-2)	p-level
Доля измерений с превышением верхнего порогового уровня ДАД днем в 1-е сутки	0,363	2,21	0,035
Доля измерений с превышением верхнего порогового уровня САД и ДАД днем во 2-е сутки	0,403	2,49	0,018
Индекс времени гипертензии ДАД в 1-е сутки	0,375	2,29	0,029
Индекс площади гипертензии ДАД днем в 1-е сутки	0,377	2,31	0,028
Приведенный индекс площади гипертензии ДАД днем в 1-е сутки	0,380	2,32	0,027

эпизоды гипотензии в междиализный период являются результатом неспособности адекватно увеличивать тонус артериол из-за автономной дисрегуляции и изменения баланса вазопрессоров/вазо-

дилататоров, а также нарушения функции левого желудочка, как это показано для случаев интрадиализной гипотензии [25].

Можно было бы предположить, что снижение системного АД является следствием ИМ и последующей левожелудочковой дисфункции. Однако, такое предположение маловероятно, принимая во внимание то, что продолжительность гипотензии на порядок больше суммарной длительности эпизодов ИМ. Также следует заметить, что сниже-

ние АД в обследованной группе не было связано с сердечной недостаточностью, поскольку ФВ была $>30\%$, а у подавляющего большинства пациентов находилась в нормальных пределах. Следовательно, можно заключить, что гипотензия, в основном, первична по отношению к ИМ у диализных больных.

Давление в аорте является входным давлением в систему коронарного кровообращения. Сжатие интрамиокардиальных сосудов при сокращении ограничивает кровоток в период систолы, поэтому перфузия миокарда, особенно его

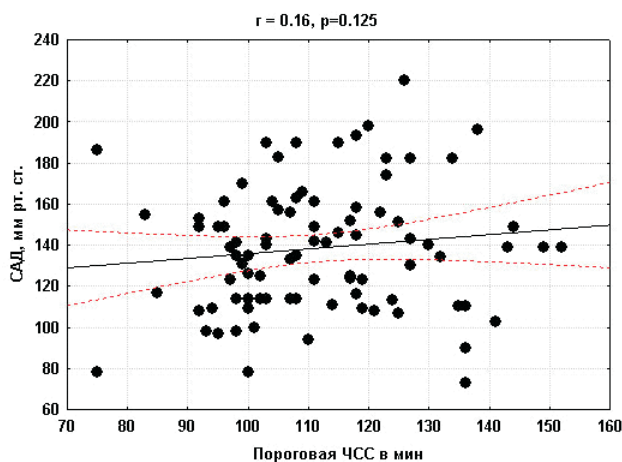


Рис. 3. Зависимость между пороговой ЧСС и абсолютными значениями САД, зарегистрированными в момент ИМ (корреляционный анализ Spearman).

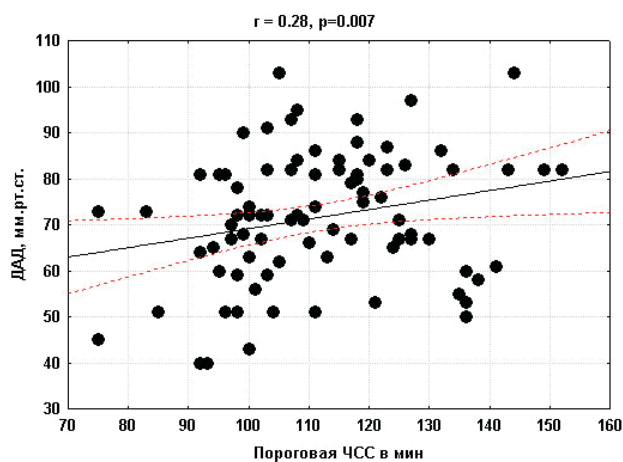


Рис. 4. Зависимость между пороговой ЧСС и абсолютными значениями ДАД, зарегистрированными в момент ИМ (корреляционный анализ Spearman).

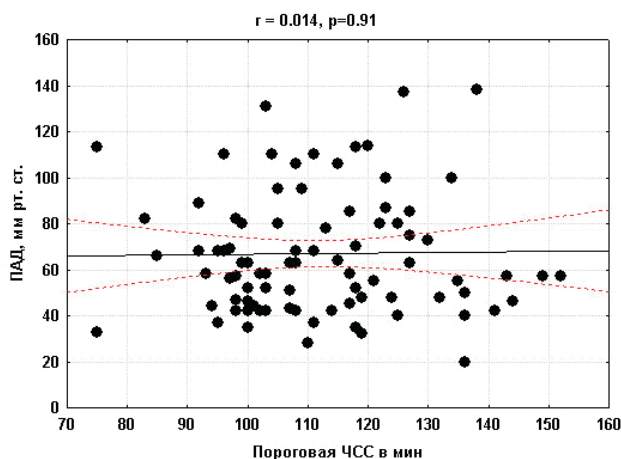


Рис. 5. Зависимость между пороговой ЧСС и абсолютными значениями ПАД, зарегистрированными в момент ИМ (корреляционный анализ Spearman).

субэндокардиальных слоев в физиологических условиях в большей степени определяется диастолическим давлением в аорте, нежели систолическим [26–32]. С этих позиций, достаточно легко объяснить значение снижения ДАД в развитии острой ИМ, а также прямую связь пороговой ЧСС с текущим ДАД, обнаруженные нами у больных с ИБС на ГД.

В этом плане нельзя не упомянуть ряд наблюдений, в которых показана отчетливая связь низкого ДАД и увеличения риска смерти у диализных больных [13,16]. Также небезынтересно, что данные, полученные при исследованиях популяций без выраженной дисфункции почек, указывают на то, что ДАД имеет J-образную связь с риском смерти и развития инфаркта миокарда у пациентов с ИБС [33–35]. В рассматриваемом контексте также интересны данные о снижении роли диастолической гипертензии с возрастом, а также о том, что у лиц старше 60 лет более высокое ДАД ассоциируется со снижением риска ИБС [36]. При этом заметим, что возрастное ремоделирование сосудов (артериосклероз) в значительной степени напоминает изменение стенок крупных и средних артерий у больных на заместительной почечной терапии.

Результаты многочисленных исследований, указывают на отрицательную прогностическую роль снижения САД у больных на ГД [16,17,37–39]. Эти данные с учетом значительной распространенности ИБС среди этой категории пациентов, по крайней мере, отчасти могут объясняться полученными нами результатами, указывающими на четкую ассоциацию низких значений САД и ИМ. Вероятно, в условиях развития ИБС на гемодиализе снижение систолического компонента коронарного кровотока [32] становится существенным фактором в развитии ИМ.

Патофизиологическая интерпретация такой связи сложна, поскольку практически отсутствуют исследования механизмов связи системного АД и коронарной перфузии у диализных больных с ИБС. Экспериментальные данные свидетельствуют, что даже в условиях выраженного стеноза коронарной артерии (80%) кровотока в миокарде дистальнее сужения поддерживается за счет локальной вазодилатации с последующим развитием ремоделирования микрососудов с типичными морфологическими и биохимическими изменениями [40]. Такое ремоделирование приводит к увеличению резистивности сосудов миокарда, а последняя тем больше, чем ниже коронарное перфузионное давление [41–43]. Можно предположить, что эти адаптационные механизмы недостаточны для компенсации дополнительного нарушения коронарного кровотока при снижении системного АД, в том числе САД.

Также вероятно, что хроническая склонность к гипотензии у больных на гемодиализе является маркером выраженного системного дисбаланса вазоконстрикции и вазодилатации на фоне дисфункции эндотелия, свойственной длительному течению хронической болезни почек. В этом случае, нарушение миокардиальной микроциркуляции, усугубляемое ИБС и увеличением массы миокарда за счет фиброза и гипертрофии, является локальным проявлением системных сосудистых нарушений. Дополнительным гипотетическим механизмом, провоцирующим ИМ в условиях неспособности к поддержанию достаточного системного периферического сосудистого сопротивления, является недостаточное увеличение ударного объема вследствие диастолической дисфункции, что приводит к увеличению ЧСС и укорочению продолжительности диастолы, а, следовательно, к нарушению коронарной перфузии. Кроме того, системные процессы ремоделирования артериального русла при почечной недостаточности также касаются и коронарного русла. Не исключено, что процессы артериосклероза, увеличения толщины средней оболочки и кальцификации в артериях сердца, протекающие параллельно с развитием атеросклероза, делают более чувствительным миокардиальное кровообращение к колебаниям АД, особенно при наличии коронарного атеросклероза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, развитие ИМ у больных с ИБС на ГД отчетливо связано с выраженностью снижения ДАД и САД в междиализный промежуток времени. Способность поддерживать АД днем во время функциональных нагрузок и ночью являет-

ся гемодинамическим фактором, защищающим сердце от ишемии. Дальнейшее накопление клинических данных в этой области и исследование механизмов влияния системного АД на коронарную перфузию может иметь существенное значение для улучшения результатов лечения больных на ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Levey AS, Eknogon G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828-833
2. Смирнов АВ, Козлов ВВ. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе. *Нефрология* 1998; 2: 68-77
3. Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H et al. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(4):1141-1148
4. US Renal Data System: USRDS 1992, Annual Report IV. Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 25: 32-38
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MG. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl.3]: 112-119
6. Wiedmann P, Carlo Beretta-Piccolli C. Chronic renal failure and hypertension. Handbook of Hypertension, V.2: Clinical Aspect of Secondary Hypertension. Ed. Robertson JIS, Amsterdam, 1983; 80
7. Cohen EP. Hypertension in chronic hemodialysis: viewing a paradox, and some notes on therapy. *Dial & Transplant* 2000; 29: 535-542
8. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patients survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147-2154
9. Charra B, Caemard E, Ruffet M et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286-1291
10. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379-1385
11. Iseki K, Fukiyama K. Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1996; 50: 1672-1675
12. Tomita J, Kimura G, Inoue T et al. Role of systolic blood pressure in determining prognosis of hemodialyzed patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 405-412
13. Tozawa, Amar J, Vernier I, Rossignol E et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2485-2491
14. Duranti E, Imperiali P, Sasdelli M. Is hypertension a mortality risk factor in dialysis? *Kidney Int* 1996; 55: 173-174
15. Zager PG, Nikolic J, Brown RH et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. *Kidney Int* 1998; 54: 561-569
16. Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212-1217
17. Kalantar-Zadeh K, Kilpatrick RD, McAllister CJ et al. Reverse Epidemiology of Hypertension and Cardiovascular Death in the Hemodialysis Population. *Hypertension* 2005;45: 811-817
18. Чирейкин ЛВ, Тихоненко ВМ, Гусаров ГВ, Иванов СЮ. Динамическая электрокардиография в оценке ишемии миокарда: Методические рекомендации. СПб., 1994
19. Mitra S, Chandna SM, Farrington K. What is hypertension in chronic haemodialysis? The role of interdialytic blood pressure monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14(12):2915-2921
20. Borsboom H, Smans L, Cramer MJ et al. Long-term blood pressure monitoring and echocardiographic findings in patients with end-stage renal disease: reverse epidemiology explained? *Neth J Med* 2005; 63(10):399-406
21. Agarwal R, Light RP. Arterial stiffness and interdialytic weight gain influence ambulatory blood pressure patterns in hemodialysis patients. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(2): 303-308
22. Duman D, Demirtunc R, Erdogan B et al. Dialysis-induced hypotension is associated with impaired aortic elasticity in patients undergoing chronic hemodialysis. *Blood Press Monit* 2008;13(2):73-78
23. Matsumoto Y, Hamada M, Hiwada K. Aortic distensibility is closely related to the progression of left ventricular hypertrophy in patients receiving hemodialysis. *Angiology* 2000; 51(11): 933-941
24. Coomer RW, Schulman G, Breyer JA, Shyr Y. Ambulatory blood pressure monitoring in dialysis patients and estimation of mean interdialytic blood pressure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29(5): 678-684
25. Nette RW, van den Dorpel MA, Krepel HP et al. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function. *Clin Nephrol* 2005; 63(4): 276-283
26. Hoffman JIE. The effect of intramyocardial force on the distribution of intramyocardial blood flow. *J Biomed Eng* 1979; 1: 33-40
27. Berne RM, Rubio R. Coronary circulation. In: Handbook of physiology. V.1, Sect. 2: The cardiovascular system/Ed. Berne RM, Sperelakis NSR, Geiger SR. Bethesda M.D.: American Physiological Society 1979; 873-952
28. Braunwald E, Ross JJr, Sonnenblick EH. Myocardial hypoxia and ischemia. – In: Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. Boston: Little, Brown and Company 1976; 357-397
29. Bell JR, Fox AC. Pathogenesis of subendocardial ischemia. *Am J Med Sci* 1974; 268(1): 2-13
30. Moir TW. Subendocardial distribution of coronary blood flow and the effect of antianginal drugs. *Circulat Res* 1972; 30: 621-624.
31. Hoffman JIE, Buckberg GD. Transmural variations in myocardial perfusion. In: Progress in cardiology. Vol. 8/Ed. Yu PN, Goodwin JF. Philadelphia: Lea and Febiger 1976; 37-89
32. Spaan J, Kolyva C, van den Wijngaard J et al. Coronary structure and perfusion in health and disease. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2008;17
33. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006;144(12):884-893
34. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S et al. INDANA Project Steering Committee. INDividual Data ANALysis of Antihypertensive intervention. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002;136(6):438-448
35. Tuomilehto J, Ryyanen OP, Koistinen A et al. Low diastolic blood pressure and mortality in a population-based cohort of 16913 hypertensive patients in North Karelia, Finland. *J Hypertens* 1998;16(9):1235-1242
36. Franklin SS, Larson MG, Khan SA et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103(9): 1245-1249
37. Fleischmann EH, Bower JD, Salahudeen AK. Risk factor paradox in hemodialysis: better nutrition as a partial explanation. *ASAIO J* 2001; 47: 74-81
38. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-517
39. Shoji T, Tsubakihara Y, Fujii M, Imai E. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2004; 66: 1212-1220
40. Mills I, Fallon JT, Wrenn D et al. Adaptive responses of

coronary circulation and myocardium to chronic reduction in perfusion pressure and flow. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1994; 266: 447-457

41. Hanley FL, Messina LM, Grattan MT, Hoffman JIE. The effect of coronary inflow pressure on coronary vascular resistance in the isolated dog heart. *Circ Res* 1984; 54: 760-772

42. Kanatsuka H, Ashikawa K, Komaru T et al. Diameter change and pressure-red blood cell velocity relations in

coronary microvessels during long diastoles in the canine left ventricle. *Circ Res* 1990; 66: 503-510

43. Verhoeff B, Siebes M, Meuwissen M et al. Influence of Percutaneous Coronary Intervention on Coronary Microvascular Resistance Index. *Circulation* 2005;111:76-82

Поступила в редакцию 12.02.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, В.М.Седов, Лхаахуу Од-Эрдэне, А.В.Дулаев, В.М.Пизин, 2008
УДК 616.12:616.61]-055.1

*И.Г. Каюков¹, А.В. Смирнов², В.М. Седов³, Лхаахуу Од-Эрдэне²,
А.В. Дулаев³, В.М. Пизин³*

СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У МУЖЧИН С КОРОНАРНОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

*I.G. Kayukov, A.V. Smirnov, V.M. Sedov, Lhaahuu Od-Erdene, A.V. Dulaev,
V.M. Pizin*

THE STATE OF RENAL FUNCTION IN MALES WITH CORONARY HEART DISEASE

Кафедры нефрологии и диализа¹, пропедевтики внутренних болезней², факультетской хирургии³ Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Проанализировать взаимоотношения между выраженностью повреждений коронарных артерий и уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) у мужчин с ишемической болезнью сердца (ИБС) без признаков «первичной» почечной патологии с учетом влияния ряда традиционных факторов риска сердечно-сосудистой болезни (артериальная гипертензия, дислипидемия, возраст, табакокурение). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 300 пациентов-мужчин с ИБС, подтвержденной коронарной ангиографией (КА). Результаты КА оценены с помощью полуколичественных методов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Тяжесть повреждений коронарного русла оказалась тесно обратно связана с величиной рСКФ, уровнем артериальной гипертензии, возрастом и некоторыми показателями липидограммы сыворотки крови. Величины рСКФ у курящих пациентов с ИБС оказались значительно ниже, чем у никогда не куривших. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Результаты исследования свидетельствуют о том, что почечная дисфункция весьма часто встречается у пациентов с ИБС, не имеющих явных признаков «первичной» патологии почек. При этом такие факторы как выраженность артериальной гипертензии, дислипидемия, возраст и привычка к табакокурению, по-видимому, выступают в качестве предикторов не только тяжести коронарного атеросклероза, но и почечного повреждения у таких больных.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM. To analyze the interactions between the damage degree of coronary arteries and the calculated glomerular filtration rate (GFR) in males with ischemic cardiac disease (CHD) without the signs of «primary» renal pathology, taking into consideration the influence of various traditional risk factors of cardio-vascular disease (arterial hypertension, dislipidemia, age, smoking). **PATIENTS AND METHODS.** 300 males suffering from CHD, with proven coronary angiography (CA) were evaluated. The results of CA were evaluated with semiquantitative methods. **RESULTS.** The severity of the coronary channel damage was in reverse connection with the values of GFR, arterial hypertension levels, age and some figures of blood serum lipidogram. The values of GFR of smoking patients with CHD were much lower, than of ones never smoked. **CONCLUSION.** The results of the investigation show that the renal dysfunction is often seen in patients with CHD, while they do not have the obvious signs of «primary» renal pathology. And with that, such factors as extend of arterial hypertension, dislipidemia, age and smoking habits, probably, act as the predictors, not only of the severity of the coronary arteriosclerosis, but also of a renal damage in such patients.

Key words: coronary heart disease, chronic kidney disease, glomerular filtration rate, risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

При всем многообразии заболеваний сердечно-сосудистой системы, одним из наиболее значимых среди них с социальной и эпидемиологической точки зрения является ишемическая (коронарная) болезнь сердца (ИБС). Как известно, клинические проявления и тяжесть этого патологического процесса определяются локализацией

атеросклеротических бляшек в различных отделах коронарного русла и степенью окклюзии просвета венечных артерий.

Впервые о высокой частоте коронарного атеросклероза у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД) было сообщено А. Lindner и соавт. в 1974 году [1]. В настоящее время установлено, что у пациентов в возрасте 25–35 лет, находящихся на ГД, сердечно-сосудистая смертность в 375 превышает таковые показатели в

Каюков И.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, «Нефрокорпус», тел.: (812)-346-39-26, факс: (812)-234-91-91, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

общей популяции той же возрастной группы. Существенно, что даже у пациентов 75 лет и старше она остается в 5 раз выше обычных показателей [2].

Вследствие летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных на ГД общая продолжительность жизни значительно сокращена и сравнима с таковой при злокачественных опухолях различной локализации с момента их выявления [3]. С самого начала публикации данных A. Lindner и соавт. возникла гипотеза об ускорении развития атеросклероза у больных на гемодиализе [1]. Данная гипотеза не только не отвергается в наши дни, но и находит дополнительные доказательства. Известно, что у больных на гемодиализе широко представлены так называемые нетрадиционные факторы риска ускоренного атерогенеза: окислительный стресс, дислиппротеидемия, характеризующаяся высокой концентрацией наиболее атерогенных окисленных форм липопротеидов низкой плотности и липопротеида (а), гипергомоцистеинемия, нарушения кальций-фосфорного обмена и др. [4]. Однако те факты, что более 40% больных к моменту начала терапии ГД уже имеют те или иные клинические проявления атеросклероза [5,6], а у большей части из оставшихся клинико-инструментальные признаки специфического сосудистого процесса начинают проявляться в первые 2 года лечения [6] говорят о том, что развитие атеросклероза, обычно требующего десятилетия, начинается задолго до формирования терминальной почечной недостаточности [5–9].

К настоящему времени накоплено немало данных, которые могут свидетельствовать о влиянии нарушений функции почек умеренной или легкой степени на прогноз сердечно-сосудистых заболеваний (и их осложнений). При этом показано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) может рассматриваться как независимый фактор риска неблагоприятных исходов у лиц с изначальной сердечно-сосудистой патологией [10, 11]. В большинстве крупных, рандомизированных исследований, посвященных в основном оценке эффективности применения различных препаратов, параллельно было отмечено, что снижение СКФ <60 мл/мин/1,73м², являющейся определенной пороговой величиной, отмечается не менее, чем у 30-40% пациентов и сопряжено с высоким риском неблагоприятных осложнений [12–14].

С другой стороны, H.Z. Hillege и соавт. [15] при оценке различных гемодинамических и серологических факторов в качестве прогностических признаков у больных с тяжелой, но стабильной сердечной недостаточностью, неожиданно обнаружили, что наибольшей прогностической значимостью

в отношении общей смертности данной категории больных является степень снижения СКФ: чем ниже СКФ, тем выше риск летального исхода. Эти же авторы установили, что более низкие значения СКФ у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) являются предиктором развития сердечной недостаточности (исключая больных с кардиогенным шоком и острой почечной недостаточностью) [16].

Снижение скорости клубочковой фильтрации у больных, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии, является существенным фактором, влияющим на выживаемость пациентов [17]. Внутрибольничная смертность вследствие ОИМ при нормальных значениях СКФ составляла 2%, а при почечной недостаточности легкой, средней и тяжелой степени соответственно равнялась 6%, 14% и 21% [18,19].

Снижение функции почек легкой или средней степени тяжести часто выявляется у больных с эссенциальной гипертензией. При анализе результатов исследования NHANES III (National Health and Nutrition Examination Surveys), проведенного в США, начальная гиперкреатининемия (у мужчин $\geq 1,6$ мг/дл; у женщин $\geq 1,4$ мг/дл) выявлялась у 9,1% при гипертензии любых степеней и только у 1,1% лиц с нормальными цифрами АД (всего было обследовано 16589 чел.). Однако [20] при ориентировке на СКФ, что с современной точки зрения является более правильным, процент лиц с эссенциальной гипертензией и сниженной функцией почек (СКФ <60 мл/мин/1,73м²) возрастал до 14,6% [21]. В исследовании HOT (The Hypertension Optimal Treatment) были проанализированы результаты четырехлетнего наблюдения за 18790 пациентами с эссенциальной гипертензией, у большинства из которых (90%) не отмечалось клинико-инструментальных признаков атеросклеротического поражения сосудов. Уровень сывороточного креатинина выше 3 мг/дл служил критерием исключения. У пациентов с начальным уровнем креатинина >1,5 мг/дл, относительный риск развития сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности был в два раза выше, чем в группе больных с нормокреатининемией.

У лиц среднего и пожилого возраста наличие гиперкреатининемии (у мужчин $\geq 1,5$ мг/дл; у женщин $\geq 1,3$ мг/дл) увеличивало риск развития инсульта на 60% [22], а деменции сосудистого типа на 37% [23].

В исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) [24] были проанализированы данные динамического наблюдения за 42418 пациентами с арте-

риальной гипертензией и наличием одного или более фактора риска сердечно-сосудистой болезни (ССБ) в свете рекомендаций K/DOQI в отношении классификации хронической болезни почек (ХБП) [25]. Из общего числа лиц, взятых под наблюдение, у 15,1% расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) была в норме (≥ 90 мл/мин/1,73м²), а у 56,7% имелось нарушение функции почек легкой степени (рСКФ = 60-89 мл/мин/1,73м²), у 17,2% отмечалась средняя степень нарушения функции почек (рСКФ = 30-59 мл/мин/1,73м²), а у 0,6% выявлялась почечная недостаточность (рСКФ ≤ 29 мл/мин/1,73м²). Приведенные значения рСКФ соответствовали стадиям 1-5, принятой NKF классификации ХБП [25–27]. Наличие в анамнезе острого инфаркта миокарда или инсульта у пациентов со II–V стадиями ХБП соответственно регистрировались в 19,2%, 23,4%, 28,7% и в 26,9% случаев. Аналогичная стратификация больных по стадиям ХБП с учетом данных анамнеза о проведенных инвазивных кардиологических пособиях (аорто-коронарное шунтирование, коронароангиопластика, другие виды реваскуляризации миокарда), позволило установить следующую их частоту: 9,2%, 13,6%, 17,2% и 14,4% случаев соответственно стадиям ХБП со 2-й по 5-ю. Данное исследование позволило не только подтвердить значение СКФ в качестве фактора риска ССБ, но и обратить внимание медицинской общественности на необходимость использования расчетных формул СКФ во всех случаях ССБ и не ориентироваться только на уровень сывороточного креатинина [25–27].

R. Vanholder и соавт. [28] подвергли метаанализу 40 исследований, опубликованных с 1986 по 2003 год, в которых рассматривалось влияние начального нарушения функции почек, оцениваемой по уровню креатинина сыворотки крови или по величине СКФ, у лиц с доказанной ССБ на сердечно-сосудистые исходы. Общую базу данных составили 425312 пациентов. В 19 из 40 работ (47,5%) за конечную точку наблюдения принимали общую смертность, а в остальных 21 (52,5%) в качестве исходов анализировались сердечно-сосудистые осложнения и смертность от них. Конкретные нозологические формы ССБ в целом были известны в 22,5% случаев: Средний возраст пациентов в объединенной базе данных составил 64 года (55-77 лет), а средний срок наблюдения – 3 года (от 0,11 до 8,3 лет). Среднее значение СКФ, рассчитанной по клиренсу креатинина или по формуле MDRD и, при которых отмечалось отчетливое увеличение сердечно-сосудистого риска составило 60 мл/мин/1,73м², причем наиболее высокий уровень

СКФ в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых исходов у больных ССБ составил 90 мл/мин [29]. По-видимому, вследствие различий в математическом аппарате, средний уровень СКФ, рассчитанный по формуле MDRD, который выступал в качестве фактора риска ССБ, был несколько ниже (57 мл/мин) по сравнению со СКФ, рассчитанной по формуле Cockcroft-Gault (65,5 мл/мин). Важно подчеркнуть, что снижение СКФ выступало в качестве независимого сердечно-сосудистого фактора риска, так как в 34 из 40 работ (85%) при статистической обработке результатов действие других традиционных факторов риска исключалось. Авторы цитируемой работы также провели дополнительный анализ данных 31 опубликованного сообщения. В эту разработку вошли 8755 пациентов, у которых отмечался по крайней мере один из факторов риска ССБ в начале наблюдения: гипертензия или диабет, сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, пожилой возраст. В качестве конечных исходов в 51,6% исследований принималась смертность, а в 48,4% работ – сердечно-сосудистые осложнения и смертность. Средний возраст пациентов в общей базе данных составил 66 лет (от 30 до 77 лет), средний срок наблюдения – 3,9 лет (от 0,4 до 10 лет). Пороговый уровень СКФ в отношении риска сердечно-сосудистых исходов в среднем был определен, как 63,9 мл/мин. Однако одной из работ он равнялся 90 мл/мин [30]. Большинство исследователей (28 работ, или 90,3%) при статистическом анализе наблюдали независимость влияния СКФ на сердечно-сосудистые исходы от других факторов риска ССБ.

С целью оценки распространенности ранних нарушений функции почек в общей популяции населения в исследованиях до 2002 года, т.е. до момента создания и принятия мировым сообществом понятия и классификации ХБП [25], использовались уровни креатинина сыворотки крови. По результатам Framingham Heart Study распространенность гиперкреатининемии ($>1,5$ мг/дл у мужчин и $>1,4$ мг/дл у женщин) оценивалась как 8% у мужского населения и 8,9% у женщин [31]. По данным регистра оценки здоровья населения США, доля лиц с повышенными величинами сывороточного креатинина ($>1,2$ мг/дл у мужчин и $>1,4$ мг/дл у женщин) составила 9,3% у мужской и 5,6% у женской части населения. В расчет принимались также более высокие значения креатинина и случаи заболеваний почек с прогрессирующим нарастанием креатининемии [32]. С.А. Jones и соавт., проанализировав результаты NHANES-III (The Third National Health and Nutritional Examination Survey), показали,

что у 9,7% мужчин и у 1,8% женщин уровень креатинина сыворотки крови превышал 1,5 мг/дл [33].

С учетом последних рекомендаций NKF (Национального Почечного Фонда США) по ХБП С.М. Clase и соавт. [34] повторно обратились к популяционному исследованию NHANES-III, как к крупнейшему в США. Оно проводилось с 1988 по 1994 годы. Авторы преследовали цель оценить распространенность хронической болезни почек в популяции населения США по скорости клубочковой фильтрации, рассчитав ее по расширенной формуле MDRD₇ или по уравнению Cockcroft-Gault. Общую базу данных, пригодных для расчетов, составили сведения, полученные от 13251 респондентов. Результаты показали, что при расчете СКФ по уравнению MDRD₇ 58% населения США (черных и белых) имеют СКФ < 80 мл/мин/1,73 м²; у 13% СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², а у 0,26% популяции значения СКФ составляют 30 мл/мин/1,73 м². При расчете СКФ по формуле Cockcroft-Gault те же градации СКФ были выявлены соответственно у 39, 14 и 0,81% участников исследования NHANES-III [34]. Высокая распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) отмечается также в странах Европы [35], Японии [36], а также в некоторых регионах Российской Федерации [37–40].

В недавно опубликованной работе D. Nitsch и соавт. исследователи повторно обратились к анализу базы данных крупного когортного исследования (n=9651) SAPALDIA (The Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults), проведенного в Швейцарии и изначально преследующего цель определить роль загрязненной воздушной среды в возникновении легочных заболеваний. Лабораторные данные, доступные для оценки функции почек, были получены у 6317 человек [35]. Распространенность ХБП (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) значительно варьировала у мужчин (13%) и женщин (36%), особенно в возрасте 65 лет и старше. Высокая распространенность ХБП подтверждена и в результате эпидемиологического проспективного исследования в г. Хисиаме (Япония) с общим населением 7000 чел., на примере выборки с числом обследованных 2634 чел [36].

Таким образом, можно констатировать высокую распространенность ХБП, особенно ранних ее стадий среди населения различных географических зон. Следует еще раз подчеркнуть, что речь идет о лицах среднего и даже молодого возрастов без первичной почечной патологии, распространенность ХБП среди лиц пожилого возраста закономерно оказывается еще выше.

Вопрос о связи нарушения функции почек в общей популяции населения с более высокой час-

тотой ССБ и ее осложнениями впервые был изучен во Фрэммингэмском исследовании – The Framingham Heart Study [41]. В исследование было включено 6223 участников (средний возраст 54 года, 54% женщин), срок наблюдения за которыми составил 15 лет. В качестве показателя снижения функции почек был выбран уровень сывороточного креатинина: от 1,5 до 3,0 мг/дл у мужчин и от 1,4 до 3,0 мг/дл у женщин. Верхний предел концентрации креатинина был обозначен для того, чтобы исключить случаи выраженной почечной недостаточности. С начала момента наблюдения у 8,7% мужчин и у 8,0% женщин отмечалось снижение функции почек. К концу 15-летнего срока наблюдения ни у мужчин, ни у женщин снижение функции почек не было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, однако у мужчин гиперкреатининемия ассоциировалась с увеличением риска общей смертности. Авторы данного исследования вынуждены констатировать отрицательный результат и сделать вывод о том, что увеличение риска сердечно-сосудистых осложнений скорее определяется не снижением функции почек, а сопутствующими факторами риска ССБ.

К такому же выводу пришли авторы другого проспективного исследования NHANES-I (The first National Health and Nutrition Examination Survey). Базу данных составили 2352 участника, а срок наблюдения равнялся 18 годам. Так же как и в предыдущем исследовании, в качестве показателя функции почек был избран уровень сывороточного креатинина (от 104 до 146 ммоль/л у женщин и от 122 до 177 ммоль/л у мужчин). Относительный риск общей и сердечно-сосудистой смертности хотя и определялся снижением функции почек, однако после учета других традиционных факторов риска ССБ данная связь терялась [42]. В данном случае мы специально уделили место двум вышеприведенным исследованиям, так как они являются скорее исключением из общих представлений, сформировавшихся за последние 3–5 лет в нефрологии и кардиологии. В последующем данные работы неоднократно критиковались на страницах медицинской печати и, прежде всего, за неадекватный, с точки зрения современных представлений, выбор показателей функционального состояния почек в виде уровня сывороточного креатинина, а не расчетной формулы скорости клубочковой фильтрации [43].

Данные поправки были учтены в исследовании NHANES-II (The Second National Health and Nutrition Examination Survey). NHANES-II представляло собой проспективное исследование большой и репрезентативной выборки генеральной по-

пуляции США, насчитывавшей 14407 участников в возрасте от 17 до 74 лет, которые проходили контрольные исследования с 1976 по 1989 годы. Ретроспективный анализ данных исследования с учетом уровня сывороточного креатинина с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD был проведен у 6354 субъектов. Уровни рСКФ были определены как ≥ 90 мл/мин/1,73 м², от 70 до 89 мл/мин/1,73 м² и < 70 мл/мин/1,73 м². В соответствии с выбранной шкалой градации рСКФ показатели сердечно-сосудистой смертности составили 4,6; 8,6 и 20,5 случаев на 1000 человеко-лет. После учета таких факторов, как возраст, раса, пол, уровень систолического АД, концентрация общего холестерина плазмы крови, индекс массы тела, сахарный диабет, инфаркт миокарда и инсульт в анамнезе, курение, малоподвижный образ жизни, уровень образования, относительный риск сердечно-сосудистой и общей смертности при рСКФ < 70 мл/мин/1,73 м² составил соответственно: 1,68 (1,33-2,13; $p < 0,001$) и 1,51 (1,19-1,914 $p < 0,0010$) [44]. Авторы однозначно приходят к выводу о том, что умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации является мощным и независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности в общей популяции населения. Учитывая то обстоятельство, что с возрастом отмечается снижение СКФ, темпы которого после 40 лет оцениваются по клиренсу креатинина как 0,75 мл/мин/год [45], а по формуле MDRD и Cockcroft-Gault соответственно 0,6 и 1 мл/мин/год [34], представляло интерес оценить значение снижения СКФ как независимого фактора риска ССБ у лиц пожилого возраста. В исследовании CHS (The Cardiovascular Health Study) было включено 5888 лиц в возрасте 65 лет и старше, по данным, полученным из четырех крупных клинических центров США [46]. Частота клинически явных сердечно-сосудистых осложнений (осложнения ИБС, инсульт) составили 20% у лиц со СКФ > 60 мл/мин/1,73 м², 25% при СКФ от 40 до 59 мл/мин/1,73 м² и более 30% у пациентов со СКФ менее 40 мл/мин/1,73 м² ($p < 0,001$ для линейного тренда). Такая же связь снижения СКФ была обнаружена и при субклинических проявлениях ССБ. К последним были отнесены увеличение толщины комплекса интимамедиа, гипертрофия левого желудочка, снижение функции выброса левого желудочка. Связь низких значений СКФ с сердечно-сосудистыми проявлениями носили независимый от других факторов риска характер.

D.E. Weiner и соавт. объединили данные четырех крупных популяционных исследований, проведенных в США: Общая база данных включала

22634 субъекта. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD, анализировались такие сердечно-сосудистые события, как острый инфаркт миокарда, инсульт, летальный исход, вследствие ИБС или ее осложнений. Как относительный риск как сердечно-сосудистых событий (1,19; 95% CI: 1,07- 1,32; $p < 0,001$), так и общая смертность (1,36; 95% CI: 1,21- 1,53; $p < 0,001$) были отчетливо выше у лиц со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². Предикторное значение низкой СКФ в отношении ССБ не зависело от действия других традиционных факторов риска [47].

Большинство популяционных исследований, преследующих цель выяснения связи снижения СКФ с ССБ и ее осложнениями, были выполнены в США, где существенным фактором могут явиться различия в частоте сердечно-сосудистых и почечных заболеваний у негроидной и белой расы [34]. В связи с этим, заслуживают внимания исследования, выполненные в других регионах мира с населением, различающимся по социально-культурному уровню распространенности патологии сердечно-сосудистой системы и почек, что в конечном итоге важно для вынесения суждений о всеобщей закономерности, существующей между снижением СКФ и ССБ.

В Европе наиболее крупное исследование выполнено в голландском городе Хоорн (The Hoorn Study) [48]. По дизайну это было проспективное, популяционное, когортное исследование, которое первоначально было ориентировано на изучение распространенности нарушения толерантности к глюкозе и других факторов риска ССБ у постоянных жителей белой расы. Обследован 631 участник в возрасте 50–75 лет, средний срок наблюдения составил 10,2 лет, функцию почек оценивали по формулам Cockcroft-Gault и MDRD в описании A.S. Levey и соавт. (1999) с включением в расчеты значений альбумина сыворотки крови [49]. Уровень СКФ, варьировал от 16,8 до 116,9 мл/мин/1,73 м². В этом интервале значений показателя, на каждое уменьшение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности возрастал на 26%. В итоге уменьшение рСКФ с 90 до 60 мл/мин/1,73 м² риск сердечно-сосудистой смертности увеличивался в 4 раза. Связь снижения СКФ с исходами ССБ была независима от наличия артериальной гипертензии или сахарного диабета, указаний в анамнезе на предшествующую ССБ, липидного профиля, уровня гомоцистеина плазмы крови, маркеров эндотелиальной дисфункции или воспаления.

При ретроспективном анализе данных популяционного исследования, проведенного в Великобритании ($n=7690$; возраст от 40 до 59 лет) в течение

15 лет, оказалось, что лица с исходным значением креатинина сыворотки кров более 1,3 мг/дл имели риск возникновения инсульта на 60% выше, чем участники исследования с нормокреатининемией. При значении уровня креатинина более 1,6 мг/дл риск сердечно-сосудистой и общей смертности и частота сердечно-сосудистых ишемических осложнений возрастала на 20% [22]. К сожалению, в цитируемой работе значения СКФ не рассчитывались.

В японском исследовании (The Hisayama Study), включавшем 2634 участника в возрасте 40 лет и старше и продолжавшемся 12 лет, была установлена четкая связь снижения рСКФ с частотой ИБС у мужчин и с частотой ишемического инсульта у женщин [36].

В уже цитированной работе R. Vanholder и соавт. [28] был проведен метаанализ данных, опубликованных с 1980 по 2003 годы (14 сообщений), в которых были обследованы лица без предшествующей ССБ. Общую базу данных составили 39441 человек, средний возраст равнялся 55,5 годам (50–65 лет), а срок наблюдения колебался от 5,4 до 16,1 лет (в среднем – 9,85 лет). Среднее значение рСКФ, при котором статистически достоверно возрастал риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности составил 72,2 мл/мин/1,73 м². В большей части работ (71,4% или 10 работ) был установлен независимый характер предикторного значения снижения СКФ от других традиционных факторов риска. Авторы также подвергли анализу общую базу данных всех 85 опубликованных исследований, включавшую 552258 субъектов без учета наличия или отсутствия к началу исследования сердечно-сосудистой патологии или других факторов риска ССБ. Следует подчеркнуть, что из 85 исследований только в 3-х не было найдено связи между снижением СКФ и риском возникновения сердечно-сосудистой патологии. Одним из наиболее важных выводов является тот факт, что риск сердечно-сосудистой смертности и осложнений достоверно возрастает уже при умеренном снижении СКФ вне зависимости от метода ее расчета. При анализе 14 работ значение критического (для сердечно-сосудистого прогноза) уровня снижения СКФ было установлено в 75 мл/мин/1,73 м².

Есть все основания полагать, что независимый характер связи между снижением СКФ и риском ССБ носит глобальный, эпидемиологический характер и свойственен не только популяции США, Европы, Японии, как это было указано выше. Он отмечается и в других регионах мира и в частности в Китае [50], Новой Зеландии [51], Израиле [52]. Использование более надежных методов оценки

СКФ свидетельствует о том, что как только этот показатель начинает снижаться, появляется линейная зависимость между степенью ее падения и сердечно-сосудистой и общей смертностью [53]. Больные со сниженной СКФ имеют больший риск умереть от сердечно-сосудистых осложнений [54,55], чем дожить до развития терминальной почечной недостаточности и перейти на заместительную почечную терапию [56]. Вполне понятно, что данные обстоятельства заставляют более активно осуществлять меры кардио- и ренопротекции. Доказано, что замедление темпов снижения СКФ хотя бы на 10% сопровождается значительным медицинским и экономическим эффектами [57]. Однако любые превентивные мероприятия возможны только тогда, когда имеется единый подход к идентификации патологического процесса и к стратификации больных, в данном случае пациентов со снижением СКФ. Надо сказать, что до 2002 года такого единого подхода не существовало, хотя фактов, свидетельствующих о значении снижения функции почек в увеличении риска ССБ к тому времени было накоплено достаточно. В наиболее ранних работах исследователи ориентировались, как правило, на уровень сывороточного креатинина и очень часто приходили к различным выводам. Достаточно вспомнить крупные эпидемиологические исследования во Фрэммингеме [41] и американское популяционное исследование NHANES-I [42], результаты которых приводились выше.

Ситуация существенным образом изменилась, когда в 2002 году Национальным Почечным Фондом США с целью идентификации и стратификации больных с нарушениями функции почек была предложена классификация ХБП, в основу которой была положена градация степеней снижения расчетной СКФ.

В связи с этим целью настоящей работы было проанализировать взаимоотношения между выраженностью повреждений коронарных артерий и уровнем р-СКФ у мужчин с ИБС без признаков «первичной» почечной патологии с учетом влияния ряда традиционных факторов риска ССБ (артериальная гипертензия, дислипидемия, возраст, табакокурение).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В период с 01.11.2004 г. по 30.05.2006 г. было проведено ретроспективное обследование 300 больных с наличием ИБС подтвержденным коронарной ангиографией. Все пациенты проходили обследование и лечение на базе клиники факультетской хирургии и в кардиологическом отделении

клиники пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ) им. акад. И.П.Павлова.

Следует иметь в виду, что первоначально в разработку вошло несколько больше больных, в том числе 17 женщин и 21 пациент с СД типа 2, однако из-за малочисленности этих групп они были исключены из анализа. В исследование не включали пациентов с наличием первичной почечной патологии, которую отвергали на основании данных рутинного клиничко-лабораторного обследования. В конечном итоге **критериями включения** стали:

1. Наличие ИБС, подтвержденной с помощью коронарной ангиографии (в том числе больные, которые в дальнейшем подвергались оперативным вмешательствам: коронарной баллонной ангиопластике, стентированию или операции аорто-коронарного шунтирования).

2. Мужской пол.

Критериями исключения были:

1. Женский пол.

2. Наличие мочевого синдрома или анамнестических указаний на наличие первичной патологии почек.

3. Наличие сахарного диабета.

4. Возраст старше 80 лет.

5. Пациенты с единственной почкой.

Основная часть информации была получена путем анализа имеющейся медицинской документации (истории болезни и амбулаторные карты, вошедших в исследование пациентов). У части больных дополнительно были определены клиничко-лабораторные показатели, необходимые, главным образом, для адекватной оценки функционального состояния почек.

Основные клинические показатели, которые учитывались при проведении исследования

1. Возраст.

2. Длительность госпитализации, в том числе продолжительность пребывания пациента в стационаре после оперативного вмешательства.

3. Характеристика выполненной операции (число пластик без стента, число пластик со стентом, число наложенных шунтов – в случае проведения операции АКШ).

4. Частота перенесенных инфарктов миокарда и инсультов, по данным анамнеза.

5. Наследственность в отношении патологии сердечно-сосудистой системы.

6. Наличие привычки к табакокурению (курит – 1, не курит – 0, бросил курить – 2).

7. Функциональный класс стенокардии (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества).

8. Класс сердечной недостаточности (по классификации NYHA).

9. Выраженность артериальной гипертензии (уровни АД, полученные при первичном осмотре (АД 1), цифры АД, зарегистрированные при осмотре больного кардиологом (АДК) и анестезиологом (АДА), а также максимально известные величины АД (МаксАД) в анамнезе по медицинской документации. По полученным данным рассчитывали пульсовое давление (АДП), как АДС минус АДД и среднее АД (АДср.), как АДД плюс 1/3(АДС минус АДД) (табл.1).

10. Постоянно получаемая лекарственная терапия.

Клиничко-лабораторные и клиничко-биохимические исследования предполагали определение ряда общепринятых показателей.

Клинический анализ крови: регистрировали уровни гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лимфоцитов в периферической крови, а также СОЭ.

Результаты клиничко-биохимических исследований включали определение концентраций креатинина, мочевины, натрия, калия, общего и ионизированного кальция, общего белка, альбумина, фибриногена, АЛТ, АсАТ, общего билирубина и С-реактивного белка в сыворотке или плазме крови. Оценивались также показатели липидограммы сыворотки крови: концентрации общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) низкой плотности (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП).

Методика оценки функционального состояния почек. Как уже указывалось выше, у всех пациентов регистрировали содержание в сыворотке крови креатинина «автоанализаторным» («кинетическим») методом, основанном на реакции

Таблица 1

Измерения артериального давления

Регистрация АД	Систолическое АД	Диастолическое АД	Пульсовое АД	Среднее АД
При первичном осмотре При осмотре кардиологом При осмотре анестезиологом Максимально известные уровни АД	АДС1 АДСК АДСА МаксАДС	АДД1 АДДК АДДА МаксАДД	АДП1 АДПК АДПА МаксАДП	АДср1 АДсрК АДсрА МаксАДср.

Яффе, и мочевины. Эти параметры определялись при поступлении на госпитализацию, выбирались максимальные их значения за период пребывания больного в стационаре и учитывались их величины при выписке пациента. Все определения клинико-биохимических параметров проводились общепринятыми методами с использованием стандартных лабораторных автоанализаторов (Synchro CX9 ALX, фирмы Beckman, США).

Всем больным проводили расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по краткой формуле MDRD [49].

$$СКФ, \text{ мл/мин/1,73 м}^2 = 186 \times (Scr)^{-1,154} \times (Bz)^{-0,203},$$

где *Scr* – концентрация креатинина в сыворотке крови, выражается в мг/дл (*Scr*, мг/100 мл = *Scr*, мкмоль/л: 88,4), *Bz* – возраст, годы.

Методы выполнения ангиокоронарографии.

Решение о выполнении оперативных вмешательств закреплялось в «Информативном соглашении». Последнее являлось юридическим документом, в котором отражались показания к проведению вмешательства, подтверждалась степень осведомленности пациента о его риске, указывались условия проведения операции, определялось согласие пациента на ее выполнение.

Операция производилась натощак. Накануне больные продолжали прием обычных для них лекарств. За 4–5 дней до планового вмешательства обычно отменялся фенилин, противоаритмические препараты (за исключением β-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов) и сердечные гликозиды. Назначение последних сохранялось только у больных, страдающих тахисистолической формой мерцательной аритмии. Перед вмешательством пациенту предлагалось опорожнить мочевой пузырь и кишечник.

При плановом проведении операции осуществлялась стандартная методика медикаментозной подготовки. За 24–72 часа до операции назначали тиклид (тиклопедин) по 250 мг. два раза в сутки и аспирин 125 мг. в сутки. Экстренная коронарная ангиография, которая выполнялась в любое время суток, не предполагала какой-либо зависимости от приема пищи и лекарственных препаратов. За 30 минут до операции больному вводились нитраты и (или) антагонисты кальциевых каналов, седативные средства.

В большинстве случаев ангиография коронарных артерий осуществлялась в условиях местного обезболивания. Это позволяло сохранять необходимый контакт с больным. Лишь в некоторых ситуациях использовалось общее обезболивание. Ме-

стная анестезия сочеталась с нейролептанальгезией.

При выполнении коронарной ангиографии в большинстве случаев использовалась пункция бедренной артерии. Она осуществлялась по известным принципам Сельдингера. Пункция бедренной артерии производилась под местной анестезией, которая осуществлялась инфильтрацией тканей 30–40 мл 0,5% или 1% раствором новокаина. Место пункции на 2 см. ниже пауперной связки.

После успешного проведения пункции в просвет артерии вводился интрадьюсер, по которому проводился проводниковый катетер. Ангиограммы записывались в проекциях, планируемых для контроля результата оперативного вмешательства. Обычно выбирались проекции, в которых хорошо виден участок сосуда со стенозом, а также отходящие от пораженного сосуда ветви.

В качестве контрастов, как правило, использовались современные иодсодержащие низко- или изоосмолярные неионные рентгеноконтрастные средства: иогексол (омнипак), иопрамид (ультравист), иодиксанол (визипак).

Методика проведения полуколичественной оценки выраженности коронарных повреждений. Согласно мировой практике при оценке результатов ангиокоронарографии мы пользовались номенклатурой сегментов венечных артерий BARI. Исследователи, принимавшие участие в таких испытаниях, как CASS, TIMI и BARI, составили стандартную систему наименований. Их рекомендации согласуются с классификацией E.L. Alderman и M. Stadius (рис. 1) [58].

Непосредственно для выяснения тяжести повреждений коронарного русла мы использовали пять методов полуколичественной оценки выраженности коронарных повреждений, которые в настоящее время широко применяются в практике кардиологии и кардиохирургии. Большинство из них по сути представляли современные модификации хорошо себя зарекомендовавших подходов – D.R. Sullivan и соавт. [59] и G.G. Gensini [60] и позволяли оценить степень вовлечения коронарных сосудов в атерогенез.

Метод K1 – оценка состояния сосудов («vessels score»). Учитывали степень поражения проксимальных частей наиболее крупных артерий (ПКА, ОВ, ПМЖВ). Стеноз более 70% оценивали в 1 балл. При этом стеноз главного ствола ЛКА оценивался в 1 балл при степени стеноза более 50%. Суммарная оценка – от 0 до 3 баллов [59–61].

Метод K2 – оценка состояния сосудов («vessels score»). Учитывали степень поражения

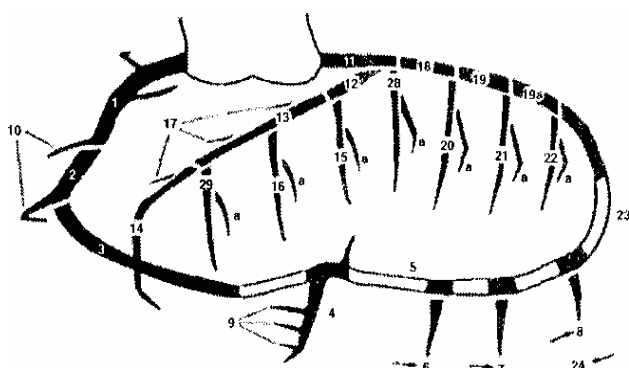


Рис. 1. Сегменты венечных артерий в соответствии с номенклатурой BARI [Фернадо Мендес Сант'Анна, 2005]. 1 – Проксимальный сегмент ствола правой венечной артерии, 2 – средний сегмент ствола правой венечной артерии, 3 – дистальный сегмент ствола правой венечной артерии, 4 – задний сегмент нисходящей артерии, 5 – задний предсердно-желудочковый сегмент, 6 – первый правый заднелатеральный сегмент, 7 – второй правый заднелатеральный сегмент, 8 – третий заднелатеральный сегмент, 9 – задний сегмент ветвей перегородки, 10 – острые краевые сегменты, 11 – сегмент левой главной венечной артерии, 12 – проксимальный сегмент ПМЖ артерии, 13 – средний сегмент ПМЖ артерии, 14 – дистальный сегмент ПМЖ артерий, 15 – сегмент диагональной ветви, 15а – латеральный сегмент первой диагональной ветви, 16 – сегмент второй диагональной ветви, 16а – латеральный сегмент второй диагональной ветви, 17 – ПМЖ-сегмент ветвей перегородки, 18 – проксимальный сегмент огибающей артерии, 19 – средний сегмент огибающей артерии, 19а – дистальный сегмент огибающей артерии, 20 – первый тупоугольный сегмент краевой ветви, 20а – латеральный первый тупоугольный сегмент краевой ветви, 22 – третий тупоугольный сегмент краевой ветви, 22а – латеральный второй тупоугольный сегмент краевой ветви, 23 – сегмент – продолжение огибающей артерии в ПЖ борозде, 24 – сегмент первой заднелатеральной ветви, 25 – сегмент второй левой заднелатеральной ветви, 26 – третий заднелатеральный сегмент нисходящей артерий, 27 – левый заднелатеральный сегмент нисходящей артерии, 28 – сегмент промежуточной ветви, 28а – латеральный сегмент промежуточной ветви, 29 – сегмент третьей диагональной артерии, 29а – латеральный сегмент третьей диагональной ветви. ПМЖ – передний межжелудочковый; ПЖ – предсердно-желудочковый.

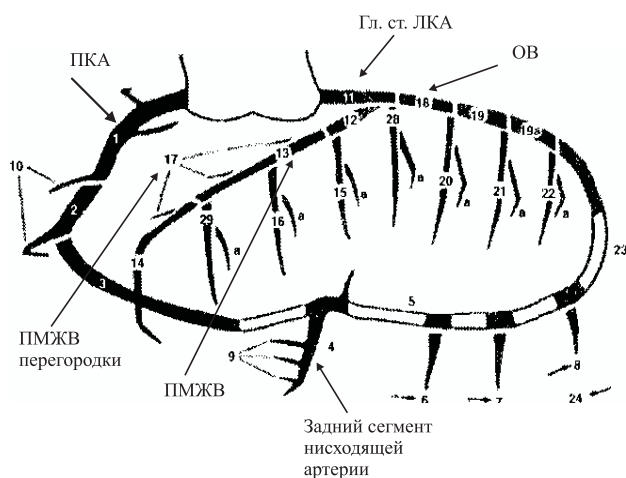


Рис. 2. Основные бассейны коронарного русла. ПКА – правая коронарная артерия, Гл. ст. ЛКА – главный ствол левой коронарной артерии, ОВ – огибающая ветвь, ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь, ДВ – диагональная ветвь, КВ – краевая ветвь.

максимально пораженного сегмента наиболее крупных артерий (ПКА, ОВ, ПМЖВ, ЛКА). Стеноз более 50% оценивали в 1 балл. Суммарная оценка от 0 до 3 баллов [62].

Метод К3 – суммировали степени максимального стеноза (в %) проксимального сегмента наиболее крупных артерий (ПКА, ПМЖВ, ОВ, ЛКА) Суммарная оценка от 0 до 400%.

Метод К4 – оценка распространенности коронарного атеросклероза («extent score»). При использовании метода К4 [59], как и способа К5 [60,61], выделялось 8 основных бассейнов коронарного русла (рис. 2).

По методу К4 повреждению каждого сегмента приписывается от 5 до 20 баллов: 1 – левая главная венечная артерия – 5 баллов, 2 – левая нисходящая артерия – 20 баллов, 3 – главная диагональная ветвь – 10 баллов, 4 – первая межжелудочковая прободающая ветвь – 5 баллов, 5 – проксимальный сегмент огибающей артерии при стенозе меньше 50% – 10 баллов, при стенозе больше 50% – 20 баллов, 6 – проксимальный сегмент краевой ветви при стенозе меньше 50% – 10 баллов, при стенозе больше 50% – 20 баллов, 7 – сегмент правой коронарной артерии – 20 баллов, 8 – задний сегмент нисходящей артерии – 10 баллов. Таким образом, максимальная суммарная степень повреждения может составить 100 баллов.

Метод К5 – оценка выраженности стеноза сосудов («stenosis score»). Оценивали тяжесть повреждения 8 основных бассейнов коронарного русла по специальной шкале (тех же самых, что и при использовании метода К4 – см. рис. 2). Суммарная оценка от 0 до 32 баллов. Степень тяжести стеноза делилась на 4 категории и оценивалась в баллах: 1 балл – при стенозе от 1% до 49%, 2 балла при стенозе от 50% до 74%, 3 балла при стенозе от 75% до 99%, 4 балла при стенозе 100%, т.е. при полной окклюзии. Суммировались баллы каждого из восьми сегментов и максимально теоретически эта сумма не должна превышать 32 [60,61] (см. рис.2).

Клинико-лабораторная характеристика обследованных больных. Следует иметь в виду, что не все больные, включенные в настоящую работу, проходили весь комплекс обследований. Например, показатели липидограммы были изучены у 130 пациентов, ЭхоКГ – у 191 больного, не у всех испытуемых был известен уровень креатинина в сыворотке крови до проведения ангиокардиографии или оперативного вмешательства на венечных артериях и т.д. Кроме того, в ряде случаев мы не располагали результатами коронароангиографии, пригодными для полуколичественной обработки, что позволило ее провести только у 253 человек.

Таблица 2

Клиническая характеристика основной группы обследованных контингентов

Характеристики	Число наблюдений
Мужчины	300
Описания КГ, доступные для полук количественного анализа	253
*Пациенты с коронароангиопластикой и стентированием	38
*Пациенты с коронароангиопластикой без стентирования	52
*Пациенты с АКШ	109
Возраст, годы ($X \pm m$; min-max)	54,3 $\pm$ 0,55; 30-75
Длительность госпитализации, суток ($X \pm m$; min-max)	34,6 $\pm$ 1,40; 6-152

Примечание. *Остальным больным была выполнена коронароангиография, но от оперативного вмешательства было решено отказаться или оно было отложено по тем или иным причинам.

Поэтому основные сведения о числе пациентов, обследованных с помощью того или иного метода, приведены в табл. 2–5. Кроме того, при описании результатов исследования в случае необходимости ниже будет указываться число наблюдений, на основании изучения которых получены соответствующие конкретные данные.

Из числа обследованных больных отягощенную наследственность по ИБС (наличие данного заболевания у ближайших, кровных родственников) имели 39,7% пациентов. Кроме того, у 190 из 300 обследуемых (63,3%) к моменту включения в исследование был перенесен один или более инфарктов миокарда (ОИМ). У 19 (6,3%) больных в анамнезе имели место эпизоды острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) или транзиторной ишемической атаки. Из 158 обследованных мужчин, у которых удалось получить сведения о курении: никогда не курили – 78 человек (26%), бросили курить – 52 пациентов (17,3%), продолжали курить – 28 испытуемых (0,8%).

Таблица 3

Значения величин АД в основной группе обследованных больных

Показатели АД	Число наблюдений	Среднее значение ($X \pm m$)	Максимум	Минимум
АДС1, мм рт.ст.	298	136,7 $\pm$ 1,1	220	90
АДД1, мм рт.ст.	298	83,8 $\pm$ 0,6	140	60
АДП1, мм рт.ст.	298	52,2 $\pm$ 0,8	100	20
АДСК, мм рт.ст.	299	133,4 $\pm$ 1,1	180	100
АДДК, мм рт.ст.	299	83,1 $\pm$ 0,6	110	60
АДПК, мм рт.ст.	299	50,4 $\pm$ 0,8	85	20
АДСА, мм рт.ст.	295	135,7 $\pm$ 0,54	210	105
АДДА, мм рт.ст.	295	83,2 $\pm$ 0,5	120	60
АДПА, мм рт.ст.	295	52,4 $\pm$ 0,7	110	20
МаксАДС, мм рт.ст.	224	171,7 $\pm$ 2,2	280	110
МаксАДД, мм рт.ст.	274	98,8 $\pm$ 0,9	160	70
МаксАДП, мм рт.ст.	274	71,6 $\pm$ 1,6	160	20
АДСр1, мм рт.ст.	298	101,6 $\pm$ 1,1	167	70
АДСрА, мм рт.ст.	295	100,0 $\pm$ 0,8	126	76
АДСрК, мм рт.ст.	299	100,9 $\pm$ 1,1	150	77

Примечание. Не у всех пациентов были известны максимальные значения АД в анамнезе.

Таблица 4

Показатели липидограммы сыворотки крови в основной группе обследованных больных

Показатели	Число наблюдений	Среднее значение ($X \pm m$)	Минимум	Максимум
ОХ, ммоль/л	240	5,6 $\pm$ 0,08	1,0	10,5
ЛПВП, ммоль/л	127	1,1 $\pm$ 0,04	0,58	5,7
ЛПОНП, ммоль/л	123	1,0 $\pm$ 0,05	0,35	3,7
ЛПНП, ммоль/л	123	3,4 $\pm$ 0,10	0,66	7,5
ТГ, ммоль/л	145	2,0 $\pm$ 0,09	0,55	6,37

Клинико-лабораторная характеристика функционального состояния почек у основной группы обследованных больных

Показатели	Число наблюдений	Среднее значение ($X \pm m$)	Минимум	Максимум
Креатинин сыворотки крови, ммоль/л	281	0,09 $\pm$ 0,001	0,05	0,16
Мочевина сыворотки крови, ммоль/л	242	5,9 $\pm$ 0,11	2,1	14,6
СКФ _{MDRD} , мл/мин	263	80,3 $\pm$ 0,9	39,8	155,5

На момент включения в исследование (n=282) у 10 больных отмечался I ФК стенокардии, у 54 пациентов – II ФК, у 180 человек наблюдался III ФК стенокардии и, наконец, у 38 испытуемых выявлялся IV ФК стенокардии (по классификации Канадского сердечно-сосудистого общества). Степень выраженности сердечной недостаточности в общей группе обследованных мужчин (по классификации NYHA) составила: I ФК – 46 больных, II ФК – 100 пациентов, 3 ФК – 12 человек, а у остальных испытуемых не отмечалось наличия сердечной недостаточности.

Сведения об уровне АД в основной группе исследованных больных представлены в табл. 3.

В табл. 4 приведены данные, характеризующие состояние метаболизма липидов в основной группе пациентов.

Клинико-лабораторная характеристика функционального состояния почек у пациентов с ИБС при первичном обследовании представлена в табл. 5.

Статистичес-

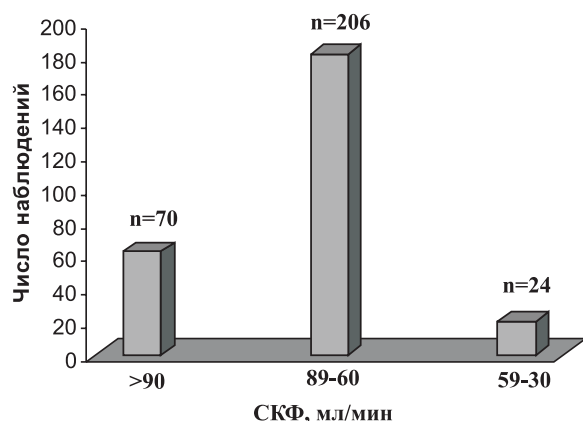


Рис. 3. Число наблюдений пациентов с различными уровнями исходной СКФ.

кую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики. Применяли t-критерий Стьюдента для независимых и зависимых выборок. Наличие связи между признаками подтверждалось путем оценки линейного коэффициента корреляции Пирсона и непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Использовались также методы однофакторного дисперсионного и множественного линейного регрессионного анализов (процедура пошагового исключения). Результаты исследования представлялись в виде среднего арифметического ($\bar{X}$) $\pm$ ошибка средней (m , SE), $\pm$ стандартное отклонение (SD) или $\pm$ доверительный интервал. Критический уровень нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,05. Все расчеты проводились на персональной ЭВМ с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходный уровень функционального состояния почек у пациентов с ИБС. Первичный анализ основной группы обследуемых контингентов с ИБС показал, что исходный уровень СКФ при поступлении в клинику превышал 90 мл/мин только у 70 пациентов, это составило 23,6% от общего числа обследуемых больных. Тогда как у большинства пациентов, т.е. у 206 больных (68,8%), СКФ составила 89–60 мл/мин, а у 23 человек (7,6%) была даже ниже 60 мл/мин, что согласно классификации ХБП формально может соответствовать 2-й и 3-й стадиям ХБП (рис. 3). Следует напомнить, что критериями включения пациентов в исследование, были только больные с ИБС без первичной патологии почек.

Взаимосвязи между тяжестью повреждений коронарных артерий и уровнем СКФ. Про-

Таблица 6

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между исходным уровнем СКФ (MDRD) и полуколичественными оценками тяжести повреждений коронарных артерий (K1-K5)

Показатели	r_s	t	p
K1 - СКФ	-0,031	-0,460	0,646
K2 - СКФ	-0,180	-2,761	0,006
K3 - СКФ	-0,182	-2,785	0,006
K4 - СКФ	-0,264	-4,108	0,0005
K5 - СКФ	-0,235	-3,641	0,0003

ведение даже простого варианта корреляционного анализа – коэффициента ранговой корреляции Спирмена показало, что тяжесть повреждений венечных артерий определенная большинством методов была обратно связана с исходным уровнем СКФ, т. е. величина клубочковой фильтрации отчетливо

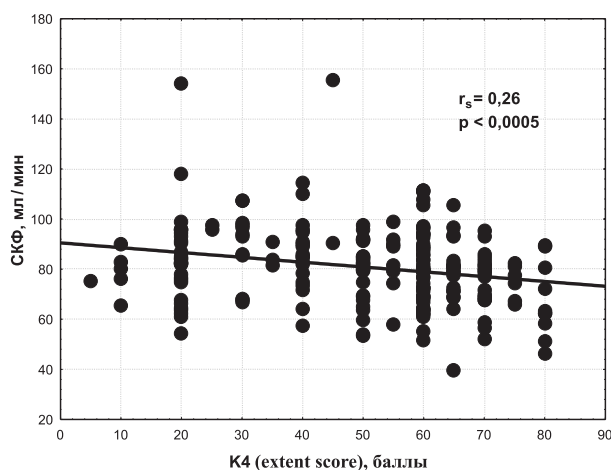


Рис. 4. Взаимосвязи между исходным уровнем СКФ (MDRD1, мл/мин) и полуколичественной оценкой тяжести повреждения коронарных артерий (K4 - баллы) по методу D.R. Sullivan [1990].

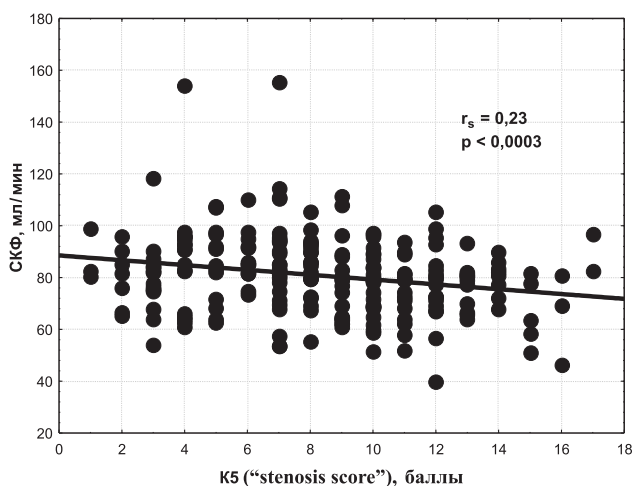


Рис. 5. Взаимосвязь между исходным уровнем СКФ (MDRD1, мл/мин) и полуколичественной оценкой тяжести повреждения коронарных артерий методом K5 ("stenosis score").

Таблица 7

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между функциональным классом стенокардии и полуколичественными оценками тяжести повреждений коронарных артерий (K1-K5)

Показатели	r_s	t	p
K1 (vessels score) - класс стенокардии	0,189	3,031	0,003
K2 (vessels score) - класс стенокардии	0,308	5,117	0,000001
K3 (stenosis score) - класс стенокардии	0,351	5,913	0,000
K4 (extent score) - класс стенокардии	0,266	4,349	0,00002
K5 (stenosis score) - класс стенокардии	0,312	5,185	0,000

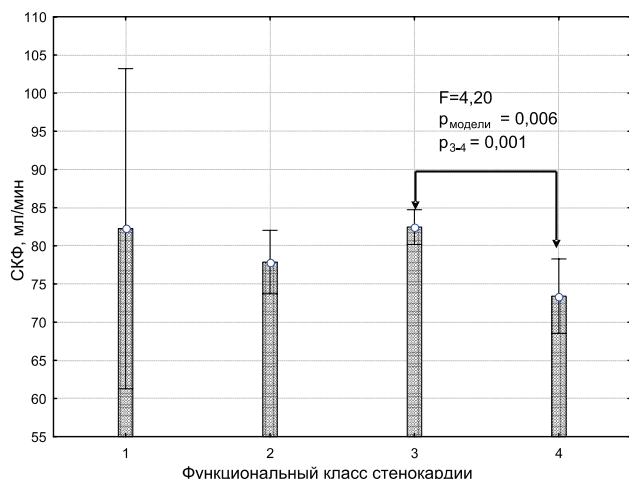


Рис. 6. Взаимосвязи между функциональным классом стенокардии и величиной СКФ.

Таблица 8

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между уровнями СКФ и величинами артериального давления

Показатели	r_s	t	p
СКФ – МаксАДС	-0,221	-3,276	0,001
СКФ – МаксАДД	-0,189	-2,778	0,006
СКФ – МаксАДП	-0,204	-3,019	0,003
СКФ – АДс1	-0,259	-4,341	0,00002
СКФ – АДд1	-0,236	-3,916	0,0001
СКФ – АДп1	-0,195	-3,210	0,001
СКФ – АДсА	-0,199	-3,256	0,001
СКФ – АДдА	-0,107	-1,718	0,087
СКФ – АДпА	-0,158	-2,566	0,011
СКФ – АДсК	-0,175	-2,878	0,004
СКФ – АДдК	-0,165	-2,699	0,007
СКФ – АДпК	-0,134	-2,187	0,029

снижалось по мере нарастания тяжести коронарного атеросклероза (табл. 6).

Взаимоотношения между величиной СКФ и тяжестью повреждения коронарных артерий оцененных по методу K4 («extent score»). продемонстрированы на рис. 4.

Аналогичные взаимосвязи выявлены при оценке повреждения коронарного русла по методу K5 («stenosis score» – рис.5).

Не удивительно, что между степенью выраженности и распространенности коронарного атеросклероза (K1-K5) и функциональным классом стенокардии в наших исследованиях была установлена достоверная, прямая связь (табл. 7).

Учитывая наличие этой взаимосвязи, мы также попытались проанализировать взаимоотношения между функциональным классом стенокардии и значениями СКФ. Применение однофакторного дисперсионного анализа в данном случае показало, что в целом наблюдается влияние функционального класса стенокардии на СКФ (рис. 6). Более детальный статистический анализ, выполненный с помощью LSD-теста показал, что наиболее достоверные различия в уровнях СКФ отмечаются между пациентами с III и IV функциональными классами стенокардии.

Артериальная гипертензия как фактор развития коронарного атеросклероза и повреждения почек у пациентов с ИБС. Хорошо известно, что артериальная гипертензия является важным фактором риска повреждения, как коронарных артерий, так и почек. Действительно, согласно нашим данным, выявлено большое число обратных корреляций между различными оценками АД (систолического, диастолического и пульсового) и величиной СКФ (табл. 8, рис. 7).

При расчете среднего давления и проведении корреляционного анализа с СКФ выявлены также

Таблица 9

Взаимосвязи между уровнями среднего артериального давления и скоростью клубочковой фильтрации

СКФ – МаксАДср	-0,192	-2,97	0,003
СКФ – АДср1	-0,269	-4,69	0,000
СКФ – АДсрА	-0,204	-3,47	0,000
СКФ – АДсрК	-0,185	-3,17	0,001

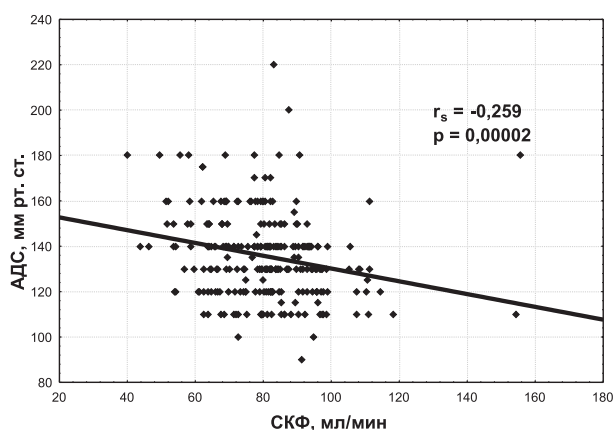


Рис. 7. Взаимосвязь между СКФ и уровнем систолического артериального давления при поступлении.

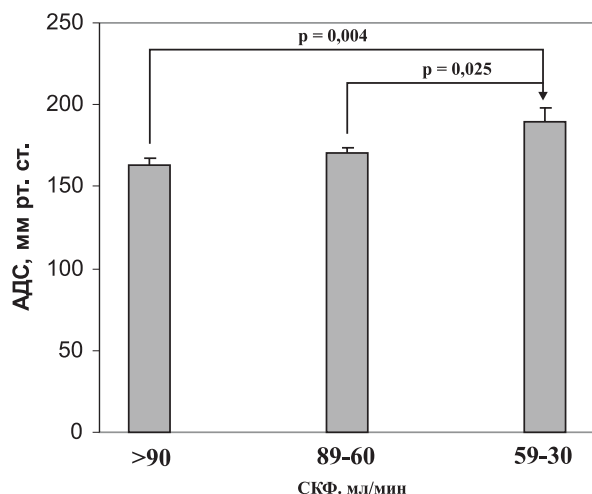


Рис. 8. Величина систолического артериального давления при поступлении в зависимости от уровня СКФ.

Таблица 10

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена между полуколичественными оценками тяжести повреждения коронарных артерий и величинами артериального давления

Показатели	r_s	t	p
K2 - АДс1	0,211	3,301	0,001
K3 - АДд1	0,179	2,789	0,006
K4 - АДп1	0,166	2,575	0,0101
K4 - АДс1	0,212	3,313	0,002
K4 - АДсК	0,132	2,030	0,044
K5 - АДс1	0,151	2,339	0,020
K5 - АДп1	0,200	3,120	0,002
K5 - АДсА	0,146	2,236	0,026
K5 - АДдА	0,130	1,988	0,048
K5 - АДсК	0,144	2,221	0,027

достоверные обратные взаимосвязи между ними (табл. 9).

При этом, например, наиболее высокие цифры систолического АД в момент первичного осмотра отмечались у пациентов с величиной СКФ от 59 до 30 мл/мин (рис. 9).

Согласно полученным данным выявлено большое количество достоверных прямых корреляций между степенью выраженности и распространенности коронарного атеросклероза и значениями АД (табл. 10).

Коэффициенты корреляции Пирсона между тяжестью повреждения коронарных артерий и показателями липидограммы

Тяжесть повреждения коронарных артерий	ОХС	ХС ЛПВП	ХС ЛПОНП	ХС ЛПНП	ТГ	Коэффициент атерогенности
K1	-0,07	-0,10	0,00	-0,03	-0,06	0,03
K2	0,07	-0,21	-0,02	0,12	0,02	0,22
K3	-0,03	-0,18	-0,07	0,04	-0,08	0,13
K4	-0,02	-0,07	-0,04	0,02	-0,07	0,07
K5	-0,03	-0,20	-0,04	0,02	-0,10	0,16

Примечание. Достоверные корреляции ($p < 0,05$) выделены жирным шрифтом.

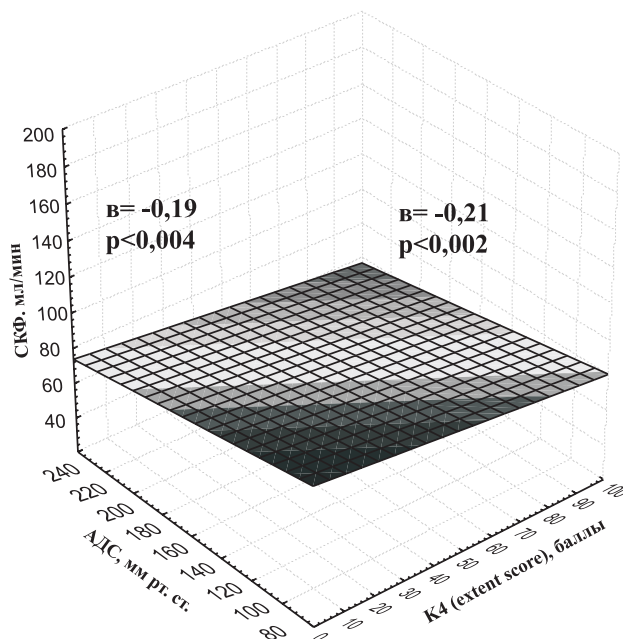


Рис.9. Влияние степени повреждения коронарных артерий и артериальной гипертензии на величину СКФ (результаты множественной пошаговой линейной регрессии; $F=11,2$; $P_{\text{модели}}=0,00023$).

Выполнение множественного пошагового регрессионного анализа с включением оценок тяжести коронарного атеросклероза и показателей АД дало основание полагать, что степень выраженности атеросклеротического процесса в коронарном русле и уровень систолического АД, действительно, независимо негативно связаны с величиной СКФ. Во всяком случае, оказалось, что величина СКФ находится в обратной зависимости от значения оценки тяжести повреждения коронарного кровообращения (K4 – «extent score») и величины систолического АД, зафиксированного у пациента при поступлении в стационар (рис. 9).

Дислипидемия как фактор риска снижения скорости клубочковой фильтрации и повреждения коронарных артерий. Важным фактором, который участвует как в прогрессировании ХБП, так и коронарного атеросклероза, являются нарушения обмена липидов. В связи с этим мы попытались проследить взаимоотношения между показателями липидограммы

сыворотки крови, показателями состояния функции почек и полуколичественными оценками поражения коронарных артерий. Тем не менее, на нашем материале только концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке

Таблица 11

сыворотки крови, показателями состояния функции почек и полуколичественными оценками поражения коронарных артерий. Тем не менее, на нашем материале только концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке

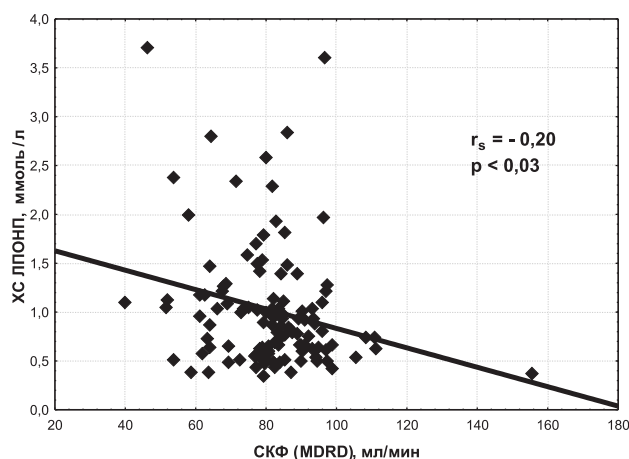


Рис. 10. Взаимосвязь между концентрацией холестерина липопротеидов очень низкой плотности и исходным уровнем СКФ.

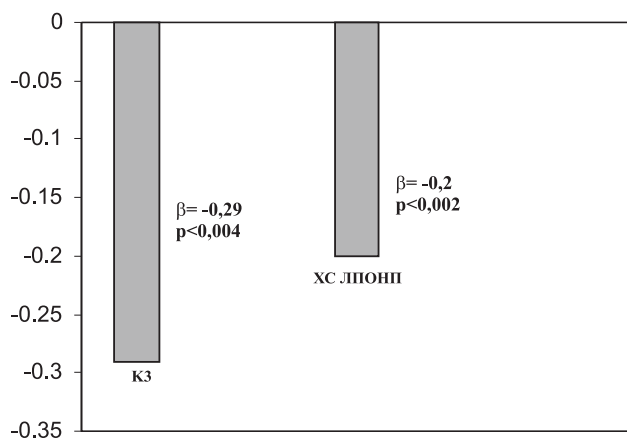


Рис. 11. Влияние концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности в сыворотке крови и тяжести поражения коронарных артерий на величину СКФ (результаты множественной пошаговой линейной регрессии; $F=6,62$; $P_{\text{модели}} = 0,002$).

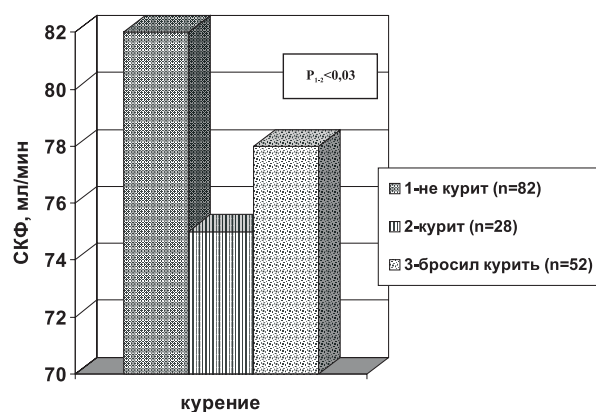


Рис. 12. Влияние курения на величину СКФ.

крови достоверно обратно коррелировала с некоторыми полуколичественными оценками выраженности коронарного атеросклероза (табл. 11).

Согласно нашим данным, оказалось, что у изученных больных только уровень ХС ЛПОНП достоверно обратно связан с величиной СКФ (рис. 10).

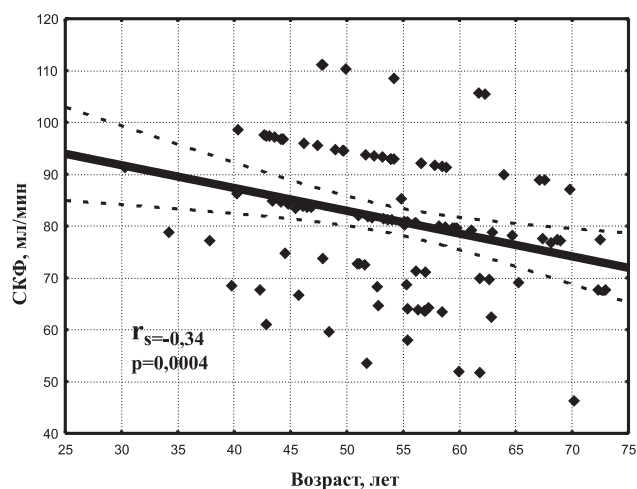


Рис. 13. Взаимосвязь между возрастом и исходной величиной скорости клубочковой фильтрации у пациентов – мужчин с ишемической болезнью сердца.

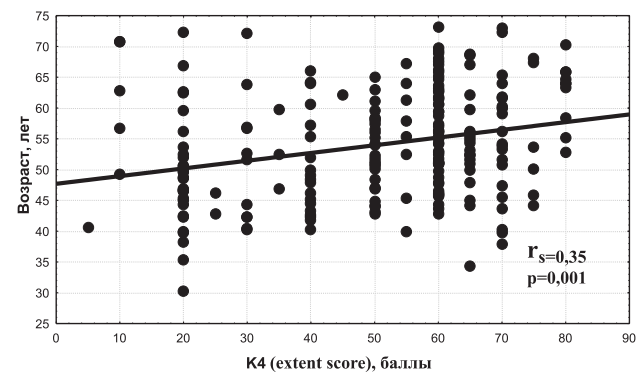


Рис. 14. Взаимосвязи между возрастом и полуколичественной оценкой тяжести повреждения коронарных артерий (к4 – баллы) по методу D.R.Sullivan et al., 1990 г.

Тем не менее, проведение множественного пошагового регрессионного анализа показало, что на величину СКФ негативное независимое влияние может оказать не только уровень ХС ЛПОНП в сыворотке крови, но и величина одной из оценок тяжести повреждения коронарных артерий (рис. 11). Полученные данные позволяют полагать, что у пациентов с ИБС между повреждениями коронарного русла и почек существуют глубинные связи, которые не определяются наличием только факторов риска развития и прогрессирования ИБС и ХБП. Не исключено, что одним из механизмов сопрягающих повреждения коронарных артерий и почек у пациентов с ИБС может быть наличие генерализированной эндотелиальной дисфункции. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дополнительные исследования.

Табакокурение как фактор риска почечной дисфункции у пациентов с ИБС. Оценивая значимость различных факторов риска прогрессирования повреждения почек, у пациентов с ИБС, мы также смогли подтвердить, что табакокурение может иметь определенное значение в развитии почечной дисфункции. Во всяком случае величина

Таблица 12

**Коэффициенты ранговой корреляции
Спирмена между возрастом и некоторыми
полуколичественными оценками тяжести
повреждений коронарных артерий**

Показатели	r_s	t	p
K2 - Возраст	0,158	2,371	0,019
K3 - Возраст	0,182	2,733	0,007
K4 - Возраст	0,269	4,125	0,00005
K5 - Возраст	0,228	3,455	0,0007

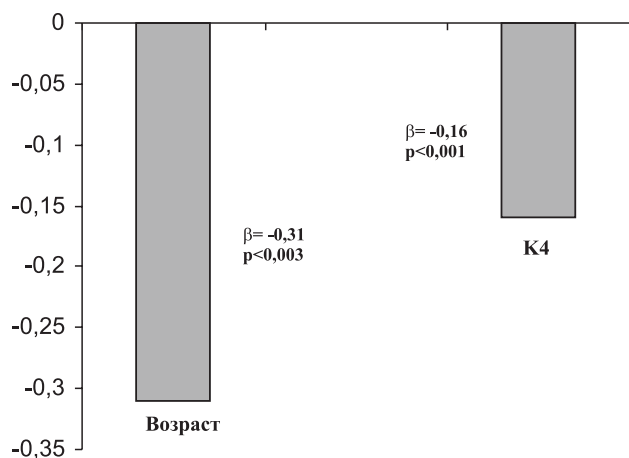


Рис. 15. Влияние степени повреждения коронарных артерий и возраста на величину СКФ (результаты множественной пошаговой линейной регрессии; $F=20,4$; $R_{\text{модели}} = 0,0001$).

СКФ у курящих больных оказалась достоверно ниже, чем у никогда не куривших (рис.12). Интересно, однако, что на нашем материале мы не смогли доказать наличия достоверной связи между пристрастием пациента к табакокурению и тяжестью повреждений коронарных артерий (K1-K5; r от -0,01 до +0,03; $p > 0,1$ во всех случаях).

Возраст, как фактор риска развития почечной дисфункции при ИБС. Усугубление тяжести коронарных и почечных повреждений с возрастом общеизвестно. На основе нашего материала мы выявили четкую взаимосвязь между возрастом и уровнем СКФ у пациентов с ИБС (рис. 13).

Также обнаружены прямые корреляции между оценками тяжести повреждения коронарных артерий и возрастом (табл. 12, рис.14).

Выполнение множественного пошагового регрессионного анализа показало, что и возраст и тяжесть повреждения коронарных артерий независимо негативно влияют на величину СКФ (рис. 15).

ОБСУЖДЕНИЕ

Приступая к обсуждению полученных результатов, подчеркнем, что целью нашей работы являлось уточнение взаимоотношения между степе-

нью выраженности коронарного атеросклероза и тяжестью почечной дисфункции с учетом влияния традиционных факторов риска развития и прогрессирования, как ишемической болезни сердца, так и хронической дисфункции почек. Для этого мы включили в нашу разработку пациентов-мужчин с ИБС ($n=300$) без первичной патологии почек, которым выполнялась диагностическая ангиография коронарных сосудов и полуколичественными методами оценивалась степень атеросклеротических повреждений коронарных артерий [59-62].

Оценка функционального состояния почек базировалась на концентрации сывороточного креатинина с использованием расчетного способа определения СКФ и критериев ХБП, предложенных Национальным Почечным Фондом США [25].

Для расчета СКФ применялась краткая формула MDRD [49], хорошо зарекомендовавшая себя на практике.

Первичный анализ обследованного контингента пациентов с ИБС показал, что исходный уровень СКФ выше 90 мл/мин, который с учетом критериев ХБП NKF можно принять за норму, отмечался только у 62 человек (23,6%), тогда как у большинства обследованных – 181 пациент (68,8%) СКФ составила от 89-60 мл/мин, а у 20 больных (7,6%) была даже ниже 60 мл/мин, что согласно классификации ХБП формально может соответствовать 2-й и 3-й стадиям ХБП (см. рис. 3).

Таким образом, даже простой способ оценки функционального состояния почек у больных ИБС с помощью расчетной формулы СКФ позволил выявить высокую частоту формирования ренальной дисфункции (до 76,4%) у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий. Так как, основной задачей настоящего исследования было выявление связи между степенью атеросклеротического поражения венечных артерий и дисфункцией почек, естественно, что первым объяснением причины подобных взаимоотношений могло стать предположение о параллелизме процессов атерогенеза коронарных и почечных артерий. Ориентируясь на данные мировой литературы, можно было бы заранее отвергнуть данное предположение, однако в ходе нашей работы мы предприняли целый ряд мер с целью предупредить подобный, слишком простой способ объяснения изучаемой взаимосвязи. С этой целью, в ходе отбора больных целенаправленно учитывались клинические критерии вазоренального атеросклероза, а также использовалась ангиография почечных сосудов в сомнительных случаях.

В дополнении к этому следует заметить, что даже при обнаружении минимально гемодинамически значимого стеноза почечных артерий у 18

из 300 обследованных больных, выявить взаимосвязь между степенью выраженности атеросклеротического поражения почечных артерий и ренальной дисфункцией практически не удалось. По-видимому, причину взаимосвязи атеросклероза коронарных артерий с почечной дисфункцией следует искать в пределах более широких взаимоотношений между ИБС и ХБП. Это означает, что в оценке степени снижения СКФ в качестве независимого фактора риска коронарного атеросклероза следует исходить не столько из представлений о роли падения выделительной функции почек, сколько из оценки неэскреторных функций почек (метаболической, гормональной и др.), индикатором которых во многом служит степень снижения СКФ.

Для выяснения тяжести повреждений коронарного русла было использовано 5 методов полуколичественной оценки выраженности коронарных повреждений, которые в настоящее время широко применяются в практике кардиологии и кардиохирургии. Такую оценку, как уже отмечалось выше, проводили на основе результатов диагностической ангиокоронарографии.

Проведение даже простого варианта корреляционного анализа – коэффициента ранговой корреляции Спирмена, показало, что тяжесть повреждений венечных артерий определенной большинством методов была обратно связана с исходным уровнем СКФ, т.е. величина клубочковой фильтрации отчетливо снижалась по мере нарастания тяжести коронарного атеросклероза (см. табл. 6, рис. 4 и 5).

Учитывая наличие взаимосвязи между полуколичественными оценками тяжестью повреждения коронарных артерий и величиной СКФ, были также проанализированы взаимоотношения между функциональным классом стенокардии и значениями СКФ. Применение однофакторного дисперсионного анализа в данном случае показало, что в целом наблюдается влияние функционального класса стенокардии на СКФ. Более детальный анализ, выполненный с помощью LSD-теста показал, что наиболее достоверные различия в уровнях СКФ отмечаются между пациентами с III и IV функциональными классами стенокардии (см. рис. 6). Не удивительно, что анализ взаимосвязей между полуколичественными оценками выраженности коронарного атеросклероза (по данным ангиографии) и функциональным классом стенокардии выявил вполне ожидаемые достоверные прямые зависимости.

Таким образом, результаты данного фрагмента работы убедительно свидетельствуют о том, что между тяжестью повреждений венечных со-

судов у пациентов с ИБС и уровнем СКФ, действительно, имеется отчетливая обратная связь, которую необходимо учитывать в практике кардиологии, нефрологии и, по-видимому, кардиохирургии.

Важно иметь в виду, что сегодня уже не вызывает удивления общность факторов риска развития и прогрессирования хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. В связи с этим многие лечебные стратегии оказываются одинаково полезными как для исходно кардиологического, так и для нефрологического больного. [26, 27, 63–65].

Роль артериальной гипертензии, как одного из важнейших факторов риска развития и механизма прогрессирования ХБП, в настоящее время бесспорна. Однако традиционно было принято считать, что только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза, азотемии и смерти больных от почечной недостаточности [66]. Тем не менее, в последние годы внимание привлекло состояние функции почек у больных с мягкими формами эссенциальной гипертензии на фоне адекватной гипотензивной терапии [67,68].

В нашей работе при анализе полученных данных определенную проблему составила оценка выраженности гипертензии. Дело в том, что далеко не у всех больных уровни АД регистрировались достаточно регулярно. Поэтому в разработку мы взяли цифры АД, полученные при первичном осмотре (при поступлении больного в клинику), цифры АД зарегистрированные при осмотрах больного кардиологом и анестезиологом, а также максимально известные величины АД в анамнезе.

Действительно, согласно нашим данным выявлено большое число обратных корреляций между различными оценками систолического, диастолического и пульсового АД и величиной СКФ (см. табл. 8). Аналогичные корреляции наблюдались и при расчете среднего артериального давления (см. табл. 9). При этом, например, особенно высокие цифры систолического АД в момент первичного осмотра отмечались у пациентов с величиной СКФ от 59 до 30 мл/мин (см. рис. 8).

Между тем мы попытались проанализировать: насколько взаимосвязаны величины АД, степень повреждения коронарных артерий и уровень СКФ.

Согласно нашим данным выявлено большое количество достоверных прямых корреляций между выраженностью коронарного атеросклероза и величинами АД, т.е. чем выше уровни АД, тем больше степень поражения коронарных артерий (см. табл. 10).

Выполнение множественного пошагового регрессионного анализа с включением оценок тяжес-

ти коронарного атеросклероза и показателей АД дало основание полагать, что и степень распространенности атеросклеротического процесса в коронарном русле и уровень систолического давления при поступлении независимо негативно связаны с величиной СКФ. Во всяком случае, оказалось, что величина СКФ находится в обратной зависимости от значения оценки тяжести повреждения коронарного кровообращения (K_4 – «extent score») и величины систолического АД, зафиксированного у пациента при поступлении в стационар (см. рис. 9). Этот фрагмент нашей работы подтверждает, что у пациентов с ИБС артериальная гипертензия является независимым фактором риска атеросклеротического повреждения, как коронарных артерий, так и почечной дисфункции.

Следующим важным фактором риска прогрессии как ХБП, так и коронарного атеросклероза является дислипидемия. Как уже известно, гиперлипидемия ухудшает прогноз любого почечного заболевания. Кроме того, гиполипидемическая терапия (преимущественно статины) способствует сохранению функции почек [69]. Однако лишь в последнее время внимание исследователей было обращено на изучение связи между дислипидемией и функциональным состоянием почек у лиц без первичной органной патологии. По результатам эпидемиологических исследований было отмечено, что гиперхолестеринемия [70], гипертриглицеридемия [71] и низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности [72] являются независимыми предикторами снижения функции почек в общей популяции условно здорового населения. На нашем материале мы попытались уточнить: насколько взаимосвязаны показатели липидограммы сыворотки крови, степень поражения коронарных артерий и СКФ у больных с ИБС. Оказалось, что у наших пациентов с ИБС, только концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови достоверно обратно коррелировала с некоторыми полуколичественными оценками выраженности коронарного атеросклероза. Кроме того, величина коэффициента атерогенности была значимо прямо связана с одной из оценок тяжести повреждения венечных сосудов (см. табл. 11). Напротив, у изученных нами больных только уровень ХС ЛПОНП был достоверно обратно связан с величиной СКФ (см. рис. 10). Полученные данные подтверждают факт усугубления расстройств метаболизма липидов по мере ухудшения функционального состояния почек и по мере нарастания выраженности коронарного атеросклероза. Однако на основе этих результатов нельзя дать ответ на вопрос о том, какие измене-

ния (функции почек или обмена липидов) являются первичными. Можно предполагать, что большая выраженность дислипидемии при атеросклерозе приводит к повреждениям почечной ткани и снижению функции почек. С другой стороны, возможно, что снижение СКФ, вызванное какими-либо другими причинами у пациентов с ИБС усиливает тяжесть метаболических проявлений атеросклероза.

Тем не менее, проведение множественного пошагового регрессионного анализа показано, что на величину СКФ негативное независимое влияние может оказать не только уровень ХС ЛПОНП в сыворотке крови, но и величина одной из оценок тяжести повреждения коронарных артерий (K_3 , см. рис. 11). Полученные данные позволяют полагать, что у пациентов с ИБС между повреждениями коронарного русла и почек существуют глубинные связи, которые не определяются наличием только факторов риска развития и прогрессирования ИБС и ХБП. Не исключено, что одним из механизмов, сопрягающих атеросклеротическое повреждение коронарных артерий и почек у пациентов с ИБС, может быть наличие генерализированной эндотелиальной дисфункции [63]. Однако для подтверждения этого предположения необходимы дополнительные исследования.

Табакокурение, являющееся классическим фактором риска сердечно-сосудистой патологии в общей популяции населения, также связано с большей распространенностью ХБП. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что курение – это дозозависимый фактор риска снижения СКФ и появления микроальбуминурии [73].

Из 158 обследованных мужчин, у которых удалось получить сведения о курении: никогда не курили – 78 человек (49,1%), бросили курить – 52 пациента (33,2%), продолжали курить – 28 испытуемых (17,7%).

Во всяком случае, величина СКФ у курящих больных оказалось достоверно ниже, чем у никогда не куривших (см. рис. 12). Интересно, однако, что на нашем материале мы не смогли доказать наличия достоверной связи между табакокурением и тяжестью повреждений коронарных артерий.

Так или иначе, оценивая значимость различных факторов риска прогрессирования повреждения почек, у пациентов с ИБС мы смогли показать, что курение может иметь определенное значение в развитии почечной дисфункции у данной категории больных. Не исключено, что табакокурение ведет к развитию генерализированной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе, как увеличения риска возникновения и прогрессирования

атеросклероза, так и поражения почек с развитием почечной недостаточности [74]. Во всяком случае, у курильщиков выявлялась большая частота развития микроальбуминурии (МАУ) [75].

Известно, что возраст, а точнее – изменения, связанные с ним, относятся к важным демографическим факторам, влияющим на уровень сердечно-сосудистого риска. В частности, включение пожилых больных в диализные программы обуславливает более высокое распространение коморбидных состояний и увеличение риска смерти от коронарной болезни. Это приводит к ухудшению результатов лечения почечных больных в целом, что давно подтверждено во многих исследованиях [76–78].

Мы выявили четкую обратную взаимосвязь между возрастом и уровнем СКФ у пациентов с ИБС (см. рис. 13). Также обнаружены значимые прямые корреляционные зависимости между возрастом пациентов и большинством оценок тяжести повреждений коронарных артерий (см. табл. 12). При этом выполнение множественного пошагового регрессионного анализа показало, что и возраст и тяжесть повреждения коронарных артерий независимо и негативно влияют на величину СКФ (см. рис. 15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что почечная дисфункция весьма часто встречается у пациентов с ИБС, не имеющих явных признаков «первичной» патологии почек. При этом такие факторы, как выраженность артериальной гипертензии, дислипидемия, возраст и привычка к табакокурению, по-видимому, выступают в качестве предикторов не только тяжести коронарного атеросклероза, но и почечного повреждения у таких больных.

На наш взгляд, полученные данные являются одним из отчетливых подтверждений справедливости концепции кардиоренального континуума [64].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lindner A, Charra B, Sherrard DJ. Accelerated Atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1974; 290: 697-701
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: S16-S23
3. Dhingra H, Zaski ME. Outcomes research in dialysis. *Semin Nephrol* 2003; 23: 295-305
4. Cheung AK, Sarnak MJ, Jan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353-362
5. Joki N, Hase H, Nakamura R, Jamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of hemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718-723
6. Смирнов АВ. Дислипидемии и проблемы не-

фропротекции. *Нефрология* 2002; 6(2): 8-14

7. Jungers P, Massy Z, Khoa T et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2597-2602

8. Shoji T, Emoto M, Tabata T et al. Advanced atherosclerosis in predialysis patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61: 2187-2192

9. Руденко ТЕ, Кутырина ИМ, Кушнир ВВ, Швецов МЮ. Факторы, влияющие на состояние комплекса интима-медиа сонных и бедренных артерий в начальных стадиях хронической почечной недостаточности. *Тер арх* 2005; (6): 46-50

10. Mann JFE, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of Ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Int Med* 2001; 134: 629-636

11. McClellan WM, Langston RD, Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1912-1919

12. Al-Ahmat A, Hand WM, Maanijuna G et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Col Cardiol* 2001; 38: 955-962

13. Shlipak MG, Smith GZ, Rathore SS et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention droup trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195-2203

14. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351:1285-1295

15. Hillege HZ, Girbes AR, de Kam PF et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 203-210

16. Hillege HZ, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of AGE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 412-420

17. McCullough PA, Soman SS, Shah SS et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Col Cardiol* 2000; 36: 679-684

18. Shlipak M, Heidenreich PA, Noguchi H et al. Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555-562

19. Wright SR, Reeder GS, Herzog CH et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high risk combination. *Ann Intern Med* 2002; 137: 563-570

20. Jones CA. Hypertension and renal dysfunction: NHANES III. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: S71-S75

21. Segura J, Campo C, Gil P et al. Development of chronic kidney disease and cardiovascular prognosis in essential hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1616-1622

22. Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Serum creatinine concentration and risk of cardiovascular disease: A possible marker of increased risk for stroke. *Stroke* 1997; 28: 557-563

23. Seliger SZ, Siscovick DS, Stehman-Breen CO et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the cardiovascular health cognition study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1904-1911

24. Rahman M, Brown CD, Coresh J et al. The prevalence of reduced glomerular filtration rate in older hypertensive patients and its association with cardiovascular disease: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to patients heart attack trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 969-976

25. National Kidney Foundation: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 [Suppl 1]: S1-S266

26. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17

27. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14

28. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-1056
29. Reddan DN, Szczech LA, Tuttle RH. Chronic kidney disease, mortality and treatment strategies among patients with clinically significant coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2373-2380
30. Manjunath G, Tighiouart H, Coresh J et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly. *Kidney Int* 2003; 63: 1121-1129
31. Culleton BF, Larson MG, Evans JC et al. Prevalence and correlates of elevated serum creatinine levels: the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1785-1790
32. Nissenson AR, Pereira BJ, Colling AJ, Steinberg EP. Prevalence and characteristics of individuals with chronic kidney disease in a large health maintenance organization *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1177-1183
33. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-999
34. Clase CM, Garg AX, Kiberd BA. Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-III). *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1338-1349
35. 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: 935-944
36. Ninomija T, Kiyohara J, Kubo M et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: The Hisayama study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236
37. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. *Нефрология* 2004; 8(1): 36-41
38. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Драгунов СВ и др. Эпидемиология хронической почечной недостаточности в Северо-Западном регионе России: на пути к созданию регистра хронической почечной болезни. *Тер арх* 2004; 76(9): 57-61
39. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы. *Тер арх* 2005; (6): 20-27
40. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Бодур-Ооржак АШ и др. Распространенность и заболеваемость поздними стадиями хронической болезни почек в Республике Тыва. *Нефрология* 9(4): 25-29
41. Culleton BF, Larson MG, Wilson PWF et al. Cardiovascular disease and mortality in a community based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214-2219
42. Garg AX, ClaarkWF, Haynes B, House AA. Moderate renal insufficiency and the risk of cardiovascular mortality: results from the NHANES-I. *Kidney Int* 2002; 61: 1486-1494
43. Wali RK, Henrich WL. Chronic kidney disease: a risk factor for cardiovascular disease. *Cardiol Clin* 2005; 23, 3: 343-362
44. Munter P, He J, Hamm L, Loria C, Whelton PK. Renal insufficiency and subsequent death resulting from cardiovascular disease in the United States. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 745-753
45. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1983; 80: 435-442
46. Shlipak MG, Fried LF, Crump C et al. Cardiovascular disease risk status in elderly persons with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002; 62(3):997-1004
47. Weiner DE, Tighionart H, Amin MG et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and All-cause mortality: a pooled analysis of community- based studies. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1307-1315
48. Henry RMA, Kostense PJ, Bos G et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: the Hoorn Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1402-1407
49. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470
50. Wang JG, Staessen JA, Fagard RH et al. Prognostic significance of serum creatinine and uric acid in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. *Hypertension* 2001; 37: 1069-1074
51. Friedman PJ. Serum creatinine: an independent predictor of survival after stroke. *Intern Med* 1991; 229: 175-179
52. Bursztyn M, Ginsberg G, Spilberg O et al. Mortality in the Jerusalem 70-year-olds longitudinal study: does nifedipine have a role? *Geriatr NephrolUrol* 1999; 9:5-10
53. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-2060
54. 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; 351:1296-1305
55. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293:1737-1745
56. White SZ, Cass A, Atkins RG, Chadban SJ. Chronic kidney disease in the general population. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005; 12: 5-13
57. Trivedi HS, Pang MMH, Campbell A, Saab P. Slowing the progression of chronic renal failure: economic benefits and patients perspectives. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:721-729
58. Фернандо Мендес Сант'Анна. Коронарграфия при ишемической болезни сердца. В: Солтоски ПР, Караманукян ХЛ, Салерно ТА, ред. *Секреты кардиохирургии. МЕДпресс-информ, М., 2005; 55-62*
59. Sullivan DR, Thomas HM, Freedman SB. A new method of coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990; 119(6): 1262-1266
60. Gensini G.G. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51(3): 606-607
61. Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ, Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003; 89(9):1009-1013
62. Norgaz T, Hobikoglu G, Aksu H et al. Retinopathy is related to the angiographically detected severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int Heart J* 2005;46(4):639-646
63. 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
64. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15
65. 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
66. Perera GA. Hypertensive vascular disease: description and natural history. *J Chron Dis* 1955; 1: 33-42
67. Кузьмин ОБ, Пугаева МО, Чуб СВ. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. *Нефрология* 2004; 8(3): 15-21
68. Есаян АМ. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. насколько это актуально в наши дни? *Нефрология* 2008; 12(2):16-23
69. 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
70. 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

71. 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

72. Crundy SM, Brewer HB, Cluman JI et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute. American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433- 438

73. Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Janssen WM et al. Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons. *Ann Intern Med* 2000; 17;133(8):585-591

74. Stuvelling EM, Bakker SJ, Hilige HX et al. Biochemical risk markers: a novel area for better prediction of renal risk? *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 497- 508

75. Orth SR. Smoking and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1663- 1672

76. Gentil M, Carriazo A, Pavon MI et al. Comparison of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hospital hemodialys. A multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 444-4 51

77. Lameire N, Bernaert P, Lambert MC, Vijt D. Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994; 46 [suppl 48]: S31-S38

78. Maiorca R, Vonesh EF, Cavalli PL et al. A multicenter selection-adjusted comparison of patient and technique survivals on CAPD and hemodialysis. *Perit Dial Int* 1991; 11: 118-127

Поступила в редакцию 20.03.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© А.А.Яковенко, Ю.Ю.Асанина, А.Г.Кучер, И.В.Бовкун, А.Ш.Румянцев, М.В.Вадюхина, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.39-008.64]-092

*А.А. Яковенко¹, Ю.Ю. Асанина¹, А.Г. Кучер¹, И.В. Бовкун¹, А.Ш. Румянцев¹,
М.В. Вадюхина¹*

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

*A.A. Yakovenko, U.U. Asanina, A.G. Kucher, I.V. Bovkun, A.Sh. Rumiantsev,
M.V. Vaduhina*

THE FEATURES OF PATHOGENESIS OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Уточнить значение лептина в развитии недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте $52,2 \pm 1,3$ лет. Причиной ТПН во всех случаях был первичный гломерулонефрит. Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,4 \pm 1,1$ лет. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники в течение недели. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию и интегральную двухчастотную импедансометрию помощью прибора КМ – АР – 01 фирмы «Диамант», Россия, с определением мышечной и жировой массы. У 78 пациентов определяли концентрацию лептина плазмы крови посредством радиоиммунного анализа (Active Human Leptin Elisa, 10 – 23100i, DSL, США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлена взаимосвязь между гиперлептинемией и недостаточностью питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Показано, что гиперлептинемия способствует развитию недостаточности питания преимущественно на ранних сроках гемодиализной терапии и у больных с повышенной жировой массой тела. Установлено, что биоимпедансометрия является более предпочтительным методом для оценки состава тела больных на ГД, по сравнению с калиперометрией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Гиперлептинемия может являться одним из патогенетических факторов, участвующих в развитии НП у ряда пациентов с ТПН.

Ключевые слова: недостаточность питания, лептин, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM. To specify the role of leptin in the development of protein-energy malnutrition (MN) in hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** 86 HD patients with chronic renal disease stage 5, out of whom 40 women and 46 men of mean age $52,2 \pm 1,3$ years, were evaluated. The cause of ESRD in all cases was primary glomerulonephritis. All patients were treated with programmed hemodialysis during the mean of $6,4 \pm 1,1$ years. For the evaluation of the daily consumption of proteins, fats, carbohydrates, total calorie content the patients filled out food diaries during one week. For the evaluation of the nutritional status caliperometry and integral dual-frequency impedancemetry with the KM-AP- 01 device produced by "Diamant", Russia with the determination of muscular and fatty mass were used. In 78 patients was measured the concentration of leptin in blood serum by means of radioimmuno assay (Active Human Leptine Elisa, 10 – 23100i, DSL, USA). **RESULTS.** The interconnection between hyperleptinemia and malnutrition in chronic hemodialysis patients was determined. It was shown the hyperleptinemia contributes to the development of malnutrition mainly in the early periods of hemodialysis therapy and in patients with increased fat body mass. It was determined that bioimpedancemetry is preferred method for the evaluation of body mass composition of the HD patients, in comparison with caliperometry. **CONCLUSION.** Hyperleptinemia can be one of the pathogenetic factors, participating in the development of MN in various patients with TPI.

Key words: protein-energy malnutrition, leptin, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Частота и распространенность терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей при-

менения заместительной почечной терапии (ЗПТ), на протяжении последнего десятилетия увеличались практически в 2 раза [1,2]. Еще более тревожным является чрезмерно высокий коэффициент смертности среди популяции больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД).

Кучер А.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, "Нефрокорпус", тел.: (812)-234-35-20, факс: (812)-234-91-91, E-mail: kaukov@nephrolog.ru

В США уровень летальности больных на гемодиализе составляет около 21% [1], несмотря на значимые достижения в методах лечения с применением хронического ГД. Поэтому представляется важной идентификация и лечение состояний, способствующих высокой смертности гемодиализных больных.

Одной из актуальных проблем современного гемодиализа является развитие недостаточности питания (НП) у больных, получающих лечение ГД [3]. После пяти лет терапии гемодиализом доля больных с НП составляет 40–50% и продолжает нарастать в дальнейшем [4]. Состояние питания является одним из независимых прогностических факторов заболеваемости и смертности у диализных больных [5]. Несмотря на актуальность данной проблемы, до настоящего момента не существует единой точки зрения на механизмы развития НП у больных на ГД. К основным причинам развития НП относят: снижение потребления основных нутриентов вследствие различных факторов, что приводит к развитию белково-энергетической недостаточности (БЭН) у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом; метаболические нарушения, свойственные самой ТПН (в частности, увеличением уровня «потенциальных уремических токсинов», в норме выводимых почками); а также влияние факторов, связанных с процедурой ГД [6]. Не менее важной представляется роль хронического воспаления в развитии НП у больных на ГД [6,7].

Среди «потенциальных уремических токсинов» особый интерес, в связи с развитием НП у больных на ГД, заслуживает открытый в 1994 году гормон лептин. Лептин – это анорексигенный гормон, который секретируется адипоцитами в кровь в изменяющихся количествах и контролирует массу жировой ткани путем стимуляции обмена липидов в организме. Одной из первых была установлена функция лептина по его влиянию на энергетический метаболизм – прием пищи и расходование энергии, связанные с действием гормона в гипоталамусе. Лептин, влияя на дугообразное ядро гипоталамуса, с одной стороны, подавляет экспрессию генов и биосинтез нейропептида Y (НПУ), белка, родственного белку agouti (БрБА) и меланинконцентрирующего гормона (МКГ) в нейронах, которые стимулируют аппетит, а с другой – активирует экспрессию генов α -меланоцитстимулирующего гормона (α -МСГ) и CART (cocaine amphetamine regulated transcript) в нейронах, которые вызывают снижение потребления пищи. В обоих случаях действие гормона направлено на ограничение объема потребляемых пищевых продуктов и поддержание

липидного обмена на нормальном уровне за счет индуцирования экспрессии энзимов окисления липидов, подавления экспрессии гена ацетил – CoA карбоксилазы, синтеза жирных кислот и синтеза липидов, ингибирования липогенеза, стимуляции липолитической активности изолированных адипоцитов, стимуляции апоптоза адипоцитов [8,9]. В дальнейшем были описаны другие функции лептина: снижение секреции инсулина поджелудочной железой, повышение натрийуреза и диуреза, повышение активности симпатической нервной системы, повышение экспрессии и действия просклеротического цитокина фактора- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), усиление роста опухолей и их инвазии за счет стимуляции ангиогенеза, участие в регуляции репродуктивной системы, регуляцию остеобластической дифференцировки, усиление кальцификации сосудистых клеток и потенцирование протромботической агрегации тромбоцитов посредством неизвестного рецептор-зависимого механизма, индуцирование Т-клеточной активации и модификация продуцирования общей картины Т-клеточных цитокинов путем поляризации Т-клеточной дифференцировки в направление Th1 реакции, стимулирование термогенеза [10–12]. У больных, получающих лечение хроническим ГД, как мужчин, так и женщин, имеет место более высокий уровень циркулирующего лептина, чем у здоровых лиц [13,14], при том, что после трансплантации почек происходит редуцирование уровня лептина плазмы [15]. Ввиду того, что лептин подавляет аппетит и увеличивает расходование энергии, было высказано предположение, что гиперлептинемия у больных на ГД может являться одним из факторов, опосредующих развитие недостаточности питания у данной популяции больных [14,16].

Цель исследования. Уточнить значение лептина в развитии недостаточности питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 86 больных с хронической болезнью почек 5 стадии, получающих лечение ГД, из них 40 женщин и 46 мужчин в возрасте $52,2 \pm 1,3$ лет. Причиной ТПН во всех случаях был первичный гломерулонефрит.

Все больные получали лечение программным гемодиализом в течение $6,4 \pm 1,1$ лет. Лечение проводилось бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Hospal Integra», «Bellco», «Braun», «Fresenius» с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса, капиллярных диализаторов с площадью $1,2$ – $2,0$ м². Сеансы диализа проводились три раза

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели обследованных больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Величина
Гемоглобин, г/л	87,69 $\pm$ 1,67
Лимфоциты, тыс.	1,7 $\pm$ 0,36
Общий белок, г/л	64,62 $\pm$ 0,51
Альбумин, г/л	30,51 $\pm$ 0,35
Холестерин, ммоль/л	4,62 $\pm$ 0,12
Триглицериды, ммоль/л	1,51 $\pm$ 0,12
Креатинин, до ГД, ммоль/л	1,05 $\pm$ 0,02
Мочевина, до ГД, ммоль/л	30,02 $\pm$ 0,72
Калий, до ГД, ммоль/л	5,76 $\pm$ 0,08
Натрий, до ГД, ммоль/л	139,36 $\pm$ 0,32
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,26 $\pm$ 0,03
Фосфор, до ГД, ммоль/л	2,03 $\pm$ 0,07
Kt/V, у.е.	1,35 $\pm$ 0,02
pH	7,36 $\pm$ 0,01
SB, ммоль/л	20,5 $\pm$ 0,3
BE	-5,27 $\pm$ 0,48

в неделю, по 4–5,5 часов. У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, общей калорийности рациона пациенты заполняли пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи в течение недели [17]. Для оценки нутриционного статуса использовали калиперометрию с расчетом жировой массы тела (содержание жира в организме должно составлять 10–23% от общей массы тела), окружности мышц плеча (ОМП) (нормальной считалась окружность в пределах 23–25,5 см у мужчин и 21–23 см у женщин), активной массы тела [18]. Кроме того, больным выполнялась интегральная двухчастотная импедансометрия с помощью прибора КМ – AP – 01 фирмы «Диамант» (Россия), с определением мышечной (нормальным считали диапазон 23,1–27% от общей массы тела) и жировой массы (нормальным считали диапазон 10–23% от общей массы тела) [18]. У 78 пациентов определяли концентрацию лептина плазмы крови посредством радиоиммунного анализа (Active Human Leptin

Elisa, 10 – 23100i, DSL, США). Диапазон нормальных значений для женщин – 1,1–27,5 нг/мл, а для мужчин – 0,5–13,8 нг/мл. Кровь для определения лептина забиралась непосредственно перед сеансом ГД. Плазму отделяли путем центрифугирования при 4°C, а затем замораживали при -20°C до проведения исследования. Оценка состояния питания больного производилась с помощью метода комплексной нутриционной оценки [18, 19]. За нормативы по потреблению основных питательных веществ были взяты нормы, рекомендованные американской ассоциацией диетологов [20].

Статистический анализ проводили с использованием параметрических и непараметрических методов при помощи пакета прикладных программ Statistica, ver 6,0. Статистически значимой считали величину двустороннего $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные клинико-лабораторные показатели обследованных больных представлены в табл. 1.

В целом группа характеризовалась наличием умеренной анемии, лимфопении, гипоальбуминемии при сохранении уровня общего белка на нижней границе нормы. Показатели общего холестерина и триглицеридов колебались в пределах варианта нормы. Уровень азотемии и показатели электролитного обмена соответствовали терминальной стадии ХПН. Величина показателя Kt/V свидетельствовала об адекватности дозы ГД. Показатели кислотно-основного состояния свидетельствовали о наличии незначительного метаболического ацидоза.

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, приведены в табл. 2.

Показатели фактической массы тела и ИМТ достоверно не отличались между мужчинами и женщинами, при этом ИМТ у мужчин варьировал в пределах варианта нормы, а у женщин несколько

Таблица 2

Основные антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от пола ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Женщины	Мужчины	P
Фактическая масса тела, кг	65,6 $\pm$ 2,7	71,9 $\pm$ 1,8	0,059
Рекомендуемая масса тела, кг	53,02 $\pm$ 0,43	71,92 $\pm$ 0,69	<0,001
ФМТ/РМТ, %	123,62 $\pm$ 0,91	99,69 $\pm$ 0,27	<0,001
ИМТ, кг/м ²	25,3 $\pm$ 0,9	23,5 $\pm$ 0,5	0,072
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	17,26 $\pm$ 0,31	11,31 $\pm$ 0,73	<0,001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	34,08 $\pm$ 0,83	21,63 $\pm$ 0,84	<0,001
Окружность плеча, см	28,3 $\pm$ 0,7	28,1 $\pm$ 0,4	0,840
ОМП по данным калиперометрии, см	22,54 $\pm$ 0,70	24,59 $\pm$ 0,36	0,840
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	25,98 $\pm$ 1,41	16,38 $\pm$ 1,42	<0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,17 $\pm$ 0,22	13,81 $\pm$ 0,19	<0,001

Таблица 3
**Результаты оценки степени тяжести
недостаточности питания в зависимости
от пола**

	1 степень	2 степень	3 степень	Всего
Женщины	35	5	0	40
%	45,5 %	46,7 %	0,00 %	
Мужчины	40	6	0	46
%	54,5 %	53,3 %	0,00 %	
всего	75	11	0	86

превышал предельно допустимые значения. С учетом отношения ФМТ/РМТ у женщин отмечалась склонность к ожирению, при этом мужчины характеризовались тенденцией к сохранению нормального веса ($p<0,001$). Как по данным калиперометрии, так и по результатам биоимпедансометрии, у мужчин показатели жировой массы были нормальными, а у женщин – повышенными ($p<0,001$). Показатели мышечной массы были снижены у мужчин и у женщин независимо от используемого метода определения. Однако, по данным биоимпедансометрии, мышечная масса была достоверно выше у мужчин по сравнению с женщинами ($p<0,001$), по данным калиперометрии, эти различия были недостоверны ($p=0,840$). При этом показатели мышечной массы, по данным биоимпедансометрии как у мужчин, так и у женщин, были ниже предельно допустимых величин.

При анализе данных жировой массы, полученных методами биоимпедансометрии и калиперометрии, было обращено внимание на значительную разницу в показателях, в связи с чем результаты определения жировой массы, полученные при помощи калиперометрии и биоимпедансометрии,

Таблица 4
**Лабораторные данные в зависимости от степени тяжести
недостаточности питания ($\bar{X}\pm m$)**

Показатели	Недостаточность питания 1-й ст. n=75	Недостаточность питания 2-й ст. n=11	P
Гемоглобин, г/л	87,96 $\pm$ 1,75	85,81 $\pm$ 5,52	0,1
Лимфоциты, тыс.	1662 $\pm$ 67	1578 $\pm$ 225	0,670
Общий белок, г/л	65,16 $\pm$ 0,46	60,9 $\pm$ 2,3	0,005
Альбумин, г/л	30,86 $\pm$ 0,33	28,09 $\pm$ 1,42	0,008
Холестерин, ммоль/л	4,67 $\pm$ 0,13	4,25 $\pm$ 0,25	0,1
Триглицериды, ммоль/л	2,16 $\pm$ 0,13	1,67 $\pm$ 0,17	0,179
Креатинин до ГД, ммоль/л	1,07 $\pm$ 0,02	0,90 $\pm$ 0,07	0,1
Мочевина до ГД, ммоль/л	30,31 $\pm$ 0,73	27,9 $\pm$ 2,64	0,1
Калий до ГД, ммоль/л	5,77 $\pm$ 0,08	5,66 $\pm$ 0,26	0,1
Натрий до ГД, ммоль/л	139,35 $\pm$ 0,33	139,43 $\pm$ 1,03	0,1
Кальций до ГД, ммоль/л	2,25 $\pm$ 0,03	2,31 $\pm$ 0,05	0,1
Фосфор до ГД, ммоль/л	2,04 $\pm$ 0,07	1,89 $\pm$ 0,19	0,1
Kt/V, у.е.	1,36 $\pm$ 0,02	1,30 $\pm$ 0,07	0,444
pH	7,36 $\pm$ 0,01	7,39 $\pm$ 0,02	0,199
SB, ммоль/л	20,5 $\pm$ 0,3	21,0 $\pm$ 1,3	0,657
BE	-5,34 $\pm$ 0,49	-4,81 $\pm$ 1,80	0,717

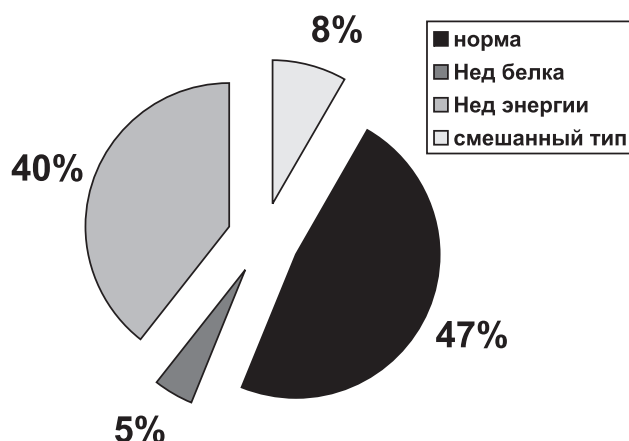


Рис. 1. Распределение больных по типам адекватности потребления основных питательных веществ. Норма – нормальное питание, Нед белка – недостаточное потребление белка, Нед энергии – недостаточное потребление калорий, смешанный тип – недостаточное потребление белка и калорий.

сравнили по методу Блэнда-Альтмана. Коэффициент корреляции между показателями составил 0,505 $p<0,0001$. Средняя разность между измерениями составила 24,36%, а стандартное отклонение 7,83%. Коэффициент корреляции между разностью измерений обоими методами и жировой массой, определенной по результатам калиперометрии, составил 0,416 $p<0,0001$. Все это говорит о наличии систематических расхождений данных двух методов. Из табл. 2 видно, что калиперометрия дает завышение жировой массы на 16% у женщин и на 15% у мужчин.

При проведении оценки нутриционного статуса больных с помощью комплексного метода нутриционной оценки были получены следующие данные, представленные в табл. 3.

У всех пациентов выявлены признаки НП, НП 1-й степени определялась у 75 больных (87%), НП 2-й степени у 11 больных (13%), более тяжелых степеней НП выявлено не было.

Результаты адекватности потребления основных питательных веществ представлены на рис. 1.

Больные, питавшиеся адекватно, составляли не более половины всех обследованных (47%). Среди вариантов неадекватного питания преобладала недостаточная энергообеспеченность (40%) ($p=0,0007$).

При оценке основных клинико-лабораторных показателей с учетом степени тяжести недостаточности питания были получены следующие результаты, представленные в табл. 4.

Таблица 5

Антропометрические показатели и показатели состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести недостаточности питания ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Недостаточность питания 1-й ст. N=75	Недостаточность питания 2-й ст. N=11	P
ФМТ/РМТ, %	113,2±2,8	94,3±6,0	0,017
ИМТ, кг/м ²	24,9±0,5	20,3±1,1	0,002
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	14,4±0,6	11,5±2,1	0,135
Жировая масса по данным калиперометрии, %	27,52±0,90	26,75±3,4	0,774
ОМП по данным калиперометрии, см	23,98±0,42	21,30±0,79	0,02
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	21,52±1,24	16,19±2,64	0,161
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	12,96±0,18	13,61±0,46	0,264

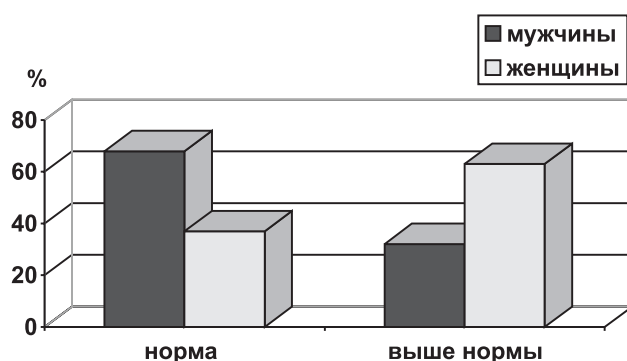


Рис. 2. Частота гиперлептинемии в зависимости от пола.

Среди представленных показателей лишь концентрация общего белка и альбумина крови достоверно снижались по мере прогрессирования НП ($p < 0,005$ и $p < 0,008$, соответственно).

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученные по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от наличия НП представлен в табл. 5.

Как видно из табл. 5, ИМТ у пациентов с 1-2 степенью тяжести НП оставался в пределах нормальных значений. Отношение ФМТ/РМТ при 1-й степени НП было выше нормы, а при 2-й степени НП несколько ниже нормы. При нарастании степени НП достоверно снижался ИМТ и отношение ФМТ/РМТ ($p < 0,002$ и $p < 0,017$, соответственно). Достоверных различий между величиной жировой массы, как по данным калиперометрии, так и по данным биоимпедансометрии, в зависимости от степени тяжести НП выявлено не было. Достоверных различий между величиной мышечной массы по данным биоимпедансометрии в зависимости от степени тяжести НП выявлено не было, в тоже время отмечалось достоверное снижение показателя мышечной массы по данным калиперометрии ($p < 0,02$).

При определении лептина нормальный уровень гормона был выявлен у 37 больных (47%), у 41 пациента (53%) была выявлена гиперлептинемия. Частота гиперлептинемии в зависимости от пола представлена на рис. 2.

Уровень лептина у мужчин чаще был нормальным, у женщин – повышенным $\chi^2 = 7,47$ $p = 0,006$.

При оценке основных клинико-лабораторных показателей в зависимости от уровня лептина плазмы крови были получены следующие результаты, представленные в табл. 6.

Достоверного влияния уровня лептина на основные клинико-лабораторные показатели (гемоглобин, лимфоциты, общий белок, альбумин, триглицериды, креатинин, мочевины, калий, натрий, кальций, фосфор, Kt/V) и показатели кислотно-основного равновесия выявлено не было. Отмечался достоверно более высокий уровень холестерина ($p < 0,008$) у больных с гиперлептинемией, по сравнению с па-

Клинико-лабораторные показатели в зависимости от уровня лептина плазмы крови ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Нормальный уровень лептина, n=37	Повышенный уровень лептина, n=41	P
Гемоглобин, г/л	85,43±2,78	91,0±2,27	0,1
Лимфоциты, тыс.	1,6±111	1,6±78	0,1
Общий белок, г/л	65,0±0,82	64,51±0,72	0,1
Альбумин, г/л	30,32±0,54	30,56±0,53	0,1
Холестерин, ммоль/л	4,20±0,16	5,16±0,16	0,008
Триглицериды, ммоль/л	2,03±0,23	2,22±0,14	0,1
Креатинин, до ГД, ммоль/л	1,05±0,03	1,03±0,03	0,1
Мочевина, до ГД, ммоль/л	29,57±1,07	30,45±1,03	0,1
Калий, до ГД, ммоль/л	5,78±0,1	5,75±0,13	0,1
Натрий, до ГД, ммоль/л	139,76±0,59	138,89±0,38	0,1
Кальций, до ГД, ммоль/л	2,28±0,04	2,26±0,04	0,1
Фосфор, до ГД, ммоль/л	1,96±0,11	2,08±0,1	0,1
Kt/V, у.е.	1,34±0,04	1,38±0,03	0,1
pH	7,36±0,01	7,37±0,01	0,1
SB, ммоль/л	20,4±0,6	20,6±0,4	0,1
BE	-5,3±0,8	-5,1±0,5	0,1

Таблица 7

Данные антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня лептина плазмы крови ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Нормальный уровень лептина, n=37	Повышенный уровень лептина, n=41	P
ФМТ/РМТ, %	96,2±2,0	125,6±4,1	<0,001
ИМТ, кг/м ²	21,7±0,4	27,0±0,8	<0,001
Кожно-жировая складка над трицепсом по данным калиперометрии, мм	10,8±0,5	17,2±1,0	<0,001
Жировая масса по данным калиперометрии, %	23,82±0,31	31,16±1,04	<0,003
ОМП по данным калиперометрии, см	22,71±0,48	24,36±0,66	0,054
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	13,92±1,39	27,47±1,16	<0,001
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	14,08±0,18	12,08±0,19	<0,001

циентами с нормальным уровнем лептина крови.

Характер изменений антропометрических показателей и показателей состава тела, полученных по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, в зависимости от уровня лептина плазмы крови представлен в табл. 7.

У больных с гиперлептинемией показатели ФМТ/РМТ и ИМТ, кожно-жировая складка над

трицепсом по данным калиперометрии достоверно выше, чем у больных с нормальным уровнем лептина плазмы крови ($p < 0,001$ и $p < 0,001$, $p < 0,001$, соответственно). При гиперлептинемии по результатам калиперометрии ($p < 0,003$) и по данным биоимпедансометрии ($p < 0,001$) уровень жировой массы был достоверно выше по сравнению с больными, у которых отмечался нормальный уровень

лептина крови. В противоположность этому у больных с гиперлептинемией показатели мышечной массы были достоверно ниже по сравнению с пациентами, у которых отмечался нормальный уровень лептина крови, по результатам биоимпедансометрии ($p < 0,001$). По данным калиперометрии эти различия были недостоверны ($p < 0,054$).

При проведении корреляционного анализа уровня лептина с антропометрическими показателями и показателями состава тела, полученными по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, и клинико-лабораторными данными, данными анамнеза получены результаты, представленные в табл. 9.

Коэффициент корреляции между уровнем лептина плазмы крови и величиной % жировой массы по данным калиперометрии оказался ниже, чем по данным биоимпедансометрии ($p < 0,05$). Коэффициент корреляции между уровнем лептина плазмы крови и объемом мышц плеча по результатам калиперометрии был значительно ниже, по сравнению с коэффициентом корреляции между уровнем лептина и % мышечной массой по данным биоимпедансометрии ($p < 0,0002$). В

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ЛЕПТИНА И ДЛИТЕЛЬНОСТЬЮ ГЕМОДИАЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА
 $\text{Leptin} = 82,629 - 0,2362 \cdot \text{длительность ГД}$
 $R = -0,384$ $p = 0,033$

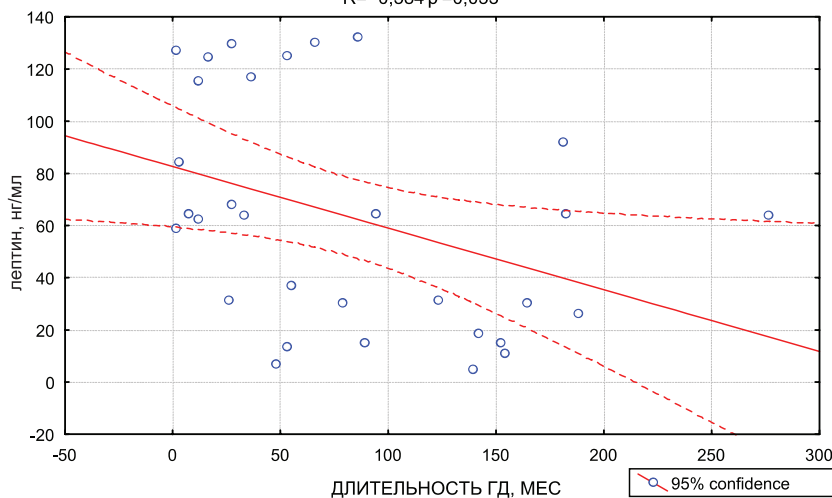


Рис. 3. Данные корреляционного анализа уровня лептина у больных с избыточной массой тела и длительностью ГД.

Таблица 9

Результаты корреляционного анализа уровня лептина с антропометрическими показателями и показателями состава тела, полученными по данным калиперометрии и биоимпедансометрии, и лабораторными данными, данными анамнеза

Показатели	n	R	P
Жировая масса по данным калиперометрии, %	78	0,496	< 0,05
ОМП по данным калиперометрии, см	78	0,258	0,022
Жировая масса по данным биоимпедансометрии, %	59	0,702	< 0,05
Мышечная масса по данным биоимпедансометрии, %	59	- 0,732	< 0,05
Длительность ГД, годы	78	- 0,226	0,046
Холестерин, ммоль/л	78	0,319	0,019
Энергообеспеченность, ккал/кг	78	- 0,39	< 0,05

связи с этим при дальнейшем статистическом анализе использовали данные биоимпедансометрии. Проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, в котором в качестве зависимой переменной использовали лептин, а в качестве независимых – длительность ГД, холестерин, калорийность питания, % мышечной массы тела по данным биоимпедансометрии, % жировой массы тела по данным биоимпедансометрии. В результате получена следующая модель:

$$\text{Лептин} = 322,7 - 19,2 \times f - 0,9 \times K \\ R^2 = 0,571 \quad F = 37,3 \quad p < 0,000001.$$

где f – мышечная масса, %, K – калорийность питания, ккал/кг.

При проведении корреляционного анализа уровня лептина у больных с избыточной массой тела и длительностью ГД получены результаты, представленные на рис. 3.

Получена достоверная негативная корреляция между уровнем лептина у больных с избыточной массой тела и длительностью ГД, достоверной корреляции между уровнем лептина у больных с нормальной или пониженной массой тела и длительностью ГД получено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования оценивался один из основных показателей нутриционного статуса – процент жировой массы от общей массы тела двумя методами: калиперометрией и интегральной двухчастотной биоимпедансометрией. В ходе анализа данных процент жировой массы по данным калиперометрии был значительно выше по сравнению с результатами биоимпедансометрии. Данный факт и результаты ряда исследований, сравнивающих различные методы оценки состава тела человека [21], склонили нас к выводу о предпочтительности использования биоимпедансометрии для оценки состава тела больных на ГД, по сравнению с калиперометрией, что позволяет получить более достоверную информацию о составе тела пациентов, получающих лечение ГД. При анализе нутриционного статуса выявлено, что изменение состава тела больных на ГД в большей степени связано с достоверным уменьшением мышечной массы при сохранении, а в ряде случаев и увеличении, объема жировой массы тела по сравнению с нормальными показателями. При этом степень НП достоверно не влияла на процент как жировой, так и мышечной массы. Однако уровень альбумина крови, как наиболее надежного маркера НП [22], достоверно снижался в зависимости от степени

тяжести НП. Это подтверждает факт, что гипоальбуминемия более чувствительный по сравнению с инструментальными методами критерий тяжести НП.

При определении уровня лептина крови у 53% больных, получающих лечение ГД, выявлена гиперлептинемия. Она достоверно чаще встречалась у женщин, чем у мужчин. Это доказывает, что у диализных больных, несмотря на измененный гомеостаз, сохраняются половые различия в уровне лептина, подобные тем, что встречаются у здоровых лиц [23]. При анализе влияния гиперлептинемии на лабораторные показатели получена достоверная связь только с уровнем общего холестерина в крови. Нарастание уровня общего холестерина крови при гиперлептинемии, вероятно, может быть объяснено развитием лептинорезистентности с блокадой центрального механизма действия лептина, заключающегося в поддержании липидного обмена на нормальном уровне [8, 9, 24, 25].

Оценка влияния концентрации лептина плазмы крови на состав тела выявила диаметрально противоположные результаты в отношении жировой и мышечной масс тела. Так, процент жировой массы, определяемой как калиперометрически, так и методом биоимпедансометрии, оказался достоверно выше при более высоком уровне лептина плазмы крови, в то время как процент мышечной массы был достоверно ниже у больных с гиперлептинемией.

Парадокс увеличения показателей жировой ткани при гиперлептинемии у гемодиализных больных, с учетом основной функции лептина, заключающейся в противодействии ожирению за счет ограничения объема потребляемых пищевых продуктов и поддержания липидного обмена на нормальном уровне, напоминает схожее нарастание уровня лептина плазмы крови у людей с ожирением [13]. Факт гиперлептинемии у больных на ГД свидетельствует о развитии лептинорезистентности на фоне уремии, характер и причина которой до настоящего времени остаются не вполне ясными [13, 26]. К наиболее вероятным причинам лептинорезистентности у больных на ГД в настоящее время относят [8, 9, 26, 27]:

- нарушения функционирования рецептора ob-Rb, что ведет к снижению эффективности действия гормона;
- торможение пострецепторных механизмов проведения гормонального сигнала;
- снижение способности лептина проникать через гематоэнцефалический барьер;
- дисрегуляция синтеза лептина и его секреции в кровь.

С учетом литературных данных, наиболее вероятной причиной лептинорезистентности у больных, получающих лечение хроническим ГД, является нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер, в пользу чего свидетельствует падение отношения концентраций лептина в спинномозговой жидкости и сыворотке крови у больных на ГД [28, 29, 27], а также заметное снижение соотношения плазма/спинномозговая жидкость у крыс *fa/fa* и у крыс *Koletsky* с нарушениями экспрессии мембранных рецепторов лептина [9]. Также у больных на ГД большое значение уделяется возможной дисрегуляции синтеза лептина, заключающейся в изменении соотношения синтеза свободных биоактивных форм лептина и биологически активных фрагментов лептина в сторону последних [30]. Увеличение синтеза биологически активных фрагментов лептина, которые обладают значительно менее выраженным центральным механизмом действия, чем свободные биоактивные формы лептина, ведет к значительному уменьшению выраженности основной функции лептина в целом [31]. Ряд экспериментальных работ [28,32] наводит на мысль, что резистентность к лептину может быть частичной или завершенной. Если резистентность частичная, как при ожирении, индуцированном несбалансированным питанием, то при высоких концентрациях лептин сохраняет способность влиять на жировую ткань и обмен липидов; если резистентность завершенная, как это наблюдалось у мышей *db/db* при отсутствии функционального *ob-Rb*, то даже при высоких концентрациях лептин утрачивает свой центральный механизм действия. Наличие лептинорезистентности ведет к блокированию центрального действия лептина, заключающегося во влиянии его на нейропептиды, участвующие в регуляции аппетита. В результате лептин утрачивает способность как ограничивать объем потребляемых пищевых продуктов, так и поддерживать липидный обмен на нормальном уровне. Таким образом, полученные нами данные о нарастании показателей жировой ткани при гиперлептинемии у гемодиализных больных подтверждают наличие лептинорезистентности на фоне уремии у данной популяции больных, а факт об отрицательном влиянии лептина на калорийность питания у этих же больных, вероятнее всего, служит доказательством развития у гемодиализных больных не полной, а частичной лептино-резистентности. При этом следует отметить, что достоверное нарастание ИМТ, соотношения ФМТ/РМТ также может быть объяснено нарастанием процента жировой ткани на фоне лептинорезистентности.

Снижение мышечной массы на фоне гиперлептинемии у больных на ГД, вероятно, связано с одним из периферических цитокиноподобных действий лептина [33]. В ходе различных работ показано отрицательное влияние лептина на мышечную ткань [32,34]. Оно осуществляется благодаря нескольким механизмам, а именно за счет:

1. Увеличения гидролиза белка и расщепления мышечного белка путем активации ядерного фактора транскрипции- κB (NF- κB) или ubiquitin-proteasome proteolytic system.
2. Увеличения термогенеза.
3. Повышения потребности в кислороде.
4. Экспрессии tРНК несопряженного белка (UCP).
5. Увеличения двигательной активности.

Все эти факторы вместе или по отдельности ведут к развитию негативного азотистого баланса и утрате обезжиренной массы тела.

Отрицательное влияние длительности ГД на уровень лептина у больных с избыточной массой тела, и отсутствие этой связи у больных с нормальными или низкими показателями жировой массы тела, вероятнее всего, может быть объяснено постепенным снижением массы жира, начиная со второго года гемодиализной терапии, и с последующим нарастанием скорости снижения, начиная с 7 года ГД терапии [21], так как подавляющее количество лептина секретируется белой жировой тканью (подкожный жир), в меньшем количестве – бурой жировой тканью (внутренний жир) [35] и лишь небольшое количество лептина синтезируется в других органах и тканях [8]. Данный факт позволяет говорить о лептине как о факторе, способствующем развитию НП у больных на ранних стадиях ГД терапии, с постепенным ослаблением данного влияния, начиная с 7 года ЗПТ.

Принимая во внимание значимую роль гиперлептинемии в патогенезе НП у больных, получающих лечение хроническим ГД, особое внимание следует уделить проблеме коррекции этого состояния у данной популяции больных. В настоящем все методы коррекции гиперлептинемии можно разделить на 2 основных типа:

- 1). применение новейших методов ЗПТ;
- 2). применение фармакологических препаратов.

При применении обычных методик ГД не происходит удаления «потенциальных уремических токсинов», в том числе лептина, как с применением синтетических, так и других типов мембран [36], что подтверждается данными нашего исследования. При этом использование ГД на основе полисульфоновых диализаторов со сверхвысокой скоростью тока крови (High-flux ГД) в хроничес-

ком режиме способствует стойкому удалению лептина из крови [36]. Также применение наиболее современных методов ЗПТ, а именно on-line гемодиализации, ведет к стойкому снижению уровня лептина плазмы крови [37].

К лекарственным препаратам, способным блокировать побочные эффекты гиперлептинемии, относят препараты, избирательно блокирующие МК4-R, основной рецептор α -меланоцитстимулирующего гормона. К этой группе относят препараты на основе белка, родственного белку agouti, которые разрабатываются компаниями Amgen и Roche [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Биоимпедансометрия является более предпочтительным методом для оценки состава тела больных на ГД, по сравнению с калиперометрией.
2. Выявлена взаимосвязь между гиперлептинемией и недостаточностью питания у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом.
3. Гиперлептинемия способствует развитию недостаточности питания преимущественно на ранних сроках гемодиализной терапии и у больных с повышенной жировой массой тела.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cooper L. USRDS: 2001 Annual Data Report. *Nephrol News Issues* 2001; 15 (31): 34-35
2. Pupim LB, Ikizler TA. Uremic malnutrition: new insights into an old problem: Review. *Semin Dial (Cambridge, Ma)* 2003; 16 (3): 224-232
3. Carvalho KT, Silva MI, Bregman R. Nutritional profile of patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2004; 14 (2): 97-100
4. Walser M. Dialysis and protein malnutrition. *Kidney Int* 1999; 56 (1): 353
5. Beto JA, Bansal VK, Hart J et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis. *J Ren Nutr* 1999; 9 (1): 2-8
6. Kopple JD. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (2): 66-70
7. Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 953-960
8. Панков ЮА. Лептин – новый гормон в эндокринологии. *Успехи физиологических наук* 2003; 34: 3-20
9. Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annual Review of Physiology (Palo Alto, CA)* 2000; 62: 413-437
10. Leibel RL. The role of leptin in the control of body weight. *Nutr Rev* 2002; 60 (10, pt2): 15-19
11. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Review article. *Clin Endocrinol (Los Angeles, CA)* 2006; 64 (4): 355-365
12. De Rosa V, Procaccini C, Cali G et al. A key role of leptin in the control of regulatory T-cell proliferation. *Immunity* 2007; 26 (2): 241-255
13. Bossola M, Muscaritoli M, Tazza L et al. Does leptin contribute to uraemic cachexia? *Nephrol Dial Transplant (Oxford)* 2006; 21 (4): 1125-1126
14. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. Mini review. *Kidney Int (New York, NY)* 2006; 69 (5): 794-797
15. Kokot F, Adamczak M, Wiecek A. Plasma leptin concentration in kidney transplant patients during the early post-transplant period. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2276-2280
16. Stenvinkel P, Lindholm B, Lonnqvist F et al. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (7): 1303-1309
17. Румянцев АШ, Кучер АГ, Костерева ЕМ и др. Применение пищевых дневников на гемодиализе. *Сборник материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. 16 мая 1996 Санкт-Петербург, Россия.* СПб. 1996: 55
18. Барановский АЮ, ред. Руководство по диетологии. Питер, СПб., 2001; 544 – (Серия «Современная медицина»)
19. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. *Geneva, Switzerland: World Health Organization* 2003
20. Beto JA, Bansal VK, Hart J et al. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis. *J Ren Nutr* 1999; 9 (1): 2-8
21. Ishimura E, Okuno S, Kim M et al. Increasing body fat mass in the first year hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (9): 1921-1926
22. Druml W. Malnutrition is bad, but how can one detect malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (11): 2225-2227
23. Brennan AM, Mantzoros CS. Drug insight: the role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical applications. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2 (6): 318-327
24. Koszaczky B, Foris G, Paragh G et al. Leptin stimulates endogenous cholesterol synthesis in human monocytes: New role of an old player in atherosclerotic plaque formation Leptin-induced increase in cholesterol synthesis. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39 (9): 1637-1645
25. Taskapan MC, Taskapan H, Sahin I et al. Serum leptin, resistin, and lipid levels in patients with end stage renal failure with regard to dialysis modality. *Ren Fail* 2007; 29 (2): 147-154
26. Chen K, Li F, Li J, Cai H et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med* 2006; 12 (4): 425-432
27. Grattan DR, Ladyman SR, Augustine RA. Hormonal induction of leptin resistance during pregnancy. *Physiol Behav* 2007; 91 (4): 366-374
28. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348 (9021): 159-161
29. Munzberg H, Myers MG. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nat Neurosci* 2005; 8 (5): 566-570
30. Koo JR, Pak KY, Kim KH et al. The relationship between plasma leptin and nutritional status in chronic haemodialysis patients. *J Korean Med Sci* 1999; 14 (5): 546-551
31. Stamatidis DN, Chan JL, Cogswell R et al. Elevated leptin fragments in renal failure correlate with BMI and haematopoiesis and are normalized by haemodialysis. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2004; 60 (4): 434-441
32. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology (Review). *Clin Physiol (Oxford)* 1998; 18 (5): 399-419
33. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. Reviews. *Nat Rev Immunol (London)* 2006; 6 (10): 772-783
34. Tang CH, Lu DY, Yang RS et al. Leptin-Induced IL-6 Production Is Mediated by Leptin Receptor, Insulin Receptor Substrate-1, Phosphatidylinositol 3-Kinase, Akt, NF- κ B,

and p300 Pathway in Microglia. *J Immunol* 2007; 179 (2): 1292-1302

35. Fain JN, Madan AK, Hiler ML et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans *Endocrinology* 2004; 145 (5): 2273-2282

36. van Tellinghen A, Grooteman MP, Schoorl M et al.

Enhanced long-term reduction plasma leptin concentration by super-fluxpolysulfone dialysers *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1198-1203

37. Vanholder RC, De Smet RV, Glorieux GL et al. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1934-1943

Поступила в редакцию 17.01.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© Н.Ю.Коростелева, А.Ш.Румянцев, Е.В.Шевякова, О.А.Дегтерева, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:611.127-003.826]:331.053

Н.Ю. Коростелева¹, А.Ш. Румянцев², Е.В. Шевякова¹, О.А. Дегтерева¹

ФИЗИЧЕСКАЯ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С КОНЦЕНТРИЧЕСКОЙ И ЭКСЦЕНТРИЧЕСКОЙ ГИПЕРТРОФИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

N.U. Korosteleva, A.Sh. Rumiantseva, E.V. Sheviakova, O.A. Degtereva

PHYSICAL WORK CAPACITY IN PATIENTS WITH CONCENTRIC AND EXCENTRIC LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY, TREATED WITH PROGRAMME HEMODIALYSIS

¹ Научно-исследовательский институт нефрологии и ² кафедра пропедевтики Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – оценить влияние гипертрофии левого желудочка и ее формы на эффективность дозированных физических нагрузок у больных, получающих лечение ГД. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследовали 107 клинически стабильных больных, получающих ГД. У всех пациентов проводили эргоспирометрию, эхокардиографию. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 80% больных выявлена ГЛЖ: у 52 – концентрическая и у 37 – эксцентрическая форма. Исходно физическая работоспособность была снижена у всех обследованных, МПК не превышало 25 мл/мин/кг. Регулярные физические тренировки способствовали увеличению МПК на 15%. У больных с ГЛЖ был достигнут минимальный эффект по сравнению с пациентами без ГЛЖ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наличие эксцентрической ГЛЖ, длительность ГД более 1 года и тренировки менее 7 раз в неделю снижали эффективность ЛФК.

Ключевые слова: гемодиализ, физическая работоспособность, ГЛЖ.

ABSTRACT

THE AIM. To assess the influence of the left ventricular hypertrophy and its forms on the efficiency of dosed physical activity in hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** 107 clinically stable hemodialysis patients were evaluated. All patients had spiroergometry and echocardiography. **RESULTS.** In 80% of the patients the left ventricular hypertrophy was revealed: in 52 – concentric and in 37 – eccentric forms. Initial physical work capacity was decreased in all patients, maximum oxygen consumption (MOS) did not exceed 25 ml/min/kg. Regular physical training contributed to the increase of the MOC to 15%. In patients with LVH the effect was minimal as opposed to the patients without it. **CONCLUSION.** The presence of eccentric LVH, the duration of hemodialysis for more than 1 year and training less than 7 times per week decreased the efficiency of physical training.

Key words: hemodialysis, physical capacity, LVH.

ВВЕДЕНИЕ

Под физической работоспособностью понимается способность пациента выполнять максимально возможный объем механической работы в течение определенного времени [1]. Известно, что у пациентов с хронической болезнью почек V стадии физическая работоспособность снижена [2]. Причиной этого служат уремическая интоксикация, качество диализа, выраженность анемии, патология сердечно-сосудистой системы и ряд других факторов. Среди них важное место занимает

нетренированность больных [3]. Применение дозированных физических нагрузок у больных, получающих лечение программным гемодиализом (ГД) может улучшить их работоспособность. Предложены различные программы физической реабилитации [4–6]. Однако, результативность их трудно сравнивать, учитывая неоднородность изучавшихся выборов.

Структурно-функциональные изменения миокарда при хронической болезни почек оказывают негативное влияние на прогноз у пациентов с ХБП, независимо от стадии и применяемых методов лечения [7, 8]. Тем не менее, важный практический вопрос о том, как должно влиять наличие струк-

Румянцев А.Ш. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, “Нефрокорпус”, тел.: (812)-346-34-39, E-mail: rash.56@mail.ru

турных изменений миокарда на тактику и стратегию лечебной физкультуры у данной категории больных не изучен.

В связи с этим, целью настоящего исследования было оценить влияние наличия гипертрофии левого желудочка и ее формы на эффективность дозированных физических нагрузок у больных с ХБП V стадии, получающих лечение ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 107 пациентов с ХБП V ст, получающих ГД. В группе были 61 мужчина и 46 женщин в возрасте $49,9 \pm 1,5$ лет. Средняя длительность диализной терапии составила $27,9 \pm 2,7$ мес. Распределение пациентов по полу, возрасту и основной патологии представлено в табл. 1.

Большинство пациентов составляли больные хроническим гломерулонефритом (74,7%). В среднем больные с гипертонической болезнью и хроническим пиелонефритом были старше, чем пациенты с хроническим гломерулонефритом и ауто-сомно-доминантным поликистозом почек. Число мужчин в целом по группе оказалось больше, чем женщин (соответственно 61 и 46 человек, $p=0,027$), что учитывали при дальнейшей статистической обработке данных.

У всех пациентов проведено традиционное клинико-лабораторное обследование. Всем больным выполнялась эргоспирметрия, дозу диализа рассчитывали по J.T.Daugirdas, 1995 [9], а также оп-

ределяли индекс Скрибнера [10] и индекс Лоури [11].

После контрольного обследования и уточнения степени физической работоспособности больным назначалась индивидуальная программа физических тренировок под контролем врача ЛФК. Длительность наблюдения за пациентами – 12 месяцев. Критерии включения: пациенты с ХБП V стадии, отсутствие клинико-лабораторных признаков обострения основного заболевания. Критерии исключения: нежелание заниматься ЛФК, отсутствие госпитализаций в течение предшествующих 3 месяцев, наличие осложнений во время процедуры ГД в течение предшествующего месяца, наличие признаков сахарного диабета, наличие клинических признаков ИБС, патология опорно-двигательного аппарата, наличие клинически значимой полиневропатии, признаки активности хронического гепатита, некорректируемая артериальная гипертензия, наличие хронических заболеваний дыхательной системы, регулярная терапия эритропоэтином или анаболическими стероидами, белково-энергетическая недостаточность 3–4 степени.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Для выявления междугрупповых различий использовали

однофакторный и трехфакторный дисперсионный анализ, парный критерий Вилкоксона. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с целью исследования пациенты были распределены на 2 группы – без ГЛЖ (18 пациентов) и с ГЛЖ (89 пациентов).

В табл. 2 представлены исходные показатели ЭХОКГ в зависимости от длительности диализной терапии и регулярности тренировок.

Диаметр левого предсердия и левого желудочка, а также величина фракции выброса не превышали нормальных значений у

Таблица 1
Распределение больных по возрасту, полу и основному заболеванию, приведшему к развитию ХБП

	Диагноз	Число больных	Возраст, $\bar{X} \pm m$	М : Ж
1	Хронический гломерулонефрит	80 (74,7%)	$40,3 \pm 2,0$	50 : 30
2	Гипертоническая болезнь	5 (4,7%)	$53,5 \pm 2,2$	3 : 2
3	Ауто-сомно-доминантный поликистоз почек	8 (7,5%)	$44,4 \pm 2,5$	3 : 5
4	Хронический пиелонефрит	14 (13,1%)	$52,5 \pm 3,7$	5 : 9
	Всего	107	$49,9 \pm 1,5$	61 : 46
	P	$1/2 < 0,0001$	$1/2 < 0,02$	
		$1/3 < 0,0001$	$1/4 < 0,0001$	
		$1/4 < 0,0001$	$2/3 < 0,001$	
		$2/4 < 0,01$	$3/4 < 0,001$	

Таблица 2
Исходные показатели ЭХОКГ в зависимости от длительности диализной терапии и регулярности тренировок, $\bar{X} \pm m$

Показатель	ГЛЖ нет N=18	ГЛЖ есть N=89	P
Диаметр левого предсердия, мм	$40,4 \pm 1,2$	$45,4 \pm 2,1$	НД
Диаметр левого желудочка в диастолу, мм	$40,5 \pm 1,8$	$40,7 \pm 0,5$	НД
Межжелудочковая перегородка в диастолу, мм	$11,5 \pm 0,3$	$13,1 \pm 0,2$	$< 0,003$
Задняя стенка левого желудочка в диастолу, мм	$11,2 \pm 0,8$	$12,8 \pm 0,1$	$< 0,001$
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	$113,7 \pm 8,8$	$183,0 \pm 13,7$	$< 0,001$
EF, %	$69,7 \pm 3,1$	$66,1 \pm 2,6$	НД

Таблица 3

**Основные клинико-лабораторные показатели
у обследованных пациентов, $\bar{X} \pm m$**

Показатель	ГЛЖ нет N=18	ГЛЖ есть N=89	P
Возраст, лет	45,8±1,3	46,9±2,4	НД
Длительность ГД, мес	26,5±2,6	36,7±3,9	<0,05
Доза диализа (КТ/V)	1,22±0,20	1,24±0,04	НД
ИМТ, кг/м ²	22,04±0,8	23,9±1,1	НД
Степень редукции мочевины, %	65,7±3,4	67,2±1,9	НД
Индекс Лоури (КТ)	57±1,7	48,9±1,3	<0,019
Индекс Скрибнера	42,7±1,2	36,7±1,0	<0,019
Креатинин до ГД, ммоль/л	1,102±0,114	0,968±0,024	НД
Мочевина до ГД, ммоль/л	26,0±3,1	25,9±0,8	НД
Калий до ГД, ммоль/л	4,97±0,22	5,25±0,11	НД
Натрий до ГД, ммоль/л	138,2±0,8	137,7±0,5	НД
Кальций, ммоль/л	2,22±0,06	2,28±0,04	НД
Фосфор до ГД, ммоль/л	2,48±0,27	2,18±0,17	НД
Гемоглобин, г/л	86,1±3,3	82,9±2,3	НД
Гематокрит, %	24,8±1,5	24,5±0,7	НД
Систолическое АД, мм рт ст	123,5±4,7	140,4±2,3	<0,006
Диастолическое АД, мм рт ст	76,7±2,3	85,1±1,0	<0,004
Пульсовое АД, мм рт ст	49,5±2,0	55,4±1,6	<0,05
Среднее гемодинамическое АД, мм рт ст	94±3,7	103,5±1,4	<0,028
Общий белок, г/л	72,0±3,0	71,2±1,1	НД
Альбумин, г/л	36,1±2,1	38,1±0,9	НД
ПТГ, нмоль/мл	600±102	590±51	НД
Холестерин, ммоль/л	5,4±0,2	5,2±0,1	НД

больных обеих групп, различия недостоверны. В группе пациентов с ГЛЖ величина МЖПЛЖ (1,31±0,02 и 1,15±0,03, $p<0,003$), ЗСЛЖ (1,28±0,01 и 1,12±0,08, $p<0,001$) и ИММЛЖ (183,0±13,7 и 113,7±8,8, $p<0,001$) были выше. Соотношение величины МЖПЛЖ и ЗСЛЖ в группе без ГЛЖ составило 1,03±0,02, в группе с ГЛЖ 1,02±0,01, $p>0,1$. Пациентов с асимметричной ГЛЖ выявлено не было. Среди пациентов с ГЛЖ у 52 (58%) была выявлена концентрическая ГЖ и у 37 (42%) – эксцентрическая ГЛЖ.

В табл. 3 приведены основные клинико-лабораторные показатели обследованных до начала тренировок.

Больные с ГЛЖ имели большую длительность заместительной почечной терапии (соответственно 26,5±2,6 и 36,7±3,9 мес, $p<0,05$). По возрасту, величине дозы диализа и степени редукции мочевины подгруппы не различались. Однако, у больных без ГЛЖ была выше величина индекса Лоури (соответственно 57±1,7 и 48,9±1,3, $p<0,019$) и индекса Скрибнера (соответственно 42,7±1,2 и 36,7±1,0, $p<0,019$). По уровню азотистых показателей и электролитному составу крови, выраженности анемии, концентрации общего белка и альбумина, ПТГ, показателям липидограммы подгруппы не различались.

В табл. 4 приведены показатели, характеризующие физическую работоспособность пациентов. Все показатели физической работоспособности при нагрузке у обследованных были снижены. При этом у пациентов без ГЛЖ отмечались менее высокие значения потребления кислорода в покое (соответственно 2,20±0,49 и 4,47±0,25 мл/кг/мин, $p<0,006$) и METS (соответственно 0,669±0,142 и 1,236±0,075, $p<0,003$). Даже в покое у пациентов обеих групп отмечалась тенденция к тахикардии, увеличение МОД, менее выраженное у больных без ГЛЖ (соответственно

0,120±0,011 и 0,175±0,007 л/кг, $p<0,003$). Увеличение МОД при максимальной нагрузке не достигало должных величин в обеих подгруппах.

В табл. 5 приведено распределение больных в зависимости от наличия ГЛЖ, длительности ГД и частоты тренировок. Взаимосвязи между наличием ГЛЖ и длительностью ГД терапии не выявлено

Таблица 4

Характеристика физической работоспособности обследованных, $\bar{X} \pm m$

Показатель	ГЛЖ нет N=18	ГЛЖ есть N=89	P
Потребление O ₂ в покое, мл	186±42	280±15	<0,029
Потребление O ₂ в покое, мл/мин/кг	2,20±0,49	4,47±0,25	<0,006
O ₂ пульс в покое, мл	1,86±0,40	2,97±0,18	<0,03
O ₂ пульс при максимальной нагрузке, мл	11,32±1,28	10,09±0,45	НД
O ₂ пульс при максимальной нагрузке, мл/кг	0,140±0,014	0,158±0,007	НД
METS в покое	0,669±0,142	1,236±0,075	<0,003
METS при максимальной нагрузке	5,31±0,43	5,99±0,20	НД
МПК, мл/мин/кг	18,88±1,50	20,80±0,56	НД
Выполненная работа, Дж	22165±4544	17523±1725	НД
Мощность максимальной нагрузки Вт	54,3±7,2	46,5±3,2	НД
Мощность максимальной нагрузки, Вт/кг	0,703±0,100	0,730±0,048	НД
Длительность выполнения максимальной нагрузки, мин	6,18±0,56	5,30±0,18	НД
ЧСС в покое	91,7±4,0	93,9±1,9	НД
ЧСС при максимальной нагрузке	137,9±4,1	144,9±2,9	НД
ЧСС при максимальной нагрузке, % должной	81,0±2,5	77,6±1,5	НД
Минутный объем дыхания в покое, л	9,47±1,06	11,07±0,50	НД
Минутный объем дыхания в покое, л/кг	0,120±0,011	0,175±0,007	<0,003
Минутный объем дыхания при максимальной нагрузке, л	65,27±5,51	64,38±2,57	НД
Минутный объем дыхания при максимальной нагрузке, л/кг	0,845±0,061	0,979±0,037	НД

Распределение больных в зависимости от наличия ГЛЖ, длительности ГД и частоты тренировок

Длительность ГД и частота тренировок	ГЛЖ нет	ГЛЖ есть	Всего
ГД<12 мес тренировки 3 раза/нед	5 (42%)	7 (48%)	12 (11%)
ГД<12 мес тренировки 7 раз/нед	5 (17%)	25 (83%)	30 (28%)
ГД>12 мес тренировки 3 раза/нед	4 (17%)	20 (83%)	24 (23%)
ГД>12 мес тренировки 7 раз/нед	4 (9%)	38(91%)	41 (38%)
Всего	18 (17%)	89 (83%)	107 (100%)

(ТМФ $\chi^2=0,300$ $p>0,1$). Количество пациентов, тренировавшихся 7 раз в неделю, было больше, чем тренировавшихся 3 раза в неделю, что учитывали при дальнейшей статистической обработке данных.

В табл. 6 приведены показатели физической работоспособности обследованных через 12 месяцев от начала тренировок. Потребление кислорода в покое увеличилось в группе больных без ГЛЖ и не изменилось у пациентов с ГЛЖ, по этому показателю пациенты обеих групп перестали различаться. Кислородный пульс в покое увеличился в группе пациентов без ГЛЖ и не изменился у больных с ГЛЖ, по этому показателю пациенты обеих групп также перестали различаться. Кислородный пульс при максимальной нагрузке увеличился у больных без ГЛЖ и не изменился у пациентов с ГЛЖ. METS увеличился у больных без ГЛЖ и не изменился у пациентов с ГЛЖ. METS при максимальной нагрузке увеличился в обеих группах. МПК увеличилось в обеих группах. Выполненная работа увеличилась в обеих группах, но в большей степени у пациентов без ГЛЖ. Мощность максимальной нагрузки в обеих группах воз-

росла почти в 2 раза. Длительность выполнения максимальной нагрузки в обеих группах достоверно не изменилась. Величина ЧСС в покое и при максимальной нагрузке достоверно не изменились. МОД в покое увеличился у пациентов без ГЛЖ. МОД при максимальной нагрузке увеличился в обеих группах. В результате произошедших изменений достоверность различий между группами пациентов без ГЛЖ и с ГЛЖ среди показателей, представленных в табл. 5 отмечена только для объема выполненной работы.

В связи с тем, что на показатели физической работоспособности кроме наличия ГЛЖ могли влиять ее тип, длительность ГД и частота тренировок, далее для больных с ГЛЖ был проведен трехфакторный дисперсионный анализ, где в качестве независимых переменных использовали тип ГЛЖ, длительность ГД и частоту тренировок. В результате было показано, что эти факторы влияют на величину кислородного пульса, МПК, объем выполненной работы, МОД.

Так величина кислородного пульса была максимальна у больных с КГЛЖ, тренировавшихся 7 раз в неделю с длительностью ГД менее 12 месяцев и минимальна у пациентов с ЭГЛЖ, тренировавшихся 3 раза в неделю с длительностью ГД более 12 месяцев: соответственно $0,190\pm0,012$ мл/кг и $0,130\pm0,014$ мл/кг ($F=4,23$ $p<0,041$).

Величина МПК была максимальна у больных с КГЛЖ, тренировавшихся 7 раз в неделю с длительностью ГД менее 12 месяцев и минимальна у

Характеристика физической работоспособности обследованных через 12 месяцев от начала тренировок, $\bar{X}\pm m$

Показатель	ГЛЖ нет N=18	ГЛЖ есть N=89	P
Потребление O_2 в покое, мл	246 $\pm$ 69	289 $\pm$ 18	нд
Потребление O_2 в покое, мл/мин/кг	2,92 $\pm$ 0,79	4,58 $\pm$ 0,28	нд
O_2 пульс в покое, мл	2,79 $\pm$ 0,64	3,21 $\pm$ 0,20	нд
O_2 пульс при максимальной нагрузке, мл	13,05 $\pm$ 0,696	10,49 $\pm$ 0,34	нд
O_2 пульс при максимальной нагрузке, мл/кг	0,152 $\pm$ 0,012	0,166 $\pm$ 0,004	нд
METS в покое	1,00 $\pm$ 0,21	1,39 $\pm$ 0,12	нд
METS при максимальной нагрузке	7,78 $\pm$ 1,92	6,46 $\pm$ 0,18	нд
МПК, мл/мин/кг	21,18 $\pm$ 1,87	22,75 $\pm$ 0,67	нд
Выполненная работа, Дж	29676 $\pm$ 3745	20844 $\pm$ 2193	<0,05
Мощность максимальной нагрузки Вт	129,0 $\pm$ 11,8	122,5 $\pm$ 4,2	нд
Мощность максимальной нагрузки, Вт/кг	1,575 $\pm$ 0,014	1,949 $\pm$ 0,062	нд
Длительность выполнения максимальной нагрузки, мин	6,63 $\pm$ 0,67	5,70 $\pm$ 0,22	нд
ЧСС в покое	88,8 $\pm$ 6,6	91,3 $\pm$ 2,0	нд
ЧСС при максимальной нагрузке	139,9 $\pm$ 8,2	139,3 $\pm$ 2,8	нд
ЧСС при максимальной нагрузке, % должной	75,6 $\pm$ 3,7	77,7 $\pm$ 1,2	нд
Минутный объем дыхания в покое, л	13,7 $\pm$ 2,5	11,3 $\pm$ 0,50	нд
Минутный объем дыхания в покое, л/кг	0,168 $\pm$ 0,026	0,183 $\pm$ 0,009	нд
Минутный объем дыхания при максимальной нагрузке, л	81,12 $\pm$ 6,54	73,17 $\pm$ 7,15	нд
Минутный объем дыхания при максимальной нагрузке, л/кг	0,971 $\pm$ 0,088	1,196 $\pm$ 0,143	нд

Таблица 6

пациентов с ЭГЛЖ, тренировавшихся 3 раза в неделю с длительностью ГД более 12 месяцев: соответственно $25,7\pm1,7$ мл/мин/кг и $14,3\pm2,1$ мл/мин/кг ($F=5,26$ $p<0,021$).

Объем выполненной работы максимален у больных с КГЛЖ, тренировавшихся 7 раз в неделю с длительностью ГД менее 12 месяцев и минимален у пациентов с ЭГЛЖ, тренировавшихся 3 раза в неделю с длительностью

ГД более 12 месяцев: соответственно 18009 ± 3561 Дж и 37156 ± 5166 Дж ($F=5,36$ $p<0,023$).

Величина МОД при максимальной нагрузке максимальна у больных с КГЛЖ, тренировавшихся 7 раз в неделю и минимальна у пациентов с ЭГЛЖ, тренировавшихся 3 раза в неделю: соответственно $1,10 \pm 0,37$ л/кг и $2,03 \pm 0,39$ л/кг ($F=5,36$ $p<0,023$).

При проведении трехфакторного анализа не выявлено сочетанного влияния тип ГЛЖ, длительность ГД и частоты тренировок на максимальную мощность ($F=0,554$ $p>0,1$) и длительность ($F=0,658$ $p>0,1$) выполнения физической нагрузки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Группа обследованных нами пациентов была представлена преимущественно больными с хроническим гломерулонефритом среднего возраста, умеренной выраженностью анемии, удовлетворительным качеством диализной терапии, нормальными запасами соматического и висцерального белка. Большинство из них имели признаки структурных изменений миокарда в виде ГЛЖ. Признаков нарушения глобальной сократимости миокарда выявлено не было. При сравнении основных клинико-лабораторных показателей группами пациентов с ГЛЖ отличалась умеренным повышением АД, большей длительностью диализной терапии. Несколько неожиданным оказалось, что у пациентов без ГЛЖ величина индекса Скрибнера и индекса Лоури были выше, чем у больных с ГЛЖ, хотя по величине дозы диализа (КТ/V) группы не различались. В индексах Лоури и Скрибнера математически большее влияние на величину показателя оказывает длительности сеанса ГД. Известно, что увеличение длительности сеанса ГД сопровождается лучшим детоксикационным эффектом и ассоциируется с большей продолжительностью и качеством жизни пациентов [12–14]. Вероятно, эти же обстоятельства могут объяснить выявленные нами различия.

Исходные величины МПК, METS, объем выполненной работы, максимальная мощность физической нагрузки были существенно снижены по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствовало о снижении не только физической работоспособности, но и выносливости обследованных. Физическая работоспособность и выносливость у клинически стабильных диализных пациентов в первую очередь зависят от состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Однако даже в покое у пациентов без ГЛЖ величины потребления кислорода, METS и МОД были ниже, чем у больных с ГЛЖ. Это позволяет думать, что ГЛЖ

при заместительной почечной терапии может в какой-то мере выполнять компенсаторную функцию. Нельзя не заметить при этом, что поддержание гемодинамики на достаточном для повседневной жизнедеятельности уровне достается дорогой ценой, если учитывать, к каким последствиям ГЛЖ в конце концов приводит.

Использование дозированных физических нагрузок в течение 12 месяцев оказало положительное влияние на пациентов обеих групп. При этом наилучшие результаты были получены у больных без ГЛЖ. Увеличение кислородного пульса и МОД в этой группе свидетельствовало о том, что улучшение показателей физической работоспособности произошло за счет активизации работы кардиореспираторной системы. Формально величина показателей физической работоспособности у больных без ГЛЖ стала такой же, как и у больных без ГЛЖ, однако это произошло без изменений сонографических показателей, ассоциированных с ГЛЖ.

На результаты тренировок у больных с ГЛЖ оказали влияние длительность диализной терапии, частота тренировок и тип ГЛЖ. При эксцентрической ГЛЖ эффективность физических тренировок была ниже по сравнению с концентрической ГЛЖ. Учитывая механизмы развития эксцентрической ГЛЖ можно предполагать, что для получения максимального эффекта физических тренировок у данной категории больных необходима интенсификация диализной тактики с целью достижения нормоволемии. В одном из недавних исследований было показано, что подобный подход способствует уменьшению выраженности ГЛЖ [15]. Улучшению изучаемых показателей у больных с ГЛЖ способствовали также длительность ГД менее года и проведение ежедневных тренировок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дозированных физических нагрузок эффективно в комплексной программе реабилитации больных, получающих лечение ГД. Наилучшие результаты могут быть получены у пациентов в периоде адаптации к ГД. Дополнительными факторами, снижающими результативность лечебной физкультуры являются отсутствие ежедневных тренировок и наличие эксцентрической ГЛЖ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Макарова ГА. Спортивная медицина. Советский спорт, М., 2004; 74-79
2. Koufaki P, Nash PF, Mercer TH. Assessing the efficacy of exercise training in patients with chronic disease. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34(8):1234-1241
3. Senden PJ, Sabelis LW, Zonderland ML et al.

Determinants of maximal exercise performance in chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11(1):41-47

4. Konstantinidou E, Koukouvou G, Kouidi E et al. Exercise training in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: comparison of three rehabilitation programs. *J Rehabil Med* 2002;34(1):40-45

5. Levendoglu F, Altintepe L, Okudan N et al. A twelve week exercise program improves the psychological status, quality of life and work capacity in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2004;17(6):826-832;

6. Molsted S, Eidemak I, Sorensen HT et al. Five months of physical exercise in hemodialysis patients: effects on aerobic capacity, physical function and self-rated health. *Nephron Clin Pract* 2004;96(3):76-81

7. Paoletti E, Bellino D, Cassottana P et al. Left ventricular hypertrophy in nondiabetic predialysis CKD. *Am J Kidney Dis* 2005;46(2):320-327

8. Томилина НА, Сторожаков ГИ, Гендлин ГЕ и др. Факторы риска и патогенетические механизмы гипертрофии левого желудочка при прогрессирующей хронической болезни почек и после трансплантации почки. *Тер арх* 2007; 79(6):34-40

9. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKT/V and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2 (4):

295-304

10. Scribner BH, Oreopoulos DG. The hemodialysis product (HDP): a better index of adequate dialysis than Kt/V. *Dial Transplant* 2002;31:13-15

11. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owens WF. The urea (clearance x dialysis time) product (Kt) as an outcome-based measure of hemodialysis dose. *Kidney Int* 1999; 56:729-737

12. Chazot C, Jean G. Treatment time. *Contrib Nephrol* 2008;161:154-161

13. Weinreich T, De los Rios T, Gauly A, Passlick-Deetjen J. Effects of an increase in time vs. frequency on cardiovascular parameters in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2006; 66(6):433-439

14. Fagugli RM, Pasini P, Pasticci F, Cio G. Effects of short daily hemodialysis and extended standard hemodialysis on blood pressure and cardiac hypertrophy: a comparative study. *J Nephrol* 2006 Jan-Feb;19(1):77-83

15. Fagugli RM, Pasini P, Pasticci F et al. Effects of short daily hemodialysis and extended standard hemodialysis on blood pressure and cardiac hypertrophy: a comparative study. *J Nephrol* 2006;19(1):77-83

Поступила в редакцию 28.02.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© А.А.Спасов, И.Н.Иежица, М.В.Харитоновна, М.С.Кравченко, Г.Л.Снигур, В.Б.Писарев, 2008
УДК 616.613-003.7-08.546.46]-092.4

А.А. Спасов¹, И.Н. Иежица¹, М.В. Харитоновна¹, М.С. Кравченко¹,
Г.Л. Снигур², В.Б. Писарев¹

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОЛЕЙ МАГНИЯ В КОРРЕКЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО КАЛЬЦИЙ- ФОСФАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

A.A. Spasov, I.N. Iejitsa, M.V. Haritonova, M.S. Kravchenco, G.L. Snigur,
V.B. Pisarev

THE EXPERIMENTAL BASIS FOR THE EFFICIENCY OF MAGNESIUM SALTS IN THE CORRECTION OF THE EXPERIMENTAL CALCIUM-PHOSPHATE NEPHROLITHIASIS

¹Научно-исследовательский институт фармакологии, ²кафедра патологической анатомии Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Изучение влияния солей магния на развитие кальций-фосфатного нефролитиаза. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** 42 белые крысы-самцы находились на кальцийизбыточной диете в течение 70 дней (содержание элементарного кальция в диете было в 1,8 раза выше суточной потребности). После того, как у животных с моделируемой патологией уровни кристаллурии и кальциурии стали достоверно отличаться от контрольных, им перорально через зонд вводили магния хлорид, магния L-аспарагинат, их комбинации с витамином В₆, магния сульфат и магне В₆ в дозе 50 мг элементарного магния на 1 кг массы тела. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Через 70 дней диеты у животных отмечался высокий уровень кальция и фосфатов в моче (на 49% и 40% выше, чем в группе интактного контроля), в 2 раза выросло соотношение Ca/Mg мочи, появилась кристаллурия. Объемная доля кальцификатов в почечной паренхиме составила 14%. В группах, получавших соли магния и их комбинации с витамином В₆, отмечался более низкий уровень кальция и фосфатов в сыворотке крови и моче, меньшая выраженность кристаллурии, меньший объем и размер кальцификатов. Наиболее эффективными оказались магния L-аспарагинат, его комбинация с витамином В₆ и магне В₆. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Представляется перспективным дальнейшее изучение данных солей магния в качестве средств для лечения кальций-фосфорного нефролитиаза.

Ключевые слова: кальция фосфат, гиперкальциурия, нефролитиаз, магний, магния хлорид, магния L-аспарагинат, пиридоксина гидрохлорид.

ABSTRACT

THE AIM. To study the influence of magnesium salt on the development of calcium-phosphate nephrolithiasis. **MATERIALS AND METHODS.** 42 male rats were on a calcium superfluous diet during 70 days (the content of elementary calcium in the diet exceeded in 1,8 times the normal daily need). After the level of crystaluria and calciuria of the animals with model-based pathology was reliably different from the control group, magnesium chloride, magnesium L – asparaginat, its combinations with vitamin B₆, magnesium sulphate and magne-B₆ in the dose of 50 mg of elementary magnesium on kg body weight was introduced per os through the stomach pump. **RESULTS.** After 70 days of the diet was noted the higher level of calcium and phosphate in the urine (to 49 % and 40 % than in the control group), twice increased the urine Ca/Mg ratio, appeared crystaluria. Inclusion volume fraction of calcificates in renal parenchyma was 14 %. In groups receiving magnesium salts and its combinations with vitamin B₆, was noted the lower level of calcium and phosphates in blood serum and urine, lower extend of crystaluria, lower volume and size of calcificates. The most effective was magnesium L – asparaginat, its combination with vitamin B₆ and magne-B₆. **CONCLUSION.** The further study of following magnesium salts as the remedy for the treatment of calcium-phosphate nephrolithiasis seems very promising.

Key words: calcium-phosphate, hypercalciuria, nephrolithiasis, magnesium, magnesium chloride, magnesium L – asparaginat, piridoxinum hydrochloride.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь – одно из наиболее часто встречающихся урологических заболеваний,

при этом у 70–80% пациентов в состав камней входят кальция оксалат и кальция фосфат [1]. При этом фосфат кальция может служить основой для образования ядра кристаллов кальция оксалата in vitro и in vivo и усиливает агрегацию кристаллов кальция оксалата [2, 3]. A. Schmiedl, P.O. Schwillе пока-

Спасов А.А. 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1. НИИ фармакологии Волгоградского государственного медицинского университета. E-mail Farm@interdacom.ru

**Состав кальцийсбалансированной
и гиперкальциевой полиминеральной смеси
(Parmar N.S., 2006)**

Состав микроэлементов	Гиперкальциевая смесь, г/кг	Кальцийсбаланси- рованная смесь
Кальция гидрофосфат	560	312
Хлорид натрия	69	69
Калия фосфат	230	230
Калия хлорид	112	112
Магния карбонат	35	35
Магния сульфат	20	20
Карбонат цинка	1,6	1,6
Карбонат меди	0,3	0,3
Селенит натрия	0,01	0,01
Сульфат хром калия	0,55	0,55
Йодид калия	0,01	0,01
Крахмал	0	250

зали, что у больных идиопатической возвратной гиперкальциемией, сопровождающейся нефролитиазом, часто наблюдается снижение уровня магния в эритроцитах [4]. Необходимо отметить, что в ряде регионов жесткость воды обусловлена именно солями кальция при относительно низком содержании солей магния, что является фактором риска развития нефролитиаза.

Целью настоящей серии экспериментов было исследование влияния солей магния на литогенность мочи при гиперкальциевой диете.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для исследования влияния солей магния на формирование кальций-фосфатного нефролитиаза эксперименты были выполнены на 48 белых беспородных крысах-самцах, исходной массой 180–250 г. Первая «интактная» группа животных составляла контроль. Остальные крысы получали диету, содержащую казеин (20%), крахмал (70%), куку-

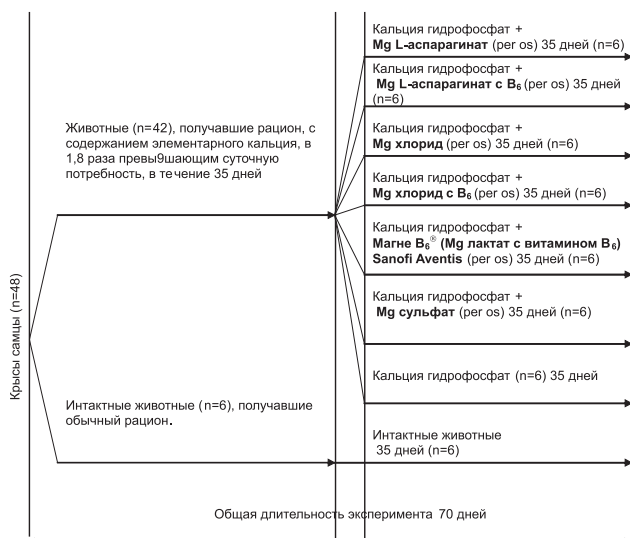


Рис. 1. План исследования по изучению влияния солей магния на уролитиаз в условиях гиперкальциевой диеты.

рузное масло (5%), DL-метионин (0,3%), холина битартрат (0,2%), ICN поливитаминовую смесь (1%), полиминеральную смесь AIN-76 (3,5%) с высоким содержанием кальция гидрофосфата (содержание элементарного кальция в 1,8 раза выше суточной потребности) (табл. 1).

План исследования представлен на рис. 1.

В моче и плазме крови уровень кальция оценивали колориметрическим методом по реакции образования окрашенного комплекса с о-крезолфталейном, неорганических фосфатов – с молибдатом аммония, креатинина – по реакции Яффе с использованием стандартных наборов фирмы «Лаксма» (Чехия). Содержание магния определяли в плазме, эритроцитах и моче животных спектрофотометрическим методом по цветной реакции с титановым желтым по методу Н.О. Kunkel, Р.В. Pearson [7]. Сбор мочи крыс осуществляли в метаболических камерах после пероральной водной нагрузки в течение суток. Для изучения мочевого осадка и измерения pH отбиралось 1 мл из первой трехчасовой порции мочи, центрифугировали ее при 3000 об/мин и изучали 10 мкл осадка под малым (ок. 15, об. 9) и большим (ок. 15, об. 40) увеличением микроскопа Биолам ЛОМО (г. Санкт-Петербург). В процессе микроскопии оценивался вид кристаллов. Уровень оксалатов в моче определялся титриметрически по методу Сивориновского [8]. Для оценки функции почечных канальцев рассчитывались следующие относительные показатели:

Фракционная экскреция магния (ФЭМg)[9]:

$$\text{ФЭМg} = \frac{U(\text{Mg}) \times P(\text{Cr})}{0.7 \times P(\text{Mg}) \times U(\text{Cr})} \times 100\%,$$

где $U(\text{Mg})$ и $U(\text{Cr})$ – концентрация соответственно магния и креатинина в моче, ммоль/л; $P(\text{Mg})$ и $P(\text{Cr})$ – концентрация соответственно магния и креатинина в плазме крови, ммоль/л.

Фракционная экскреция кальция/фосфатов (ФЭСа/Р) [10]:

$$\text{ФЭСа/Р} = \frac{U(\text{Ca/P}) \times P(\text{Cr})}{P(\text{Ca/P}) \times U(\text{Cr})} \times 100\%,$$

где U – концентрация кальция/фосфора/креатинина в моче, ммоль/л; P – концентрация кальция/фосфатов/креатинина в плазме крови, ммоль/л.

Для оценки функциональной активности клубочков рассчитывался клиренс креатинина $Cl(\text{Cr})$:

$$Cl(\text{Cr}) = \frac{U(\text{Cr}) \times V}{P(\text{Cr}) \times 24 \times 60},$$

где $U(\text{Cr})$ – концентрация креатинина в суточной

моче, ммоль/л; P(Cr) – концентрация креатинина в плазме крови, ммоль/л; V – суточный диурез, мл.

Также оценивались отношение концентрации кальция к концентрации магния и концентрации креатинина к концентрации оксалата в суточной моче [11]. Последний показатель косвенно характеризует зависимость функциональной активности клубочков от уровня оксалатов в моче.

После того, как у животных с моделируемой патологией уровни кристаллурии и кальциурии стали достоверно отличаться от контрольных, им через зонд вводили соли магния: Mg L-аспарагинат и Mg хлорид в чистом виде и в комбинации с витамином B₆, Mg сульфат, а также магнийсодержащий препарат магне B₆ (Mg лактат с витамином B₆) фирмы Sanofi Aventis (Франция) в дозе 50 мг элементарного магния на 1 кг массы тела. Соотношение магний/пиридоксин составляло 10:1.

Через 35 дней введения солей забой животных проводили методом декапитации под эфирным наркозом с соблюдением правил лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 50258-92, ГОСТ 3 51000.3-96 и 51000.4-96).

Для морфологических исследований почки фиксировали в течение 24 часов в нейтральном забуференном 4% растворе формалина (pH 7,4). Заливали в парафиновые блоки по общепринятым морфологическим методикам. На санном микротоме изготавливали поперечные срезы почек толщиной 3–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. С помощью программы «ВидеоТестМорфо-4» (Россия, СПб, 2004) определяли объемную долю кальцификатов (%) и их размеры (мкм²).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistika 6.0 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Дункана.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В данных исследованиях через 35 дней после начала экспериментальной диеты масса тела животных и диурез достоверно не изменились. У крыс, получавших диету, содержащую избыточные количества кальция, отмечалось статистически значимое увеличение в моче количества кристаллов кальция фосфата (с 2 ± 1 до 15 ± 4 ; $p=0,005$), концентрации кальция (с $3,43 \pm 0,24$ до $4,80 \pm 0,25$ ммоль/л, $p=0,001$), концентрации фосфатов (с $18,02 \pm 0,72$ до $26,29 \pm 1,46$ ммоль/л, $p=0,00027$). Соотношение Ca/Mg мочи возросло на 61% ($p=0,018$). Уровень оксалатов, pH мочи, клиренс креатинина у животных, получавших гиперкальциевую диету, достоверно не изменились (табл. 2).

В условиях гиперкальциевой диеты снизился уровень магния в плазме крови (с $1,17 \pm 0,03$ до $1,10 \pm 0,02$ ммоль/л, $p=0,07$), эритроцитах (с $1,82 \pm 0,02$ до $1,75 \pm 0,03$ ммоль/л, $p=0,048$) и моче (с $9,10 \pm 0,65$ до $8,27 \pm 1,19$ ммоль/л, $p=0,526$). В плазме крови выросла концентрация кальция (с $2,36 \pm 0,15$ до $2,95 \pm 0,24$ ммоль/л, $p=0,044$) и фосфатов (с $1,19 \pm 0,084$ до $1,57 \pm 0,065$ ммоль/л, $p=0,0021$) (табл. 3).

Фракционная экскреция кальция и фосфатов у животных с экспериментальной патологией возросла на 39,5% и 34% соответственно. Фракционная экскреция магния увеличилась на 18,7% ($p=0,327$) (см. табл. 3).

После формирования статистически значимой экспериментальной патологии животным в течение 35 дней вводили соли магния.

В дальнейшем, в группе, на протяжении 10 недель получавшей только диету, обогащенную кальцием фосфатом, патология прогрессировала: так, уровень кальция и фосфатов в моче вырос на 67% ($p<0,0001$) и 60% ($p<0,0001$) соответственно, усилилась кристаллурия (до 79 кристаллов в 10 мкл мочевого осадка, $p<0,0001$). Концентрации магния и оксалатов в моче снизились на 17% ($p=0,015$) и 22% ($p=0,085$) соответственно. Возросли фракционная экскреция фосфора – на 64% ($p=0,011$), фракционная экскреция кальция – на 70% ($p<0,0001$), фракционная экскреция магния – на 43% ($p=0,089$). Повышение в плазме крови концентрации кальция на 25% ($p=0,0044$) и фосфатов на 24% ($p=0,0072$) сопровождалось снижением уровня магния в плазме крови на 23% ($p=0,0011$), в эритроцитах – на 12% ($p=0,0034$). Клиренс креатинина достоверно не изменился. Отмечено увеличение соотношения Ca/Mg в моче в 2 раза ($p<0,0001$) (см. табл. 2). Масса животных и диурез статистически значимо не различались.

При морфологическом исследовании в группе животных, получавших магний-сбалансированную кальций-избыточную диету, отмечалось большое количество крупных ($205,3$ мкм²) кальцификатов во всех отделах мозгового вещества и собирательных трубочках, объемная доля которых составила 14%. В корковом веществе патологические включения отсутствовали (табл. 4; рис. 2).

У животных, получавших соли магния, по совокупности лабораторных показателей нефролитиаз протекал в более легкой форме по сравнению с группой экспериментальной патологии.

На 71-й день у животных, которым вводили изучаемые соли магния, отмечался статистически значимо более низкий уровень фосфатов, кальция и кристаллов в моче, чем в группе, получающей диету, перенасыщенную кальцием.

Таблица 2
Влияние солей магния на некоторые показатели мочи при пероральном введении (50 мг элементарного магния /кг массы тела животного) в условиях диеты с высоким содержанием кальция, 70-й день диеты/ 35-й день введения солей, $\bar{X} \pm m$

Показатель	F-статистика	Интактный контроль	Диета	Mg аспарагинат V_6 + диета	Mg аспарагинат + диета	Mg хлорид V_6 + диета	Mg хлорид + диета	Магне V_6 + диета	Mg сульфат + диета
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Диурез, мл	$F(7,40)=0,70$; $p=0,6719$	$5,2 \pm 0,31$ (n=6)	$6,45 \pm 0,7$ (n=6)	$5,57 \pm 0,40$ (n=6)	$5,43 \pm 0,52$ (n=6)	$5,68 \pm 0,43$ (n=6)	$5,70 \pm 0,34$ (n=6)	$5,47 \pm 0,63$ (n=6)	$5,17 \pm 0,66$ (n=6)
Масса тела, г	$F(7,40)=0,29$; $p=0,9523$	$230,2 \pm 16,3$ (n=6)	$227,5 \pm 19,5$ (n=6)	$217,0 \pm 5,9$ (n=6)	$234,0 \pm 18,5$ (n=6)	$232,7 \pm 7,1$ (n=6)	$238,7 \pm 9,9$ (n=6)	$231,5 \pm 8,6$ (n=6)	$235,0 \pm 11,4$ (n=6)
Концентрация магния в моче, мМ/л	$F(7,40)=15,91$; $p<0,0001$	$9,30 \pm 0,46$ (n=6)	$7,71 \pm 0,60^*$ (n=6)	$12,89 \pm 0,30^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$11,61 \pm 0,53^*$ $^{**} (n=6)$	$12,45 \pm 0,59^*$ $^{**} (n=6)$	$11,22 \pm 0,44^*$ $^{**} (n=6)$	$12,40 \pm 0,56^*$ $^{**} (n=6)$	$11,10 \pm 0,29^{*,**}$ (n=6)
Суточная экскреция магния, мкг на 100 г массы тела животного	$F(7,37)=3,99$; $p=0,0024$	$517,9 \pm 45,8$ (n=6)	$521,35 \pm 53,1$ (n=6)	$793,3 \pm 54,3^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$647,8 \pm 57,9$ (n=6)	$734,5 \pm 72,6^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$646,4 \pm 50,0$ (n=6)	$709,1 \pm 92,5^*$ $^{**} (n=6)$	$583,5 \pm 69,9$ (n=6)
Фракционная экскреция магния	$F(7,40)=1,44$; $p=0,2185$	$4,23 \pm 0,19$ (n=6)	$6,08 \pm 0,96$ (n=6)	$5,02 \pm 0,38$ (n=6)	$4,84 \pm 0,53$ (n=6)	$4,91 \pm 0,31$ (n=6)	$5,14 \pm 0,29$ (n=6)	$5,05 \pm 0,37$ (n=6)	$5,47 \pm 0,42$ (n=6)
Суточная экскреция фосфатов мочи, мг на 100 г массы	$F(7,40)=4,55$; $p=0,0008$	$1,30 \pm 0,16$ (n=6)	$2,47 \pm 0,16^*$ (n=6)	$1,61 \pm 0,16^{**}$ (n=6)	$1,57 \pm 0,15^{**}$ (n=6)	$1,52 \pm 0,14^{**}$ (n=6)	$1,57 \pm 0,11^{**}$ (n=6)	$1,52 \pm 0,20^{**}$ (n=6)	$1,69 \pm 0,30^{**}$ (n=6)
Концентрация фосфатов в моче, мМ/л	$F(7,40)=16,79$; $p<0,0001$	$17,56 \pm 0,66$ (n=6)	$28,35 \pm 1,15^*$ (n=6)	$20,14 \pm 0,94^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$21,64 \pm 0,51^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$20,01 \pm 0,88^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$21,16 \pm 1,00^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$20,54 \pm 0,67^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$24,37 \pm 0,96^*$ $^{**} (n=6)$
Фракционная экскреция фосфора, %	$F(7,40)=2,77$; $p=0,0190$	$5,81 \pm 0,43$ (n=6)	$9,51 \pm 0,84$ (n=6)	$7,15 \pm 0,92$ (n=6)	$7,08 \pm 0,70$ (n=6)	$6,83 \pm 0,54$ (n=6)	$7,77 \pm 0,76$ (n=6)	$6,46 \pm 0,54$ (n=6)	$7,91 \pm 0,97$ (n=6)
Концентрация кальция в моче, мМ/л	$F(7,40)=25,72$; $p<0,0001$	$4,32 \pm 0,05$ (n=6)	$7,21 \pm 0,31$ (n=6)	$5,14 \pm 0,15^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$5,36 \pm 0,22^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$5,21 \pm 0,18^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$5,48 \pm 0,11^*$ $^{**} (n=6)$	$5,13 \pm 0,15^*$ $^{**\# \ddagger} (n=6)$	$5,91 \pm 0,15^*$ $^{**} (n=6)$
Суточная экскреция кальция мочи, мг на 100 г массы	$F(7,40)=6,08$; $p<0,0001$	$0,19 \pm 0,02$ (n=6)	$0,38 \pm 0,03^*$ (n=6)	$0,25 \pm 0,01^{**}$ (n=6)	$0,24 \pm 0,03^{**}$ (n=6)	$0,24 \pm 0,02^{**}$ (n=6)	$0,25 \pm 0,01^{**}$ (n=6)	$0,23 \pm 0,03^{**}$ (n=6)	$0,25 \pm 0,03^{**}$ (n=6)
Фракционная экскреция кальция	$F(7,40)=4,30$; $p=0,0013$	$0,78 \pm 0,04$ (n=6)	$1,32 \pm 0,12^*$ (n=6)	$0,97 \pm 0,08^{**}$ (n=6)	$0,99 \pm 0,11^{**}$ (n=6)	$0,98 \pm 0,06^{**}$ (n=6)	$1,06 \pm 0,08^{**}$ (n=6)	$0,88 \pm 0,10^{**}$ (n=6)	$1,02 \pm 0,07^*$ $^{**} (n=6)$
Ca/Mg мочи	$F(7,40)=25,43$; $p<0,0001$	$0,47 \pm 0,02$ (n=6)	$0,96 \pm 0,09^*$ (n=6)	$0,40 \pm 0,016^{**}$ $^{\ddagger} (n=6)$	$0,47 \pm 0,04^{**}$ (n=6)	$0,42 \pm 0,02^{**\# \ddagger}$ (n=6)	$0,49 \pm 0,02^{**}$ (n=6)	$0,42 \pm 0,02^{**\# \ddagger}$ (n=6)	$0,53 \pm 0,02^{**}$ (n=6)
pH мочи	$F(7,40)=4,63$; $p=0,0007$	$6,35 \pm 0,12$ (n=6)	$7,20 \pm 0,17^*$ (n=6)	$7,30 \pm 0,19^{**\# \ddagger}$ (n=6)	$6,77 \pm 0,15^{**}$ (n=6)	$6,95 \pm 0,21^{**}$ (n=6)	$7,35 \pm 0,11^{**}$ (n=6)	$6,87 \pm 0,23^{**}$ (n=6)	$7,08 \pm 0,10^{**}$ (n=6)
Клиренс креатинина, мл в минуту	$F(7,40)=,12$; $p=0,9966$	$0,97 \pm 0,11$ (n=6)	$0,91 \pm 0,08$ (n=6)	$0,89 \pm 0,04$ (n=6)	$0,94 \pm 0,14$ (n=6)	$0,93 \pm 0,11$ (n=6)	$0,91 \pm 0,07$ (n=6)	$0,96 \pm 0,08$ (n=6)	$0,89 \pm 0,13$ (n=6)
Количество кристаллов оксалата в	$F(7,40)=11,86$; $p<0,0001$	3 ± 2 (n=6)	$79 \pm 13^*$ (n=6)	$31 \pm 8^{***}$ (n=6)	$28 \pm 4^{***}$ (n=6)	$33 \pm 6^{***}$ (n=6)	$35 \pm 6^{***}$ (n=6)	$37 \pm 4^{***}$ (n=6)	$42 \pm 5^{***}$ (n=6)

Примечание: Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistika 6.0 с использованием однофакторного дисперсионного анализа и критерия Дункана; * – отличия достоверны от контроля; ** – отличия достоверны от группы животных, получавших магний-сбалансированную кальций-избыточную диету; ‡ – достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат + V_6 ; ‡ – достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат; * – достоверно от группы животных, получавших Mg хлорид; ‡ – достоверно от группы животных, получавших магне V_6 ; ‡ – отличия достоверны от группы животных, получавших Mg сульфат; n – количество животных в группе на момент измерения.

У животных, получавших соли магния, уровень магния в эритроцитах стал статистически значимо выше, чем в норме ($1,80 \pm 0,03$ ммоль/л) и при патологии ($1,59 \pm 0,05$ ммоль/л). По уровню магния в эритроцитах группы, получавшие соли магния, расположились в следующем порядке: Mg хлорид в комбинации с витамином B₆ [$2,14 \pm 0,05$ мМ/л] > Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B₆ [$2,02 \pm 0,06$ мМ/л] > Mg L-аспарагинат [$1,90 \pm 0,04$ ммоль/л] > Магне B₆ [$1,91 \pm 0,02$ мМ/л] > Mg хлорид [$1,88 \pm 0,02$ мМ/л] > Mg сульфат [$1,84 \pm 0,04$ ммоль/л]. При этом были обнаружены следующие статистически значимые различия: группы, получавшие Mg L-аспарагинат и Mg хлорид в комбинациях с витамином B₆ достоверно отличались друг от друга и от остальных изучаемых солей магния. В то же время уровень магния в эритроцитах животных, получавших Mg хлорид и Mg L-аспарагинат, имел статистически значимые различия лишь с группой экспериментальной патологии. Необходимо отметить, что, несмотря на статистически значимые межгрупповые различия, в группах животных, получавших препараты магния, все изменения были в пределах верхних границ физиологической нормы (см. табл. 3).

Концентрация магния в моче после введения солей достоверно повысилась по сравнению группами контроля и патологии. Результат ранжирования групп по показателю концентрации магния в моче выглядит следующим образом: Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B₆ [$12,89 \pm 0,30$ ммоль/л] > Mg хлорид в комбинации с витамином B₆ [$12,45 \pm 0,59$ ммоль/л] > Магне B₆ [$12,40 \pm 0,56$ мМ/л] > Mg L-аспарагинат [$11,61 \pm 0,53$ ммоль/л] > Mg хлорид [$11,22 \pm 0,44$ мМ/л] > Mg сульфат [$11,10 \pm 0,29$ мМ/л]. Группа животных, получавших Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B₆, статистически значимо превосходила группы Mg хлорида и Mg сульфата. Группа Mg L-аспарагината в комбинации с витамином B₆ достоверно отличалась от всех других групп, а Mg хлорида в комбинации с витамином B₆ – от Mg хлорида.

В группах крыс, получавших соли магния, произошло снижение концентрации кальция в плазме крови на 12–14%, фосфатов – на 11–17% по сравнению с группой экспериментальной патологии (см. табл. 3).

Данные изменения сопровождались уменьшением кальциурии и фосфатурии на 20–30%, интенсивность кристаллурии снизилась в 2 раза. После перорального введения солей магния снизилось соотношение Ca/Mg мочи, которое было минимальным в группе, получавшей Mg L-аспарагинат в комбинации с витамином B₆. Клиренс креатинина в

Таблица 3
Влияние солей магния на некоторые показатели крови при пероральном введении в условиях диеты с высоким содержанием кальция, 70-й день диеты/ 35-й день введения солей, $\bar{X} \pm m$

Показатель	F-статистика	Интактный контроль	Диета	Mg аспарагинат B ₆ + диета	Mg аспарагинат + диета	Mg хлорид B ₆ + диета	Mg хлорид + диета	Магне B ₆ + диета	Mg сульфат + диета
Магний плазмы, мМ/л	F(7,40)=16,48; p<0,0001	1,20±0,05 (n=6)	0,91±0,03* (n=6)	1,61±0,07* ^{*,**,#,†,‡} (n=6)	1,46±0,06* ^{*,**,#} (n=6)	1,58±0,07* ^{*,**,#,†,‡} (n=6)	1,38±0,04* ^{*,**,#,†,‡} (n=6)	1,39±0,09* ^{*,**} (n=6)	1,21±0,07* ^{**} (n=6)
Магний эритроцитов, мМ/л	F(7,40)=18,90; p<0,0001	1,80±0,03 (n=6)	1,59±0,05* (n=6)	2,02±0,06* ^{*,**,#,†,‡} (n=6)	1,90±0,04** (n=6)	2,14±0,05* ^{*,**,#} §,†,‡(n=6)	1,88±0,02** (n=6)	1,91±0,02* ^{*,‡} (n=6)	1,84±0,04* ^{**} (n=6)
Концентрация креатинина в плазме крови, мМ/л	F(7,40)=1,47; p=0,2062	62,50±3,17 (n=6)	69,85±2,83 (n=6)	64,0±2,20 (n=6)	64,65±2,68 (n=6)	63,86±2,80 (n=6)	61,60±2,37 (n=6)	58,77±4,06 (n=6)	61,71±2,69 (n=6)
Концентрация фосфатов в плазме крови, мМ/л	F(7,40)=1,83; p=0,1085	1,19±0,09 (n=6)	1,47±0,06* (n=6)	1,26±0,08** (n=6)	1,30±0,058** (n=6)	1,28±0,04** (n=6)	1,22±0,07** (n=6)	1,26±0,09** (n=6)	1,30±0,06** (n=6)
Концентрация кальция в плазме крови, мМ/л	F(7,40)=1,78; p=0,1176	2,13±0,12 (n=6)	2,67±0,05* (n=6)	2,33±0,14** (n=6)	2,31±0,15** (n=6)	2,33±0,14** (n=6)	2,30±0,12** (n=6)	2,32±0,014** (n=6)	2,39±0,10 (n=6)

Примечание: Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistika 6.0 с использованием однофакторного дисперсного анализа и критерия Дункана; * – отличия достоверны от контроля; ** – отличия достоверны от группы животных, получавших магний-сбалансированную кальций-избыточную диету; § – достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат + B₆; † – достоверно от группы животных, получавших Mg L-аспарагинат; # – достоверно от группы животных, получавших Mg хлорид; ‡ – отличия достоверны от группы животных, получавших Mg сульфат; n – количество животных в группе на момент измерения.

Таблица 4

Влияние солей магния на морфометрические параметры кальцификатов почечной паренхимы при пероральном введении (50 мг элементарного магния /кг массы тела животного) в условиях диеты с высоким содержанием кальция, 70-й день диеты/ 35-й день введения солей

Группы	Объемная доля, % от поля зрения	Размеры, мкм ²
Интактный контроль	0	-
Диета	14	205,3±15,5
Диета + Mg L-аспарагинат В ₆	4	98,7±7,2*
Диета + L-аспарагинат	5	111,3±14,1 *
Диета + Mg хлорид вит. В ₆	12	193,4±16,4
Диета + Mg хлорид	10	181,2±9,2
Диета + Mg сульфат	5	93,8±3,6*
Диета + магне В ₆	4	55,8±6,1*

Примечание: Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью t критерия Стьюдента; * – отличия достоверны от группы животных, получавших магниев-сбалансированную кальций-избыточную диету.

группах животных, получавших соли магния, достоверно не изменился.

По степени коррекции гиперкальциемии и гиперфосфатемии, выделения кристаллов фосфата кальция исследуемые соли проявили сходную эффективность.

В ходе морфологических исследований у животных, получавших соли магния были выявлены следующие изменения. У крыс, которым вводили Mg L-аспарагинат в сочетании с витамином В₆,

отмечались единичные кальцификаты в корковом и мозговом веществе (преимущественно во внутренней зоне). В наружной зоне мозгового вещества определялось умеренное количество кальцификатов (98,7 мкм²), объемная доля которых составила 4% (см. табл. 4; рис. 2). У животных, получавших Mg L-аспарагинат, отмечались единичные кальцификаты в корковом и наружной зоне мозгового вещества (111,3 мкм²). Во внутренней зоне мозгового вещества содержалось большее количество кальцификатов, объемная доля которых достигала 5% (см. табл. 4; рис. 2).

В почках животных, получавших Mg хлорид в сочетании с витамином В₆, отмечалось умеренное количество кальцификатов преимущественно в корковом веществе (193,4 мкм²). Однако во внутренней зоне мозгового вещества количество кальцификатов было выраженное – объемная доля составляла 12% (см. табл. 4; рис. 2).

При введении Mg хлорида отмечалось умеренное количество кальцификатов во внутренней зоне мозгового вещества (объемная доля – 10%, размерами до 181,2 мкм²). В наружной зоне мозгового вещества находились единичные кальцификаты. В корковом веществе патологические отложения солей кальция отсутствовали (см. табл. 4; рис. 2).

При введении Mg сульфата отмечалось выраженное количество кальцификатов во внутренней зоне мозгового вещества. В наружной зоне мозгового вещества находились единичные мелкие кальцификаты (объемная доля – 5%; 93,8 мкм²) (см. табл. 4; рис. 2).

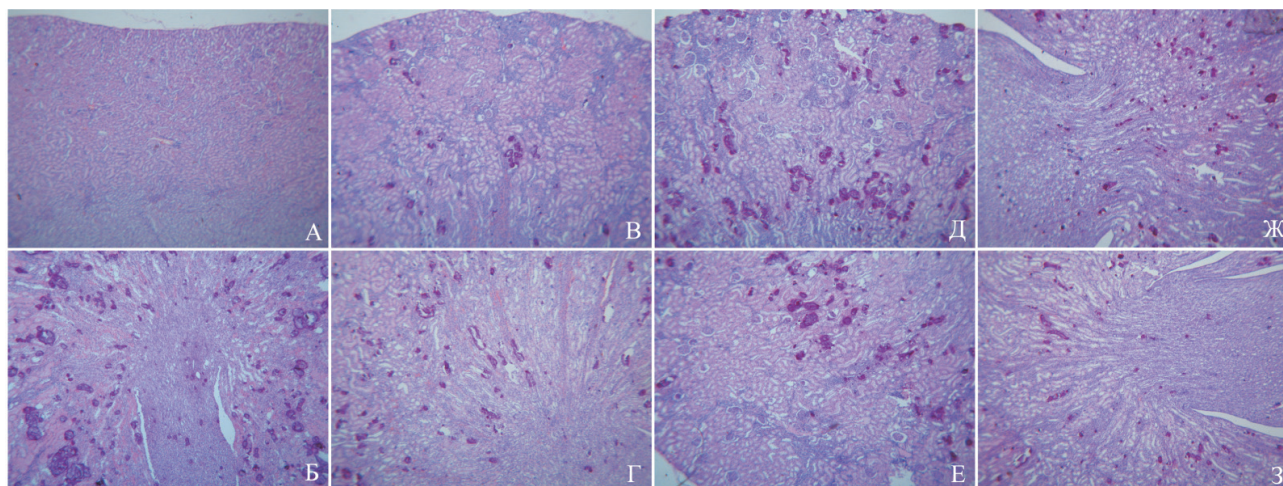


Рис. 2. Влияние солей магния на объемную долю кальцификатов почечной паренхимы при пероральном введении (50 мг элементарного магния на кг массы тела животного) в условиях гиперкальциевого нефролитиаза, 70 день диеты/35 день введения солей. Примечание: А – контроль, Б – магниев-сбалансированная кальций-избыточная диета, В – животные на магниев-сбалансированной кальций-избыточной диете, получавшие Mg сульфат, Г – животные на магниев-сбалансированной кальций-избыточной диете, получавшие Mg хлорид в комбинации с пиридоксином, Д – животные на магниев-сбалансированной кальций-избыточной диете, получавшие Mg хлорид, Е – животные на магниев-сбалансированной кальций-избыточной диете, получавшие магнеВ₆. Ж – животные на магниев-сбалансированной кальций-избыточной диете, получавшие Mg L-аспарагинат, З – животные на магниев-сбалансированной кальций-избыточной диете, получавшие Mg L-аспарагинат в комбинации с пиридоксином. Окраска гематоксилином и эозином. об. ×5, ок. ×10.

В группе животных, получавших магне В₆, отмечались единичные кальцификаты в корковом, наружной и внутренней зонах мозгового вещества (объемная доля – 4%; 55,8 мкм²). Во внутренней зоне мозгового вещества у нескольких животных количество кальцификатов было умеренное (см. табл. 4; рис. 2).

Таким образом, данные проведенного морфологического исследования свидетельствуют о значительном уменьшении объемной доли кальцификатов у животных, получавших Mg L-аспарагинат и его комбинацию с витамином В₆, Mg сульфат, магне В₆, по сравнению с группой животных с нефролитиазом.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследований было показано, что у животных, получавших кальцийфосфат-избыточную диету, повышение концентрации кальция и фосфатов в крови и моче сопровождалось снижением уровня магния и оксалатов. Это подтверждает данные об антагонистических отношениях кальция, фосфатов, магния и оксалатов на этапе их адсорбции в кишечнике [12]. Соли магния в больших дозах при пероральном введении приводят к снижению уровня фосфатов и кальция в крови и моче, вследствие чего происходит снижение выраженности кристаллурии, тормозится кальцификация почечной паренхимы. По данным Т. Murayama и соавт., высокая экскреция кальция с мочой напрямую связана с повышенным риском формирования кальций-оксалатных и кальций-фосфатных конкрементов, поэтому снижение экскреции кальция при терапии солями магния в условиях гиперкальциевого диеты является благоприятным фактором [13]. Согласно данным S. Bisaz и соавт., магний на 20 % повышает растворимость фосфатов и препятствует их преципитации [14]. Можно предположить, что выраженный антилитогенный эффект магния L-аспарагината в комбинации с витамином В₆ объясняется повышением биодоступности магния в присутствии пиридоксина [15, 16], а также тем, что аспарагиновая кислота входит в состав ингибитора уролитиаза уропонтин [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в результате введения в рацион больших количеств кальция гидрофосфата у животных сформировался кальцийфосфатный нефролитиаз. Соли магния при пероральном введении снижали уровень кальция и фосфатов в крови и моче, уменьшали выраженность кристаллурии, препятствовали дальнейшему развитию нефрокальциноза. При этом наиболее эффективными

были: магния L-аспарагинат, его сочетание с витамином В₆, магне В₆ и магния сульфат. Таким образом, представляется перспективным дальнейшее изучение данных солей магния в качестве средств для лечения кальций-фосфатного нефролитиаза.

Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований, региональный грант РФФИ «Поволжье» № 07-04-96606 «Нарушения гомеостаза магния и его коррекция в патогенезе формирования уролитиаза».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115 (10): 2598-2608
2. Meyer JL, Smith LH. Epitaxial relationships in urolithiasis. The calcium oxalate monohydrate-hydroxiapatite system. *Clin Sci Mol Med* 1975; 49: 369-374
3. Ohman S, Larsson L, Tiselius HG. Clinical significance of phosphate in calcium oxalate renal stones. *Ann Clin Biochem* 1992; 29 (1) : 59-63
4. Schmiedl A, Schwille PO. Magnesium status in idiopathic calcium urolithiasis-an orientational study in younger males. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1996; 34 (5): 393-400
5. Hubbell RB, Mendel LB, Wakeman AJ. A salt mixture for use in experimental diets. *J Nutr* 1937; 14: 273-285
6. Parmar NS, Prakash S. *Screening Methods in pharmacology*, Alpha science International Ltd. Oxford, U.K. 2006; 256-263
7. Меньшиков ВВ, Делекторская ЛН, Золотницкая РМ. *Лабораторные методы исследования в клинике: справочник*. Медицина, М., 1987; 266-267
8. Сивориновский ГА. Количественное определение щавелевой кислоты в моче. *Лаб дело* 1969; (7): 401-404
9. Allegra A, Corica F, lentile R et al. Plasma (total and ionized), erythrocyte and platelet magnesium levels in renal transplant recipients during cyclosporine and/or azathioprine treatment. *Magnes Res* 1998; 11 (1): 11-18
10. Garsia-Rodriguez MB, Peres-Garsia CC, Rios-Granja MA et al. Renal handling of calcium and phosphorus in experimental renal hyperparathyroidism in dogs. *Vet Res* 2003; 34: 79-87
11. Рыбина ИЛ, Вошула ВИ. Оценка роли метаболизма оксалата в этиопатогенезе мочекаменной болезни. *БМЖ* 2006; (1): 15-19
12. Ritchie G, Kerstan D, Dai L-Jun. 1,25(OH)₂D₃ stimulates Mg²⁺ uptake into MDCT cells: modulation by extracellular Ca²⁺ and Mg²⁺. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280: F868-F878
13. Murayama T, Sakai N, Takano T, Yamada T. Role of the urinary calcium in the growth of calcium stone. *Hinyokika Kyo* 2004; 50 (7): 451-455
14. Bisaz S, Felix R, Neuman NM, Fleisch H. Quantitative determination of inhibitors of calcium phosphate precipitation in whole urine. *Min Electrolyte Metab* 1978; 1: 75-78
15. Iezhitsa IN, Spasov AA, Kravchenko MS et al. Comparative study of magnesium salts' bioavailability in rats fed with magnesium-deficient diet. *J Japan Soc Magnes Res* 2006; 25 (2): 99(153)
16. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial preparations. *Magnes Res* 2001; 14 (4): 257-262
17. Addadi L, Weiner S. Interactions between acidic proteins and crystals: stereochemical requirements in biomineralization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82 (12): 4110-4114

Поступила в редакцию 10.03.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© В.Н.Ткачук, С.Х.Аль-Шукри, М.А.Цинаев, 2008
УДК 616.613-003.7-08

В.Н. Ткачук¹, С.Х. Аль-Шукри¹, М.А. Цинаев¹

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ КОРАЛЛОВИДНЫХ КАМНЕЙ ПОЧЕК

V.N. Tkachuk, S.Kh. Al-Ahukri, M.A. Tsinaev

THE COMPARATIVE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF THE MODERN METHODS OF TREATMENT OF CORAL RENAL CALCULI

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось проведение сравнительной оценки эффективности современных методов лечения больных коралловидным нефролитиазом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 138 больных коралловидным нефролитиазом, которые в соответствии с классификацией, предложенной на IV Всесоюзном съезде урологов (1990), были разделены на 4 группы, больные были обследованы до проведенного лечения, в ближайшем послеоперационном периоде и через 6 мес. – 9 лет после выписки из клиники. Обследование включало общеклинические, лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические и радиологические методы исследования. Плотность камня определяли по шкале Хоунсфилда. Чаще всего больным выполняли дистанционную ударно-волновую литотрипсию и чрескожную нефролитотрипсию. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** После проведенного лечения полное разрушение коралловидного камня было отмечено у 90,6% больных. При этом наиболее эффективной была «сэндвич»-терапия, включающая чрескожную нефролитотрипсию с последующей дистанционной ударно-волновой литотрипсией резидуальных камней. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выбор метода лечения больных коралловидным нефролитиазом зависит от формы, объема и плотности камня, клинических проявлений заболевания, имеющихся осложнений, функции почек и состояния уродинамики верхних мочевыводящих путей.

Ключевые слова: коралловидный нефролитиаз, дистанционная ударно-волновая литотрипсия, чрескожная нефролитотрипсия.

ABSTRACT

THE AIM. A comparative evaluation of the efficiency of the modern methods of treatment of patients with coral nephrolithiasis. **PATIENTS AND METHODS.** Under medical observation were 138 patients with coral nephrolithiasis, who were, according to the classification proposed on the IV all-union urologists' congress (1990), divided into 4 groups, the patients were examined before the treatment, in the near postoperative period and after 6 month – 9 years after the discharge. The examination included the clinical, laboratory, ultrasound, X-ray and radiological methods. The density of the calculus was determined by the Hounsfield scale. More often the patients had the distant shock-wave lithotripsy and percutaneous nephrolithotripsy. **RESULTS.** After the treatment the total destruction of the coral calculi was noted in 90,6% patients. The most effective was the «sandwich» therapy, which included percutaneous nephrolithotripsy with the following distant shock-wave lithotripsy of residual calculi. **CONCLUSION.** The choice of the method of the treatment of the patients with coral nephrolithiasis depends on the form, volume and density of the calculi, clinical manifestations of the illness, complications, renal function and the state of the urodynamics of the upper urinary tract.

Key words: coral nephrolithiasis, distant shock-wave lithotripsy, percutaneous nephrolithotripsy.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь является актуальной проблемой современной медицины, так как занимает одно из ведущих мест среди урологических заболеваний [1, 2]. По данным НИИ урологии Росмедтехнологий (Москва), в Российской Федерации на долю мочекаменной болезни в структуре урологической заболеваемости приходится от 28,3 до 33,9% [3]. В последние годы возросла частота выявления коралловидного нефролитиаза, который

диагностируют у 8–35% больных мочекаменной болезнью [2, 4, 5].

В настоящее время дискуссионным и противоречивым является определение подходов к лечению больных коралловидным нефролитиазом [1, 6–8]. В мировой практике в настоящее время применяют четыре основных метода лечения больных с коралловидными камнями почек: 1) дистанционную ударно-волновую литотрипсию (ДУВЛ) как самостоятельный метод лечения; 2) чрескожную нефростомию в сочетании с контактным дроблением камня; 3) чрескожную нефролитотрипсию (ЧНАТ) с последующей дистанционной ударно-вол-

Ткачук В.Н., 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра урологии. Тел.: (812)-234-66-68

Таблица 1

**Распределение больных с коралловидными камнями почек
по виду камней и характеру лечения**

Группы больных	Вид камня	Число больных	Характер лечения						
			ДУВЛ (моно-терапия)	ДУВЛ со-стентом	ДУВЛ с чрескожной нефростомией	Чрескожная нефростомия с контактной литотрипсией	Чрескожная литотрипсия с последующей ДУВЛ резидуального камня	Открытое оперативное вмешательство (моно-терапия)	Открытое оперативное вмешательство + ДУВЛ резидуального камня
K ₁	Частично коралловидные камни, основной объем которых занимает лоханку, но имеются небольшие отроги в одну из чашечек	19	10	9	–	–	–	–	–
K ₂	Частично коралловидные камни, занимающие лоханку и одну из чашечек	33	2	21	10	–	–	–	–
K ₃	Частично коралловидные камни, занимающие лоханку и две чашечки	39	–	4	12	13	8	2	–
K ₄	Полные коралловидные камни	47	–	–	–	–	14	4	29
Всего		138	12 (8,7%)	34 (24,6%)	22 (15,9%)	13 (9,4%)	22 (15,9%)	6 (4,3%)	29 (21,0%)

новой литотрипсией резидуальных фрагментов (т.н. комбинированная «сэндвич»-терапия); 4) открытое оперативное удаление камня путем пиелолитотомии, пиелокаликотомии, секционной нефролитотомии и других вмешательств. Однако в послеоперационном периоде у 32–50% больных выявляют различные осложнения: ухудшение функции почек, обострение хронического пиелонефрита вплоть до его гнойных форм и уросепсиса, почечное кровотечение и др. [9–12]. Выбрать наименее травматичное пособие при лечении больных коралловидным нефролитиазом – одна из самых сложных задач в урологической практике. Своеобразие патогенеза клинической картины заболевания и методов его лечения позволили выделить коралловидный нефролитиаз в самостоятельную нозологическую форму [7, 9, 10].

Целью настоящей работы явилось проведение сравнительной оценки эффективности современных методов лечения больных коралловидным нефролитиазом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 138 больных коралловидным нефролитиазом, которые в со-

ответствии с классификацией, предложенной на IV Всесоюзном съезде урологов [13, 14], были разделены на 4 группы. К первой группе (K₁) были отнесены 19 (13,8%) больных с частично коралловидными камнями почек, основной объем которых занимал лоханку, но имелись небольшие отроги в одну из чашечек. Вторую группу (K₂) составили 33 (23,9%) больных с частично коралловидными камнями почек, занимающих лоханку и одну из чашечек, т.е. более 60% объема чашечно-лоханочной системы. К третьей группе (K₃) были отнесены 39 (28,3%) больных с частично коралловидными камнями почек, занимающих лоханку и не менее двух чашечек, т.е. 60–80% объема чашечно-лоханочной системы. В четвертую группу (K₄) были включены 47 (34,1%) больных с полными коралловидными камнями почек, занимающих всю чашечно-лоханочную систему почки или более 80% ее объема.

В табл. 1 отражен характер лечения наблюдаемых нами больных коралловидным нефролитиазом в зависимости от вида камня. Характер лечения больных коралловидным нефролитиазом был определен в первую очередь видом камня, а также и имеющимися осложнениями болезни, в пер-

вую очередь активностью хронического пиелонефрита, состоянием уродинамики верхних мочевыводящих путей и функциональным состоянием почки.

Возраст больных колебался от 22 до 65 лет и в среднем составил $47,5 \pm 3,6$ лет. Женщин было 75 (54,3%), мужчин – 63 (45,7%). В левой почке коралловидные камни находились у 67 (48,6%) больных, в правой – у 71 (51,4%) больного. У 12 (8,7%) больных коралловидные камни были рецидивными.

В исследуемую группу не были включены больные, которым по поводу коралловидного нефролитиаза была выполнена нефрэктомия.

Наблюдаемые нами пациенты с коралловидными камнями были обследованы в динамике: до проведенного лечения при их госпитализации, в ближайшем периоде после выполненного лечения и через 6 мес. – 9 лет после выписки. Обследование было комплексным и включало общеклинические, лабораторные, ультразвуковые, рентгенологические и радиологические методы исследования.

Основными критериями диагностики коралловидного нефролитиаза были данные, определяющие размер и плотность камня по шкале Хоунсфилда («Н»), его стереометрическое расположение, степень активности воспалительного процесса в почке, функциональное состояние почек, состояние уродинамики верхних мочевыводящих путей, ангиоархитектонику почки.

Ультразвуковое исследование и доплерографию почек выполняли на аппарате «Aloka-Prosaund-4000». Всем больным выполняли обзорный снимок мочевых путей и экскреторную урографию. Для оценки состояния уродинамики верхних мочевыводящих путей использовали классификацию, предложенную М.Ф.Трапезниковой и соавт. (1980). У всех больных с помощью компьютерной томографии определяли плотность камня в единицах «Н». Определяли форму, размер и объем конкрементов

и степень выраженности ретенционных изменений чашечно-лоханочной системы почек. Определение функционального состояния почек включало изучение уровня креатинина и мочевины сыворотки крови, скорости клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции воды по пробе Реберга-Тареева, определение осморегулирующей функции почек с расчетом показателей по методике, описанной Ю.В.Наточиным (1972), выполнение радиоизотопной ренографии.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программ Statistica-6. Для оценки межгрупповых значений применяли t-критерий Стьюдента, а при сравнении частотных величин использовали χ^2 -критерий Пирсона. Различия признавались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основными критериями оценки результатов проведенного лечения больных коралловидным нефролитиазом были: 1) степень освобождения почки от камня после завершения основного лечения; 2) рецидив камнеобразования в оперированной почке; 3) наличие осложнений в ближайшем послеоперационном периоде (кровотечение, обострение пиелонефрита, почечная колика и др.); 4) течение хронического пиелонефрита в отдаленном периоде; 5) функциональное состояние оперированной почки в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах; 6) состояние внутривисцерального кровотока после проведенного лечения.

В табл. 2 приведены данные о степени освобождения почки от коралловидного камня после выполненного лечения. Полное разрушение (удаление) камня сразу же после проведенного лечения имело место у 125 (90,6%) из 138 больных коралловидным нефролитиазом, в том числе у 61 (95,3%) из 64 больных после ДУВЛ, у 10 (79,6%) из 13 больных после чрескожной нефролитотрипсии, у всех 22 (100%) больных после «сэндвич»-

Таблица 2

Эффективность лечения больных коралловидным нефролитиазом

Характер лечения	Количество больных	Результаты лечения		
		полное разрушение (удаление) камня	частичное разрушение (удаление) камня	камень разрушить (удалить) не удалось
1. ДУВЛ (монотерапия)	12	12	–	–
2. ДУВЛ (со стентом)	34	30	3	1
3. ДУВЛ (с чрескожной нефростомией)	22	19	2	1
4. ЧНЛТ	13	10	1	2
5. ЧНЛТ + ДУВЛ	22	22	–	–
6. Открытое оперативное вмешательство	6	5	1	–
7. Открытое оперативное вмешательство + ДУВЛ	29	27	2	–
ВСЕГО	138	125 (90,6%)	9 (6,5%)	4 (2,9%)

Рецидив камнеобразования после различных методов лечения больных коралловидным нефролитиазом в течение 5 лет

Характер лечения	Количество больных	Рецидив камнеобразования
1. ДУВЛ (монотерапия)	12	1 (8,3%)
2. ДУВЛ (со стентом)	32	3 (9,4%)
3. ДУВЛ (с чрескожной нефростомией)	21	1 (4,8%)
4. ЧНЛТ	10	2 (20,0%)
5. ЧНЛТ + ДУВЛ	22	1 (4,5%)
6. Открытое оперативное вмешательство	5	2 (40,0%)
7. Открытое оперативное вмешательство + ДУВЛ	28	2 (7,1%)
ВСЕГО	130	12 (9,2%)

терапии, включающей чрескожную нефролитотрипсию с последующей ДУВЛ резидуальных фрагментов, у 5 (83,3%) из 6 больных после выполнения открытого оперативного вмешательства и у 27 (93,1%) из 29 больных после выполнения открытого оперативного вмешательства с последующей ДУВЛ резидуальных фрагментов. За полное разрушение камня мы, как и другие авторы [6, 10, 15], принимали такую степень его дезинтеграции, когда фрагменты разрушенного камня имели менее 3 мм в диаметре. При этом необходимо отметить, что эффективность проведенного лечения зависела от формы, размера и плотности коралловидного камня почки.

Эффективным лечение больных коралловидным нефролитиазом с помощью дистанционной или контактной литотрипсии следует считать не только полную дезинтеграцию камня, но и отхождение всех фрагментов разрушенного камня в течение 3 мес. после процедуры [9, 15]. Длительность периода отхождения фрагментов разрушенного камня была различной. Если к моменту выписки больных из стационара отхождение всех фрагментов разрушенного камня было отмечено только у 56 (46,7%) из 120 больных этой группы, то при контрольном обследовании через 3 мес. после процедуры полное отхождение всех фрагментов было выявлено у всех 120 больных и еще у 5 (55,6%) из 9 больных с частичным разрушением камня. Таким образом, через 3 мес. после выполненного лечения полностью избавились от коралловидного камня 130 (94,2%) из 138 больных. Остались в почке крупные фрагменты разрушенного камня у 4 (2,9%) больных и камни разрушить не удалось еще у 4 (2,9%) больных.

Одним из важных критериев оценки эффективности лечения больных коралловидным нефролитиазом является рецидив камнеобразования. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия, чрескожная литотрипсия и открытое оперативное вмешательство не являются этиотропным мето-

дом лечения нефролитиаза, а поэтому рецидивы заболевания могут иметь место при любом из этих способов терапии. По данным литературы [1, 6, 8, 16], рецидив коралловидного нефролитиаза спустя 3-6 лет после лечения выявляют у 7,6–28,5% пациентов.

Рецидив коралловидного нефролитиаза спустя 5 лет после полного разрушения (удаления) камня и отхождения всех фрагментов разрушенного камня через 3 мес. после вмешательства был выявлен у 12 (9,2%) из 130 наблюдаемых нами больных (табл. 3). Реже рецидивные камни были диагностированы после ЧНЛТ в сочетании с ДУВЛ (4,5%), чем после открытых оперативных вмешательств в сочетании с ДУВЛ (7,1%) и ДУВЛ в виде монотерапии (7,7%). Еще чаще рецидив нефролитиаза был отмечен после ЧНЛТ в виде монотерапии (20%) и открытого оперативного вмешательства (40%). Из 12 больных с рецидивным камнеобразованием у 6 камни были выявлены в течение первого года после лечения, у 4 – в течение второго года, а у 2 – через 3-5 лет после проведенного лечения. Частота рецидива камнеобразования в значительной степени зависела от вида коралловидного камня. Так при K_1 и K_2 рецидив камнеобразования был выявлен у 5,8% больных при K_3 – у 7,7% ($p < 0,05$), а при K_4 – у 12,8% пациентов ($p < 0,001$).

Почти у всех больных, страдающих коралловидными камнями почек, до лечения выявляют хронический пиелонефрит [2, 7, 9]. В послеоперационном периоде у 32–50% больных имеет место обострение хронического пиелонефрита вплоть до его гнойных форм и уросепсиса [4, 11, 12].

У всех наблюдаемых нами больных перед лечением был диагностирован хронический пиелонефрит, в том числе у 85 (61,6%) – в латентной фазе воспаления, а у 53 (38,4%) – в фазе ремиссии. Всем больным перед лечением коралловидного нефролитиаза для профилактики обострения пиелонефрита в послеоперационном периоде назначали антибиотики фторхинклонового или цефалоспоринового ряда. Помимо традиционной антибактериальной терапии 83 (60,1%) больным одновременно назначали препарат системной энзимотерапии вобэнзим по 500 мг (5 таблеток) 3 раза в сутки за 30 мин. до еды в течение 4 недель, в том числе 2 недели – перед оперативным вмешательством и еще 2 недели – после проведенного оперативного лечения. Группу сравнения состави-

ли 55 (39,9%) больных коралловидным нефролитиазом, которые подвергались только антибиотикотерапии.

Оказалось, что у больных, получающих вобэнзим, уже перед оперативным вмешательством существенно снизилась активность воспалительного процесса в почке. Если до назначения вобэнзима у 55 (66,3%) из 83 больных был диагностирован хронический пиелонефрит в латентной фазе воспаления, то через 2 недели после назначения вобэнзима в комбинации с антибиотикотерапией перед оперативным вмешательством латентная фаза хронического пиелонефрита была выявлена только у 7 (12,7%) из них, что в 5,2 раза реже, а у остальных больных этой группы была диагностирована фаза ремиссии хронического пиелонефрита. Это позволило выполнить оперативное вмешательство при минимальном числе обострений хронического пиелонефрита в послеоперационном периоде. Так, в ближайшем послеоперационном периоде обострение воспалительного процесса в почке у больных коралловидным нефролитиазом, получающих вобэнзим, было диагностировано у 4 (4,8%) из 83 больных, тогда как у больных, подвергавшихся только антибактериальной терапии, – у 22 (40,0%) из 55 пациентов ($p < 0,001$). Положительная динамика клинко-лабораторной симптоматики хронического пиелонефрита у больных коралловидным нефролитиазом под влиянием вобэнзима сопровождалась существенным улучшением показателей реологических свойств крови и иммунитета и не нарушало функцию почки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщая полученные результаты, необходимо отметить, что выбор метода лечения больных коралловидным нефролитиазом зависит от размеров и формы камня и имеющихся осложнений. Наблюдаемым нами больным чаще всего были выполнены современные комбинированные малоинвазивные вмешательства: ДУВЛ и ЧНЛТ, а открытое оперативное лечение в качестве монотерапии было проведено только 6 (4,3%) пациентам из 138. Вместе с тем еще 10–15 лет назад показания к открытым оперативным вмешательствам у больных коралловидным нефролитиазом зачастую достигали 55–70 % [1, 7, 8, 17], а M.Goel и соавт. [18] и K.Tazi и соавт. [19] и в настоящее время полагают, что открытое оперативное вмешательство у больных с коралловидными камнями по сравнению с комбинированным лечением (ДУВЛ и ЧНЛТ) является экономически более выгодным.

Современные комбинированные малоинвазивные вмешательства у больных коралловидным

нефролитиазом оказались высоко эффективными, ибо сразу же после проведенного лечения полное разрушение камня имело место у 90,6% пациентов. При этом наиболее эффективной была т.н. «сэндвич»-терапия (100%), включающая ЧНЛТ с последующей ДУВЛ резидуальных камней. Этот метод лечения коралловидных камней почек является минимально инвазивным, высоко эффективным и имеет мало осложнений даже при крупных конкрементах (K_3 и K_4).

Для дезинтеграции коралловидного камня почки следует использовать низкоэнергетичные ударно-волновые импульсы, проводить поэтапное фракционное разрушение камня от его периферии к лоханке и разрушать за один сеанс не более 1,5–2,0 см³ его объема.

После разрушения коралловидного камня в чашечно-лоханочной системе почки остается большое количество фрагментов разрушенного камня. Поэтому важное значение при проведении ДУВЛ больным коралловидным нефролитиазом имеет установление мочеточникового стента или чрескожной нефростомы непосредственно перед первым сеансом литотрипсии, что и было выполнено у 53 (81,5%) из 65 пациентов этой группы для минимизации риска возникновения обтурационных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор того или иного метода лечения больных коралловидным нефролитиазом зависит от формы, объема и плотности камня, клинических проявлений заболевания, имеющихся осложнений, функционального состояния пораженной и противоположной почки, состояния уродинамики верхних мочевыводящих путей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА, Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Дзеранов НК. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее. *Урология* 2007; 6: 3–13
2. Тиктинский ОЛ, Александров ВП. *Мочекаменная болезнь*. Питер, СПб., 2000; 384
3. Ненашева НП, Поповкин НН, Орлова ЕВ, Носова ТА. Динамика урологической заболеваемости по регионам Российской Федерации. В кн.: Пленум правления Российского общества урологов. Саратов, 1998; 215–216
4. Камынина СА, Яненко ЭК, Обухова ТВ. Результаты оперативного лечения коралловидного нефролитиаза. *Урология* 2005; 4: 33–36
5. Berman C, Chandhoke P, Sankey N. Impact of extracorporeal shock wave lithotripsy on the epidemiology of stone disease. *J Urol (Baltimore)* 1995; 153 (4): 351–360
6. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Рамадан С. Место дистанционной ударно-волновой литотрипсии при лечении больных с крупными и коралловидными камнями почек. В кн.: Тезисы научно-практической конференции, посвященной 50-летию кафедры урологии ВМА. СПб., 1992; 52–54
7. Лопаткин НА, Яненко ЭК. Диагностика и лечение ко-

ралловидного нефролитиаза. В кн.: Пленум правления Всероссийского научного общества урологов. Ростов-на-Дону, 1992; 92-94

8. Segura IW, Preminger GM, Assimos DG et al. Nephrolithiasis clinical guidelines panel summary report on the management of staghorn calculi. *J Urol (Baltimore)* 1994; 151 (4): 1648-1654

9. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия – новый метод лечения больных нефролитиазом. *Санкт-Петербургские врачебные ведомости* 1997; 16: 94-96

10. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН, Дубинский ВЯ. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия при различных формах нефролитиаза. СПбГУ, 1997; 190

11. Теодорович ОВ, Борисенко ГГ, Кириленко ВВ. Осложнения перкутанной хирургии. В кн.: Пленум правления Российского общества урологов. Тюмень, 2005; 183-184

12. Copcoat M, Webb D, Kellett M et. Al. The complications of extracorporeal shock wave lithotripsy: management and prevention. *Brit Journ Urol* 1986; 58 (6): 578-580

13. Мартов АГ, Крендель БМ, Зенков СС, Москаленко СА. Перкутанная хирургия коралловидного нефролитиаза. В кн.: IV Всесоюзный съезд урологов. М., 1990; 59-61

14. Хурцев КВ, Яненко ЭК, Макарова ТИ. Классификация коралловидного нефролитиаза и алгоритм лечебной тактики. В кн.: IV Всесоюзный съезд урологов. М., 1990; 600-601

15. Трапезникова МФ, Дутов ВВ, Мезенцев ВА. Дистанционная литотрипсия при некоторых формах мочекаменной болезни. *Урология и нефрология* 1994; (1): 11-15

16. Stephenson RN, Smith G, Tolley DA. Stone clearance and recurrence after EPL in 300 patients. XI-th Congress of the European Association of Urology. Berlin, 1994; 200-202

17. Paik ML, Wainstein MA, Spirnak IP et al. Current indication for open stone surgery in treatment of renal end ureteral calculi. *Journ Urol (Baltimore)* 1998; 159 (2): 374-378

18. Goel M, Ahlawat R, Bhandari M. Management of staghorn calculus: analysis of combination therapy and open surgery. *Urol Int* 1999; 63 (4): 228-233

19. Tazi K, Karmouni T, Janame A et al. Treatment of staghorn calculi. Report of 71 cases. *Ann Urol (Paris)* 2000; 34 (6): 365-369

Поступила в редакцию 12.12.2007 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© Е.Т.Голощапов, Г.Б.Лукичев, Н.Ю.Крюкова, 2008
УДК 616.65-007.61-08:616.1

Е.Т. Голощапов¹, Г.Б. Лукичев¹, Н.Ю. Крюкова¹

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВотоКА В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНГИБИТОРОМ 5-АЛЬФА РЕДУКТАЗЫ (ДУТАСТЕРИД)

E.T. Goloshapov, G.B. Lukichev, N.U. Krukova

THE CHANGES IN THE BLOOD FLOW CIRCULATION IN THE PROSTATE GLAND IN THE PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA IN TREATMENT WITH INHIBITORS OF 5-ALFA REDUCTASE (DUTASTERID)

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение изменений показателей кровотока в предстательной железе у больных доброкачественной гиперплазией при лечении дутастеридом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было обследовано 29 пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) (средний возраст – 65,21±6,27 лет). Всем пациентам с помощью УЗИ и доплерографического исследования определяли максимальную систолическую и конечную диастолическую скорости артериального кровотока, венозную скорость, индекс резистентности и пульсационный индекс до начала лечения, а также через 1, 3 и 6 месяцев лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было зарегистрировано снижение артериальной и венозной скорости кровотока в предстательной железе, индекса резистентности и пульсационного индекса ($p < 0,005$), максимально выраженное в первые два месяца лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение дутастерида у больных ДГПЖ в течение 1-2 месяцев вызывает статистически значимое снижение кровотока в ней, что позволяет надеяться на уменьшение кровопотери во время и после трансуретральной резекции (ТУР). Приём дутастерида может служить одним из этапов предоперационной подготовки больных ДГПЖ.

Ключевые слова: ДГПЖ, кровоток в предстательной железе, ТУР предстательной железы, интраоперационная кровопотеря.

ABSTRACT

THE AIM. To study the changes of indices of the prostate gland blood flow of the patients with the benign hyperplasia, during the treatment with Dutasterid. **PATIENTS AND METHODS.** 29 patients with benign hyperplasia of prostate gland (BHPG) (mean age 65, 21±6,27) were examined. In all patients by means of ultrasound and dopplerometry was examined the maximal systolic and final diastolic velocities of arterial blood flow, venal velocity, resistance index and pulsating index before the treatment, and also after 1, 3 and 6 month of treatment. **RESULTS.** The decrease of arterial and venous blood flow velocities in prostate gland, resistance index and pulsating index ($p < 0,005$), with its maximum in the first two month of treatment was noted. **CONCLUSION.** The use of Dutasterid in patients with BHPG during 1-2 month leads to statistically significant decrease in its blood flow, which allows to think about the decrease of blood loss during and after transurethral resection (TUR). The use of Dutasterid can serve as one of the stages of preoperative preparation of the patients with BHPG.

Key words: BHPG, prostate gland blood flow, TUR of prostate gland, intraoperative blood loss.

ВВЕДЕНИЕ

Многочисленные современные методы консервативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы позволяют значительно уменьшить ирритативную и обструктивную симптоматику заболевания, замедлить прогрессирование роста доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), отсрочить оперативное вмешательство, но полностью не исключают его возможности.

Известно, что, несмотря на совершенствование оперативной техники, повышенная кровотоочность во время трансуретральной резекции (ТУР), а также в раннем послеоперационном периоде остаётся самым частым осложнением этой операции. Частота кровотечений колеблется от 0,7% до 10% [1,2]. В особо тяжёлых случаях неблагоприятное сочетание кровотечения и его последствий с тяжёлыми интеркуррентными заболеваниями и пожилым возрастом пациента может значительно удлинить послеоперационный период. Поиск методов уменьшения риска кровотечений при операциях на предстательной железе включает в себя не толь-

Лукичев Г.Б. 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6/8, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, кафедра урологии, e-mail: dr_lu@inbox.ru

ко совершенствование оперативных методов лечения, повышение хирургического мастерства, но и использование патогенетически оправданных консервативных методов коррекции гемостаза. Одним из перспективных направлений обсуждаемой проблемы на наш взгляд является применение препаратов, блокирующих 5-альфа-редуктазу (5-АР) [4-11,13]. Отмечено, что у пациентов, принимающих в течение 5-6 месяцев финастерид, частота и выраженность интра- и послеоперационных кровотечений значительно уменьшаются.

В недавних работах, вышедших из крупнейших урологических клиник Европы (королевский госпиталь в Лондоне [12], урологическая клиника университетского госпиталя Стокгольма [13], университет Барселоны [14] и др.[7-11]) было показано, что у пациентов, длительно принимающих финастерид, частота и выраженность интра- и послеоперационных кровотечений у больных ДГПЖ, подвергшихся ТУР, значительно уменьшаются. Считается, что под действием ингибиторов 5-АР происходит уменьшение выработки дигидротестостерона и эндотелиального фактора роста с соответствующим угнетением ангиогенеза в ткани простаты [15,16] и уменьшением плотности микроциркуляторного русла [17,18].

В последние 2 года в качестве ингибитора 5-АР широко применяется препарат нового поколения дутастерид, который действует на 5-АР первого и второго типов. Имеются публикации, подтверждающие высокую эффективность препарата для замедления прогрессирования ДГПЖ. При этом свойства препарата влиять на кровоснабжение предстательной железы изучено недостаточно.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 29 пациентов, страдающих ДГПЖ. Средний возраст больных составил $65,21 \pm 6,27$ лет. У всех больных проводили подробное общеклиническое обследование, определяли выраженность симптомов ДГПЖ по международной шкале IPSS, выполняли пальцевое исследование предстательной железы через ампулу прямой кишки, проводили уродинамические исследования, определяли уровень простатического специфического антигена в крови. В исследование включались пациенты, уровень простатаспецифического антигена (ПСА) которых был ниже 4 нг/мл. Всем исследуемым больным выполнялось трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, при котором определялся объём предстательной железы, наличие и выраженность гипо- и гиперэхогенных участков в ней, определялся уровень остаточной мочи. С помощью

методики доплерографического исследования больным производили измерения максимальной систолической и конечной диастолической скоростей артериального кровотока, венозной скорости, определялся индекс резистентности и пульсационный индекс. Данные измерения выполнялись в парауретральной, медиальной и базальной частях предстательной железы справа и слева.

Полученные данные были обработаны с помощью компьютерной программы Statistica 6.0. Исследования выполнены в два этапа. На первом этапе исходные данные проверены на непротиворечие нормальному закону распределения на уровне значимости 0,05, что позволило на втором этапе использовать t-критерий (Стьюдента) в интересах проверки гипотез о независимости характеристик предстательной железы по этапам лечения.

Дутастерид назначали в дозе 0,5 мг в сутки ежедневно, повторные исследования показателей предстательной железы осуществлялись через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев непрерывного приёма препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При трансуретральном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) выявлено повышение эхогенности ткани предстательной железы и появления гиперэхогенных участков в ней, что, по нашему мнению, обусловлено склерозированием тканей железы. Пациенты субъективно отмечали улучшение акта мочеиспускания, что объективно проявлялось повышением максимальной скорости мочеиспускания на $2,21 \pm 0,12$ мл в секунду.

Использование методики доплерографического исследования позволяет оценить кровоток в предстательной железе. На рис.1 наглядно видно статистически достоверное снижение артериального кро-

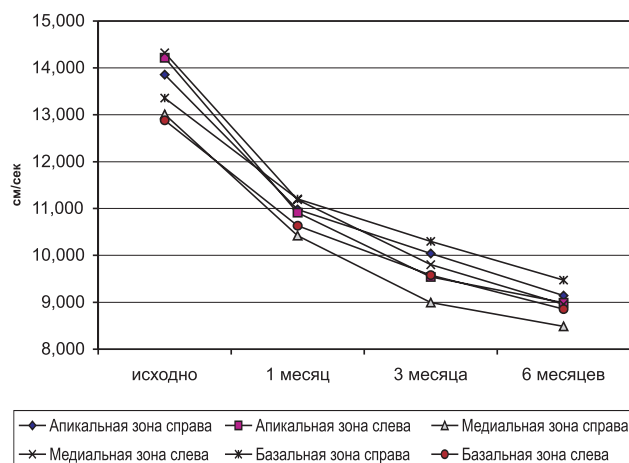


Рис. 1. Динамика максимальной систолической скорости кровотока в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

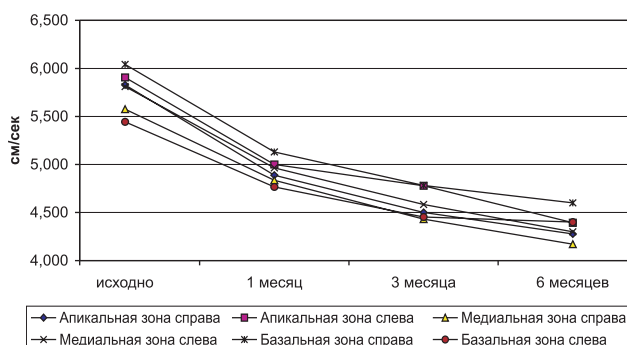


Рис. 2. Динамика конечной диастолической скорости кровотока в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

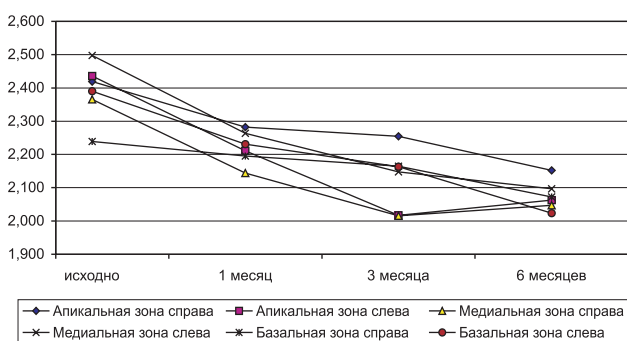


Рис. 3. Динамика пульсационного индекса в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

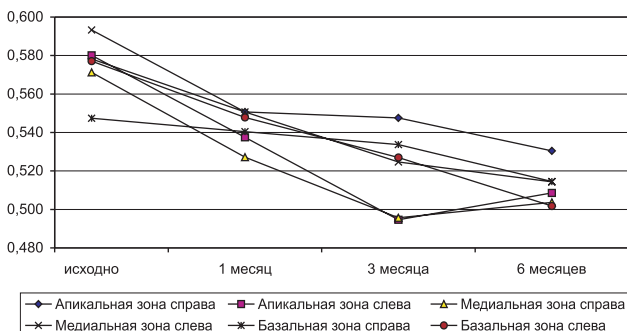


Рис. 4. Динамика индекса резистентности в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

вотока в зависимости от длительности приёма препарата ($p < 0,000001$). На рис. 2 и 3 представлены характеристики артериального кровотока в предстательной железе на фоне приёма дутастерида.

Из рис. 1,2,3 следует, что во всех исследуемых зонах предстательной железы на фоне приёма дутастерида отмечается снижение скоростных показателей артериального кровотока, как в систолическую, так и в диастолическую фазу, а также пульсационного индекса ($p < 0,0005$).

Рис. 4 подтверждает предыдущие данные о снижении скоростных показателей артериального и венозного кровотока. Снижение резистентности, по-видимому, объясняется уменьшением площади капиллярной сети вследствие склерозирования ткани предстательной железы.

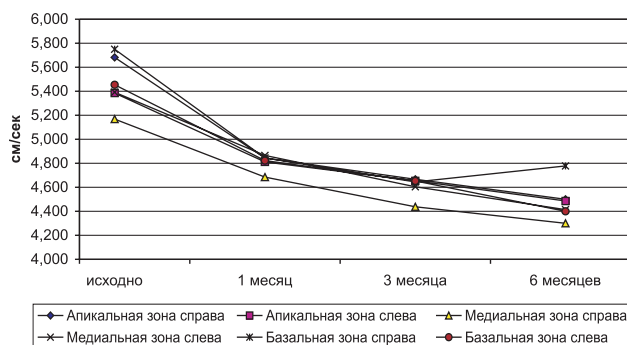


Рис. 5. Динамика венозной скорости кровотока в различных сегментах предстательной железы на фоне приёма дутастерида.

На рис. 5 представлена динамика снижения скорости венозного кровотока в предстательной железе спустя 1, 3 и 6 месяцев после начала постоянного приёма дутастерида. Следует отметить статистически достоверное значение уменьшения снижения скорости венозного кровотока ($p < 0,008$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Используемый нами препарат дутастерид является ингибитором 5-альфа-редуктазы 1 и 2 типов последнего поколения. Доказано его положительное влияние на показатели уродинамики, уменьшение частоты случаев острой задержки мочи. Малоизученным аспектом является применение препарата для профилактики интра- и послеоперационных кровотечений. Из вышепредставленных данных видно, что спустя месяц после начала приёма препарата выявляется изменение доплерографических показателей, свидетельствующее о статистически достоверном снижении скоростных показателей кровотока в предстательной железе. Анализ показателей кровотока свидетельствует об уменьшении площади капиллярной сети, что обусловлено склерозированием ткани железы и угнетением ангиогенеза. Последнее обстоятельство большинство исследователей связывают с угнетением активности эндотелиального фактора роста под воздействием ингибиторов 5-АР. Определённый интерес представляет сопоставление изучаемых параметров спустя 3 месяца после начала приёма препарата и 6 месяцев. Характерно, что достоверной разницы между сравниваемыми показателями не получено. В этой связи выдвигается предложение уменьшить сроки приёма дутастерида для профилактики кровотечений во время ТУР предстательной железы у больных ДГПЖ до 1–2 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение дутастерида у больных с ДГПЖ в течение 1–2 месяцев вызывает статистически

значимое снижение кровотока в ней, что является признаками, позволяющими надеяться на уменьшение интраоперационной кровопотери. Приём дутастерида в течение 1–2 месяцев может служить одним из этапов предоперационной подготовки, направленным на профилактику интра- и послеоперационных осложнений при ТУР предстательной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бадалянц ИЮ. Особенности изменения системы гемостаза у больных пожилого и старческого возраста на фоне лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.05, Самарский гос. мед. ин-т, Самара, 2000; 24
2. Голощапов ЕТ. Состояние гемокоагуляции у больных аденомой предстательной железы и особенности гемостаза при аденомэктомии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.40, Киев, 1978; 16
3. Лопаткин НА. Осложнённая аденомэктомия и ТУР предстательной железы. В: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М., 1999; 210-214
4. Crea G, Sanfilippo G, Anastasi G et al. Pre-surgical finasteride therapy in patients treated endoscopically for benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2005; 74(1): 51-53
5. Hagerty JA, Ginsberg PC et al. Pretreatment with finasteride decreases perioperative bleeding associated with transurethral resection of the prostate. *Urology* 2000; 55(5): 684-689
6. Новиков ИФ, Александров ВП, Артёмов ВВ. *Эндоскопические методы лечения урологических больных*. СПб., 2002
7. Feneley MR, Span PN, Schalken JA et al. A prospective randomized trial evaluating tissue effects of finasteride therapy in benign prostatic hyperplasia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1999; 2(5/6): 277-281
8. Ozdal OL, Ozden C, Benli K et al. Effect of short-term finasteride therapy on perioperative bleeding in patients who were candidates for transurethral resection of the prostate (TURP): a randomized controlled study. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2005; 8: 215-218
9. Lund L, Möller Ernst-Jensen K, Tørring N, Erik Nielsen J. Impact of finasteride treatment on perioperative bleeding before transurethral resection of the prostate: a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2005; 39(2): 160-162
10. Donohue JF, Barber NJ. How do we investigate haematuria and what role has finasteride? *BJU Int* 2004; 93(1): 3-4
11. Kashif KM, Foley SJ, Basketter V, Holmes SA. Haematuria associated with BPH-Natural history and a new treatment option. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1998; 1(3): 154-156
12. Bell CR, Cox DJ et al. Thromboelastographic evaluation of coagulation in transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1996; 78(5): 737-741
13. Sandfeldt L, Bailey DM, Hahn RG. Blood loss during transurethral resection of the prostate after 3 months of treatment with finasteride. *Urology* 2001; 58(6): 972-976
14. Palou Redorta J, Gausa Gascon L, Salvador Bayarre J et al. Efficacy of finasteride in the treatment of hematuria associated with benign prostatic hypertrophy. *Arch Esp Urol* 2002; 55(8): 895-899
15. Kamalov AA, Riaboi AV, Ignashin NS et al. Use of proscar in preoperative preparation of patients with benign prostatic hyperplasia before transureteral resection. *Urologiia* 2002; (5): 16-18
16. Liu XD, Li H, Bu H et al. Effects of finasteride on capillary in the ventral prostate of rat. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2004; 35(2): 226-228
17. Donohue JF, Hayne D, Karnik U et al. Randomized, placebo-controlled trial showing that finasteride reduces prostatic vascularity rapidly within 2 weeks. *BJU Int* 2005; 96(9): 1319-1322
18. Kaya C, Ozyurek M, Turkeri LN. Comparison of microvessel densities in rat prostate tissues treated with finasteride, bicalutamide and surgical castration: a preliminary study. *Int J Urol* 2005; 12(2): 194-198

Поступила в редакцию 19.03.2008 г.
Принята в печать 10.06.2008 г.

© Е.Т.Голощапов, Е.В.Глазунова, Т.А.Савенкова, 2008
УДК 616.613-003.7-084

Е.Т. Голощапов¹, Е.В. Глазунова¹, Т.А. Савенкова¹

ПРОФИЛАКТИКА КАМНЕОБРАЗОВАНИЯ ПРИ ДВУСТОРОННЕМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ НЕФРОЛИТИАЗЕ

E.T. Goloshapov, E.V. Glazunova, T.A. Savenkova

THE CALCULI FORMATION PROPHYLAXIS IN RECURRENT BILATERAL NEPHROLITHIASIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: определить взаимосвязь между рецидивным камнеобразованием у больных билатеральным нефролитиазом и нарушениями в системе гемостаза для проведения патогенетической коррекции с использованием активаторов фибринолиза и цитратных смесей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включены 436 больных с различными клиническими формами нефролитиаза в зависимости от вариантов течения заболевания, среди которых у 110 (25,2%) был односторонний камень почки, 56 (12,8%) больных лечили по поводу камня мочеточника, у 270 (62,0%) были двусторонние рецидивные камни почек и мочеточников. Средний возраст обследованных больных нефролитиазом составил $48,6 \pm 1,3$ года, при билатеральных рецидивирующих камнях средний возраст женщин значительно отличался от возраста мужчин, если у мужчин он составил $55,7 \pm 2,7$ года, то у женщин $46,1 \pm 2,2$ года. Пациентам проводились общеклинические, а также специальные исследования, позволяющие оценить состояние гемокоагуляции, фибринолитическую активность крови (ФАК) и мочи (ФАМ). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Проведенное исследование позволило установить, что показатели гемокоагуляции свидетельствуют о выраженном повышении свертывающей активности крови у больных рецидивирующим билатеральным нефролитиазом по сравнению с группами пациентов, имеющими единичные, впервые выявленные конкременты в мочевых путях. Более выраженное угнетение фибринолиза отмечается в послеоперационном периоде. Изучение ФАМ после операции показало резкое снижение этого показателя на 3, 7 и 14 дни. Для профилактики рецидивного камнеобразования был применен способ, заключающийся в использовании цитратных смесей и активаторов фибринолиза, способствующих лизису в мочевых путях фибрина. Результаты исследования ФАК у больных, получавших цитраты и никотиновую кислоту, установили повышение её уровня уже к концу первой недели после операции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Угнетение ФАК и ФАМ при нефролитиазе представляет опасность рецидивирования конкрементов в почках. Оставшиеся в лоханке и чашечках фибриновые сгустки, уплотняются и адсорбируют на своей поверхности кристаллы солей, которые становятся ядром рецидивного конкремента. В целях метафилактики рецидивного камнеобразования показаны способы и средства, повышающие фибринолитические свойства мочи и крови.

Ключевые слова: рецидивирующий двусторонний нефролитиаз, профилактика камнеобразования, активаторы фибринолиза и цитратные смеси.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate the interrelation between recurrent calculi formation in patients with bilateral nephrolithiasis and the dysfunction in homeostasis system for the pathogenetic correction by fibrinolysis activators and citrate mixtures. **PATIENTS AND METHODS.** In this study 436 patients with various clinical forms of nephrolithiasis, depending on clinical course, out of whom 110 (25,5%) had one sided renal calculi, 56 (12,8%) were treated regarding urether calculi, 270 (62,0%) had bilateral recurrent renal and urether calculi. The mean age of the patients with nephrolithiasis was $48,6 \pm 1,3$, in the case of bilateral calculi the mean age of women radically differed from that of men, and if the men's the mean age was $55,7 \pm 2,7$, women's it was $46,1 \pm 2,2$. All patents had clinical and special investigations, which let us evaluate the state of hemocoagulation, blood (BFA) and urine (UFA) fibrolitic activity. **RESULTS.** The conducted study states that hemocoagulation data shows a pronounced increase of the blood coagulating activity in patients with recurrent bilateral nephrolithiasis in comparison with the groups with solitary, firstly revealed concretions of the urinary tract. The more apparent depression of fibrinolysis was noted in the postoperative period. The study of UFA after the operation showed the acute decrease of this index on the 3, 7 and 14 day. For the prophylaxis of the calculi recurrence was used a method, based on the use of citrate mixtures and fibrinolysis activators, which help the lysis of the fibrin in the urinary tract. The results of the BFA investigation in patients receiving the citrates and nicotinic acid showed the increase in its levels by the end of first week after the operation. **CONCLUSION.** The depression of BFA and UFA during nephrolithiasis pose hazard to the recurrence of the renal concretions. Left in the pelvis and calyx of the kidney the fibrin clots condense and adsorb on their surface the salt crystals, which become a nucleus of recurring concretions. In an effort of metaprophylaxis of recurring nephrolithiasis indicated the means and remedies which increase fibrinolytic behavior of urine and blood.

Key words: recurrent bilateral nephrolithiasis, calculi formation prophylaxis, fibrinolysis activators and citrate mixtures.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь, не смотря на новейшие технологии и разработки, и в третьем тысячелетии не отстывает от человечества. Данные эпидемиологических исследований констатируют неуклонный рост заболеваемости мочекаменной болезнью во всех странах мира [1–3]. В Российской Федерации в 1999 и в 2000 годах на 100.000 населения было впервые выявлено соответственно 136 и 143 больных мочекаменной болезнью [4]. В Германии и Франции распространенность больных нефролитиазом с 1979 по 2000 г. повысилась с 4,0% до 4,7%. Более того, в 2000 году мочевые камни обнаруживались уже у 9,7% мужчин в возрасте 50 – 64 лет и 5,9% женщин этой возрастной группы [2,5]. По данным аутопсии из 27133 исследований частота нефролитиаза составила 6,0% [6]. Особенно тревожной остается ситуация с рецидивным камнеобразованием, составляющим 42,0 – 50,0% [7,8]. Нефролитиаз является одним из наиболее значимых, в медико-демографическом отношении, заболеваний мочевой системы, в силу чего вопросы его распространенности и метафилактики постоянно занимают внимание клиницистов и организаторов здравоохранения. Как первичное, так и рецидивное камнеобразование в мочевых путях следует отнести за счет недостаточного внимания в отношении проведения метаболических исследований, адекватной профилактики и метафилактики нефролитиаза.

Современные, высокотехнологичные методы лечения, такие как чрескожные вмешательства, контактная и экстракорпоральная литотрипсия, создают впечатление о совершенстве лечения. При этом нередко забывается, что камень почки, мочеточника или мочевого пузыря лишь симптом или признак нарушения процессов обмена и нормального пассажа мочи. Очень важным является положение, констатирующее, что после удаления камня и восстановления оттока мочи необходима адекватная патогенетически оправданная коррекция для предупреждения камнеобразования. Единой точки зрения на природу литогенеза в настоящее время нет, потому что, как мы считаем, монопричины не существует, есть множество факторов, способствующих формированию и росту кристаллов. Анализ сложных процессов кристаллогенеза на основе определения элементарных структурных единиц и протекающих в них элементарных явлений позволяет определять основные причинные аспекты петрогенеза. При этом в подходах к такому анализу различаются четыре аспекта: 1) физико-химическая основа процесса, обуславливающая состояния роста, растворения и равновесия в раз-

ных комбинациях; 2) факторы, определяющие ход процесса, среди которых наиболее важными являются число фаз и их составы, пересыщение, температура, давление (гидростатическое и стрессовое), дефектность кристаллов; 3) молекулярные и макроскопические механизмы роста – растворения (включающие пограничные процессы захвата кристаллом частиц и адсорбции, объемные процессы диффузии и конвекции в растворе, диффузии и развития напряжений в кристалле) и 4) особенности вещества, в которых реализуются эти процессы [9]. Таковы теоретические предпосылки возникновения и роста любого кристалла, в том числе и биологического происхождения.

Трансформируя эти положения на медико-биологическую основу, можно констатировать, что: а) физико-химическая составляющая литогенеза – это органная гиперкальциемия и гиперкальциурия, гипомагниемия любого генеза; б) факторы, определяющие ход процесса, – высокая концентрация мочи, наличие матричных структур, таких как фибрин, нанобактерии и слущенные эпителиальные клетки; в) молекулярные и макроскопические механизмы роста – растворения – литические компоненты (урокиназа, плазмин), вырабатываемые в почках и мочевых путях; г) особенности строения структуры, в которой реализуется рост кристаллов – различные анатомические особенности мочевого тракта.

На сегодня, в связи со сложностью и многоформностью причин литогенеза, отсутствует единая система метафилактики камнеобразования у больных, страдающих нефролитиазом. Сложность этого вопроса заключается в том, что каждый больной нефролитиазом индивидуален по клиническим проявлениям, анатомическим особенностям, а так же по морфологии и химической структуре мочевого камня, поэтому поиск универсальных способов профилактики рецидивов камнеобразования в мочевых путях продолжает оставаться актуальным. Метастабильное состояние солей в насыщенном растворе легко может быть разрушено, эту роль играют нанобактерии, фибриновые комплексы, мукопротеины, сульфаниламиды, коллаген, эластин и, конечно, гиперкальциемия и гиперкальциурия.

Наиболее тяжелой формой мочекаменной болезни является двусторонний рецидивирующий нефролитиаз, который по тяжести течения из урологических заболеваний занимает второе место после злокачественных опухолей.

Одной из наиболее обоснованных концепций, объясняющих механизм зарождения конкрементов в почках, являются работы [10–13] о значении фак-

**Распределение больных нефролитиазом по вариантам
клинического течения заболевания и полу**

Клиническая форма нефролитиаза	Число наблюдений	Мужчин	Женщин	Соотношение М:Ж
Камень почки	110	28	82	1: 2,92
Камень мочеточника	56	16	40	1: 2,5
Билатеральный рецидивирующий	270	142	128	1: 0,90
Всего	436	186	250	1:1,34

Таблица 1 265 (60,7%), тогда как мужчин – 171 (39,3%). В группе больных с камнями почек частота заболевания у женщин более чем в 3 раза превышала частоту заболеваемости мужчин. Почти в 2 раза больше было больных женщин с камнями мочеточников. Среди больных в группе

торов свертывающей системы крови и фибринолиза в возникновении мочевых конкрементов, согласно которой в нормальных условиях содержащийся в моче уромукоид разлагается плазмином, который образуется в результате активации плазминогена (ферментом урокиназой). Снижение уровня урокиназы нарушает указанное взаимоотношение, в результате чего уромукоид становится матрицей, на которой происходит выпадение солей и образуются конкременты. В этих сообщениях упоминается о возможном значении факторов свертывания крови в генезе мочекаменной болезни, однако, единичные исследования по этой проблеме не в полной мере освещают изменения в системе гемокоагуляции и фибринолиза у больных билатеральным и рецидивирующим нефролитиазом. Перспективным направлением в исследовании литогенеза являются данные о роли свободно-радикального окисления в эксперименте [14,15] и использование цитратов в лечении нефролитиаза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В урологической клинике СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова проведен комплексный анализ состояния системы гемостаза, микроциркуляции, фибринолиза у 436 больных с различными клиническими формами нефролитиаза в зависимости от вариантов течения заболевания. Так у 110 (25,2%) обследованных был односторонний камень почки, 56 (12,8%) больных лечили по поводу камня мочеточника, у 270 (62,0%) были двусторонние рецидивные камни почек и мочеточников (табл. 1).

Среди обследованных нами больных нефролитиазом преобладали лица женского пола – их было

больных с билатеральным нефролитиазом, численность мужчин была несколько выше, она составляла 51%.

Средний возраст обследованных больных нефролитиазом составил $48,6 \pm 1,3$ года. У женщин с камнями мочеточников средний возраст составил $40,2 \pm 1,7$ года, у мужчин с этой же формой нефролитиаза – $41,0 \pm 4,4$ ($p > 0,05$), при билатеральных рецидивирующих камнях средний возраст женщин значительно отличался ($p < 0,001$) от возраста мужчин, если у мужчин он составил $55,7 \pm 2,7$ года, то у женщин $46,1 \pm 2,2$ года. Пациентам проводились общеклинические, биохимические, инструментальные, рентгенологические и радиоизотопные методы, а также специальные исследования, позволяющие оценить состояние всех фаз свертывающей системы крови и фибринолитическую активность крови и мочи [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ показателей гемокоагуляции у больных нефролитиазом с различными клиническими формами представлен в табл. 2. Показатели гемокоагуляции свидетельствуют о выраженном повышении свертывающей активности крови у больных рецидивирующим билатеральным нефролитиазом по сравнению с группами пациентов, имеющими единичные, впервые выявленные конкременты в мочевых путях.

Исследования фибринолитической активности мочи у больных нефролитиазом с различными формами МКБ представлены в табл. 3. Более выраженные изменения фибринолиза отмечаются в послеоперационном периоде, что представлено в табл.

**Сравнительная характеристика показателей гемокоагуляции у больных с различными
клиническими формами нефролитиаза ($\bar{X} \pm m$)**

Показатели коагулограммы	Контроль (n=30)	Камень почки (n=110)	Камень мочеточника (n=56)	Билатеральный рецидивирующий (n=270)
Время свертывания крови, с	$491,6 \pm 18,3P$	$460,3 \pm 11,7 > 0,05$	$427,5 \pm 15,9 < 0,05$	$360,0 \pm 10,1 < 0,001$
Время рекальцификации, с	$110,2 \pm 5,2P$	$108,7 \pm 5,1 > 0,05$	$106,9 \pm 3,1 > 0,05$	$67,1 \pm 2,5 < 0,01$
Фибриноген, г/л	$2,79 \pm 0,11P$	$3,88 \pm 0,09 < 0,01$	$4,11 \pm 0,21 < 0,01$	$6,14 \pm 0,19 < 0,001$
Гепарин, с	$12,8 \pm 0,7P$	$10,4 \pm 1,1 > 0,05$	$11,3 \pm 0,7 > 0,05$	$9,5 \pm 1,6 < 0,01$
Тромбиновое время, с	$30,1 \pm 1,2P$	$31,4 \pm 1,9 > 0,05$	$29,7 \pm 1,1 > 0,05$	$21,3 \pm 3,1 < 0,01$

Таблица 2

Фибринолитическая активность мочи у больных нефролитиазом при различных вариантах клинического течения заболевания ($\bar{X} \pm m$)

Форма клинического течения нефролитиаза	Фибринолитическая активность мочи 10^{-5} г/л/с	P
Камень почки (n=110)	6,67±0,17	<0,01
Камень мочеточника (n=56)	7,95±0,17	>0,05
Билатеральный рецидивирующий (n=270)	3,29±0,22	<0,001
Здоровые лица	8,51±0,32	

Таблица 3

больных нефролитиазом. У всех больных этой группы на фоне проведения лекарственной регуляции фибринолиза изучали в динамике на разных этапах оперативного лечения все показатели коагулограммы, фибринолитическую активность крови и мочи. Для сравнения полученных результатов была исполь-

Показатели ФАМ у больных нефролитиазом, перенесших пиелю- и уретеролитотомию в послеоперационном периоде ($\bar{X} \pm m$)

Показатели ФАМ до операции 10^{-5} (г/л)/с	3-и сутки 10^{-5} (г/л)/с	7-е сутки 10^{-5} (г/л)/с	14-е сутки 10^{-5} (г/л)/с	21-е сутки 10^{-5} (г/л)/с
6,20±0,41	3,96±0,40; p<0,001	3,84±0,39; p<0,001	1,88±0,84; p<0,001	4,53±0,24; p<0,05

Таблица 4

зована группа больных (36 человек), которым в послеоперационном периоде цитратные смеси и активаторы фибринолиза не назначали.

4. Изучение ФАМ в послеоперационном периоде показало резкое снижение этого показателя на 3, 7 и 14 дни. Исходя из приведенных данных, для профилактики рецидивного камнеобразования был применен способ, который заключался в использовании в послеоперационном периоде цитратных смесей, которые связывают ионы кальция, идущие на формирование конкремента (Блеморен) и активаторов фибринолиза, способствующих лизису в мочевой системе нитей фибрина. Начиная со 2 дня после операции больным назначают внутрь 2 раза в сутки блеморен в дозе 6 г и инъекции никотиновой кислоты. Инъекции продолжали 5–7 дней. В среднем больной получал в стационаре 2,0 г никотиновой кислоты. Лечение цитратными смесями и активаторами фибринолиза продолжалось после выписки больных из стационара. Больные получали никотинамид по 0,03 г 2 раза в сутки недельными курсами с недельными перерывами в течение 4–5 месяцев и блеморен по 3,0 г в сутки с такой же периодичностью. По данной схеме метафилактика камнеобразования была осуществлена у 130

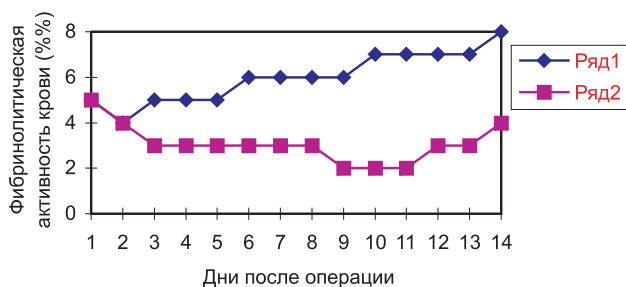
Результаты исследования фибринолитической активности крови у больных, получавших (I группа) и не получавших (II группа) цитратные смеси и активаторы фибринолиза, представлены на рисунке. У больных I-й группы перед операцией фибринолитическая активность крови равнялась $5,23 \pm 0,19\%$, однако, если на 7-е сутки послеоперационного периода этот показатель у больных, не получавших активаторы фибринолиза, составил $2,71 \pm 0,29\%$, то у больных первой группы, получавших блеморен и никотиновую кислоту, – $6,0 \pm 0,3\%$ (p<0,01). Следовательно, уже к концу первой недели послеоперационного периода ФАК у больных, получавших цитратные смеси и никотиновую кислоту, была выше исходного уровня. К концу второй недели ФАК несколько повысилась и у больных второй группы – $3,94 \pm 0,27\%$, но у больных, получавших стимуляторы фибринолиза, повысилась в большей степени и составила – $6,95 \pm 0,22\%$ (p<0,001). Через 21 сутки в контрольной группе ФАК равнялась $2,61 \pm 0,18\%$, а у больных, лечившихся по предложенной методике, – $8,12 \pm 0,21\%$ (p<0,001). На гра-

Отдаленные результаты оперативного лечения больных нефролитиазом в зависимости от назначения активаторов фибринолиза ($\bar{X} \pm m$)

Таблица 5

Исследуемые показатели результатов лечения	Больные, не получавшие цитраты и активаторы фибринолиза (n=40)	Больные, получавшие в послеоперационном периоде цитраты и активаторы фибринолиза (n=128)
Наличие рецидивного камнеобразования	6 чел, (15%)	2 чел, (1,5%)
Спонтанное отхождение камней	5 чел, (12,5%)	0
Атаки пиелонефрита	6 чел, (15,0%)	0
Пиелонефрит в фазе ремиссии	11 чел, (27,5%)	90 чел, (70,3%)
Скорость клубочковой фильтрации (мл/мин)	70,23±4,1	88,6±3,9; p<0,01
Реабсорбируемая фракция воды (%)	96,9±0,6	98,2±0,3; p>0,05
Фибринолитическая активность крови (%)	6,17±0,52	10,5±0,8; p<0,001
Фибринолитическая активность мочи 10^{-5} (г/л)/с	6,41±0,078	9,72±0,56; p<0,01
Фибриноген (г/л)	4,8±0,31	2,9±0,22; p<0,001

Фибринолитическая активность крови у больных МКБ после операции с учетом приёма АФ



Фибринолитическая активность крови у больных нефролитиазом с учетом приёма цитратных смесей и активаторов фибринолиза в послеоперационном периоде.

фике (см. рисунок) наглядно отражено, что при использовании активаторов фибринолиза в послеоперационном периоде у больных билатеральным нефролитиазом ФАК имеет тенденцию к нарастанию. У больных, которым лекарственная регуляция фибринолиза не проводилась, и они получали общепринятое противорецидивное лечение, ФАК существенно уменьшалась и, даже через 2 недели не достигала исходных, дооперационных показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Из клинических наблюдений за больными обеих групп отмечено, что у больных, получавших в послеоперационном периоде цитраты и никотиновую кислоту, были в меньшей степени выражены болевые ощущения, лучше происходило заживление послеоперационной раны, не наблюдалось обострений пиелонефрита. Практический интерес имеет изучение влияния введения больным нефролитиазом цитратных препаратов и активаторов фибринолиза на уровень фибринолитической активности мочи (ФАМ). До операции при нефролитиазе в значительной мере снижена урокиназная активность мочи, но ещё в большей степени происходит снижение защитных комплексов в послеоперационном периоде, когда возрастает возможность рецидивного камнеобразования. При сравнении динамики ФАМ у больных нефролитиазом, получавших (130 чел.) и не получавших (36 чел.) в послеоперационном периоде блеморен и никотиновую кислоту выявлено существенное различие в показателях ФАМ в сравниваемых группах. Если в контрольной группе ФАМ после операции имеет тенденцию к снижению и лишь несколько увеличивается к концу третьей недели, то у больных, получавших блеморен и активаторы фибринолиза, уже в конце первой недели уровень ФАМ превышает дооперационный. Через 14 дней после операции ФАМ у больных этой группы равняется $(9.10 \pm 0.22) \cdot 10^{-5}$ (г/л)/с, что достоверно ($p < 0.05$) отличается от дооперационного уровня –

$(6.20 \pm 0.40) \cdot 10^{-5}$ (г/л)/с, а через 3 недели достигает $(10.60 \pm 0.34) \cdot 10^{-5}$ (г/л)/с, что превышает показатели ФАМ у здоровых лиц ($p < 0.05$). Из представленного следует, что у больных нефролитиазом в послеоперационном периоде имеют место существенные сдвиги в системе гемостаза, направленные в сторону повышенного тромбообразования и угнетения фибринолитической системы, а назначение в послеоперационном периоде цитратных смесей и активаторов фибринолиза в значительной мере нейтрализует отрицательное действие оперативного вмешательства и уменьшает вероятность рецидивного камнеобразования.

Для изучения эффективности назначения в послеоперационном периоде активаторов фибринолиза по рекомендованной нами схеме через 1 год после удаления камней было обследовано 168 больных, из них 28 в послеоперационном периоде получали цитраты и активаторы фибринолиза, а 40 их не получали. Об эффективности лечения судили по наличию или отсутствию рецидивного камнеобразования, наличию атак пиелонефрита, функциональному состоянию почек, показателям ФАМ и ФАК, концентрации фибриногена в крови. В табл. 5 представлены результаты сопоставления изученных данных у наблюдаемых нами больных нефролитиазом через 12 месяцев после операции. Эти данные свидетельствуют о существенных различиях в показателях гемостаза и ФАМ у лиц, которым в послеоперационном периоде проводилась комплексная терапия и лиц, которым активаторы фибринолиза не назначались.

Одним из основных показателей эффективности послеоперационного лечения является частота рецидивирования конкрементов. Среди 128 больных, которые в послеоперационном периоде получали цитраты и никотинамид, только у двух (1,5%) были выявлены рецидивные камни почек, причиной которых, по нашему мнению, явились послеоперационные стриктуры пиелоуретерального сегмента. Из 40 больных, не получавших в послеоперационном периоде цитратных препаратов и активаторов фибринолиза, истинное рецидивное камнеобразование через 1 год диагностировано у 6 (15%), что в 10 раз превышает группу сравнения. Кроме этого, ещё у 5 (12,5%) больных этой группы в течение первого года после операции имело место спонтанное отхождение камней. Важно отметить, что у большинства (70,3 %) больных, получавших цитраты и активаторы фибринолиза, через год после операции имела место ремиссия хронического пиелонефрита, тогда как в группе сравнения только у 27,5% (т.е. в 3 раза ниже), при этом этиологическая и патогенетическая терапия

пиелонефрита в сравниваемых группах была аналогичной. При этом следует отметить, что через 12 месяцев после операции у больных, получавших цитратную терапию и активаторы фибринолиза ФАМ не отличалась от показателя, имеющегося у здоровых лиц – $(8.51 \pm 0.32) 10^{-5}$ (г/л)/с. Среди тестов коагулограммы обращает на себя внимание существенное различие ($p < 0,01$) в концентрации фибриногена. В крови больных, получавших активаторы фибринолиза, концентрация фибриногена составила – 2.9 ± 0.22 г/л, в группе сравнения – $4,8 \pm 0.31$ г/л. Следовательно, уровень фибриногена существенно снижается на фоне терапии цитратными смесями и активаторами фибринолиза и нормализация его остаётся стабильной длительное время.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамика изменений в системе гемостаза при нефролитиазе характеризуется усилением процесса тромбообразования с одновременным угнетением ФАК и ФАМ, что представляет особую опасность для рецидивирования конкрементов в почках, ибо оставшиеся в лоханке и чашечках фибриновые сгустки, не подвергшиеся лизису, уплотняются и адсорбируют на своей поверхности кристаллизующиеся соли, которые становятся ядром рецидивного конкремента. В целях метафилактики рецидивного камнеобразования показаны способы и средства, повышающие фибринолитические свойства мочи и крови. Суммируя полученные данные, можно заключить, что под влиянием терапии цитратными смесями и активаторами фибринолиза у больных нефролитиазом происходит нормализация основных параметров коагулограммы.

Стойкий положительный эффект, отмеченный в послеоперационном периоде на фоне предложенной терапии, объясняется, в первую очередь, восстановлением проходимости сосудистого русла почек и усилением выработки собственного активатора плазминогена – урокиназы. Рекомендуются

способ метафилактики камнеобразования при рецидивирующем билатеральном нефролитиазе, основанный на коррекции нарушений в системе гемостаза, весьма эффективен, прост, не требует специального оборудования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kavanagh JP. The incidence of calcium oxalate and calcium phosphate cristalluria in urine from non stone formers. 9th Eur. Symp. on Urolithiasis 2001; 223-224
2. Hesse A, Braendle E, Wilbert D et al. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol* 2003; 44: 709-713
3. Knoll T, Heger K, Haecker A et al. Percutaneous nephrolithotomy: experience with 348 cases. *Eur Urol* 2004; 2 [Suppl 3]: 13
4. Лопаткин НА, Мартов АГ. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации. Мат. Росс. съезда урологов (10) М.; 2002: 5-26
5. Daudon M. Epidemiology of nephrolithiasis in France. *Ann Urol (Paris)* 2005; 39 (6): 209-231
6. Grosse H. Frequenz, lokalization und Begleiterkrankungen der Harn steine. Analyse von 1671 Urolithiasis – Obduktionen. *Z Urol Nephrol* 1990; 83 (9): 469-474
7. Pak CYC. Kidney Stone. *Lancet* 1998; 351: 1797-1801
8. Silva JAM, Guerra PG, Raggi P et al. Stone recurrence rate and metaphylaxis in patients underwent extracorporeal shock wave lithotripsy. 10th Eur. Symp. on Urolithiasis 2002; 279-281
9. Гликин АЭ. Полиминерально – метасоматический кристаллогенез. Изд-во «Журнал Нева», СПб., 2004; 320
10. Chariton CA. Fibrinolysis and Urolithiasis. *Lancet* 1967;(3): 1199-1200
11. Charlton CA. A urinary detergent and urolithiasis. *Brit J Urol* 1989; (63): 561-564
12. Hesse A, Siener R. Current aspects of epidemiology and nutrition in urinary stones. *World J Urol* 1997; (15): 165-171
13. Hesse A, Siener R, Heynck H et al. The influence of dietary factors on the risk of urinary stone formation. *Scanning Microsc Int* 1993; (7): 1119-1127
14. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Талалаев ОС и др. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 12 (1): 58-63
15. Coe FL, Evan A, Worcester E. Kidney stone disease. *J Clin Invest* 2005; 115(10):2598-2608
16. Tungsanda K, Sriboonlue P, Futrakul P et al. Renal tubular cell damage and oxidative stress in renal stone patients and the effect of potassium citrate treatment. *Urol Res* 2005; 33 (1): 65-69
17. Голощапов ЕТ. Метод определения фибринолитической активности мочи. *Лаб дело* 1987; (5): 355-356

Поступила в редакцию 14.02.2008 г.
Принята в печать 10.06.2008 г.

© А.Т.Таджибаев, Ж.Б.Бекназаров, 2008
УДК 616.62-007.46-089.844-06:611.621-089.48]-053

А.Т. Таджибаев¹, Ж.Б. Бекназаров²

ДРЕНИРОВАНИЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ ЭКСТРОФИИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ У ДЕТЕЙ

A.T. Tadjibaev, G.B. Beknasarov

THE URINARY BLADDER DRAINAGE AFTER THE RECONSTRUCTIVE AND PLASTIC OPERATIONS IN CHILDREN WITH BLADDER EXTROPHY

¹Кафедра госпитальной хирургии детского возраста Ташкентского педиатрического медицинского института, ² кафедра хирургии с курсом детской хирургии Ташкентского института усовершенствования врачей, Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – создать простой и эффективный способ дренирования мочевого пузыря (МП) после реконструктивно-пластических операций при экстрофии мочевого пузыря (ЭМП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Изучены результаты операций по поводу ЭМП у 18 детей в возрасте от 1 месяца до 3-х лет. Независимо от состояния слизистой оболочки и размеров стенки МП, всем больным была выполнена одномоментная цистосфинктероуретропластика. Для дренирования МП нами был применён 4 канальный катетер собственной конструкции. Наша конструкция предохраняет от закупорки слизисто-экссудативными выделениями, и тем самым предотвращает обтурацию, что повышает эффективность дренирования и надёжность устройства. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В раннем послеоперационном периоде у 4 больных образовались мочевые свищи: пузырьные – у 2, пузырно-шеечный – у 1 и уретрально-кожный – у 1, что в сумме составило 22,2%. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс зарегистрирован у 2 детей (11,1%). Хронический пиелонефрит развился у 6 пациентов (33,3%). Наш метод дренирования МП в принципе не отличался от общепризнанных способов. Однако мы отказались от катетеризации мочеточников. У пациентов значительно сократилась вероятность образования кожно-мочевых свищей, пузырно-мочеточникового рефлюкса и хронического пиелонефрита. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Отказ от длительного дренирования мочеточников и МП во время проведения реконструктивно-пластических операций, по поводу ЭМП, достоверно уменьшает образование пузырно-мочеточникового рефлюкса, хронического пиелонефрита и цистита. Использование нашего катетера при реконструктивно-пластических операциях на сегодняшний день является наиболее оптимальным методом и уменьшает число осложнений. Относительно частая встречаемость мочевых свищей при цистосфинктероуретропластике требует дальнейшего усовершенствования способов дренирования и пластики передней брюшной стенки, МП, шейки МП и уретры.

Ключевые слова: экстрофия мочевого пузыря, пластика мочевого пузыря, дренирование мочевого пузыря.

ABSTRACT

THE AIM. To create an easy and simple method of urinary bladder drainage (UB) after the reconstructive and plastic operations on extrophy of bladder (EUB). **PATIENTS AND METHODS.** The results of the operations on EUB in 18 children from the age of 1 month to 3 years old were studied. Independently on the state of mucous tunic and the size of the UB wall, to all patients was performed single-step cistosphincteroplasty. For the urinary bladder drainage we used a four channel catheter of our construction. Our construction guards from clotting by mucosal-exudative discharge, and by that means prevents obturation, which increases the efficiency of drainage and dependability of the device. **RESULTS.** In the early post operative period 4 patients had urinary fistulas, vesicle – 2 patients, vesicocervical – 1 patients and urethra-cutaneous – 1, which in total amounted to 22,2 %. Vesicourethral reflux was noted in 2 children (11,1 %). Chronic pyelonephritis developed in 6 patients (33,3 %). Our method of drainage in general did not differ from the standard methods. Although we refused from the catheterization of urether. In our patients significantly decreased the possibility of the formation of the uerthercutaneous fistulas, vesicoureteral reflux, and chronic pyelonephritis. **CONCLUSION.** The refusal from long-term drainage of the UB and urether during the reconstructive and plastic surgery, regarding EUB, reliably decreases the formation of vesicoureteral reflux, chronic pyelonephritis and cystitis. The use of our catheter during reconstructive and plastic surgeries now a days is optimal method and decreases the rate of complications. Relatively high frequency of urinary fistulas during cistosphincteroplasty needs further improvement in drainage methods and the plastics of the front abdominal wall, UB, UB cervix and urethra.

Key words: bladder extrophy, bladder drainage, bladder plastics.

ВВЕДЕНИЕ

Хирургическое лечение экстрофии мочевого пузыря (ЭМП) у детей является сложной пробле-

мой детской хирургии [1–3], так как до настоящего времени среди специалистов нет общепринятого метода лечения, а имеющиеся хирургические способы обеспечивают успех только в 65–71% случаев [4–7]. Необходимо признать то, что достигнутые результаты являются крупным достиже-

Таджибаев А.Т., Узбекистан, Ташкент, Кафедра госпитальной хирургии детского возраста Ташкентского педиатрического медицинского института, E-mail: tat1157@mail.ru

ем пластической хирургии и в этом успехе нельзя отрицать значения способа дренирования мочевого пузыря (МП). Имеются много различных методов дренирования МП во время и после оперативного лечения ЭМП.

Г.А. Баиров [8] во время реконструктивно-пластической операции при ЭМП предлагает дренировать оба мочеточника, которые выводятся через правую подвздошную область, а МП – дренировать катетером Пеццера. Такого же мнения придерживаются L.S. Kasaf и S.S. Barwankaz [9]. Были получены относительно удовлетворительные результаты при другом варианте дренировании обоих мочеточников и МП, то есть одна трубка выводилась через верхушку МП, мочеточниковые катетеры выводились в просвете уретрального катетера [10]. Даже при катетеризации мочеточников до лоханки почек, некоторые авторы предлагают оставлять дренажную трубку в МП [11].

Всё это говорит о том, что нет единого мнения в вопросе дренирования МП после реконструктивно-пластических операций и эти обстоятельства явились причиной разработки оптимальных вариантов дренирования МП.

Нежность структуры и строения мочеточников, особенно пузырно-мочеточникового сегмента, не вызывают сомнения. Длина интравезикальной части мочеточника у новорождённых равна 4–5 мм, у 12 летних – 13 мм, а у взрослых доходит до 1,5 – 1,7 см [12]. Диаметр этого отдела у новорожденных составляет 0,9 мм [13].

После реконструктивно-пластических операций по поводу ЭМП, катетеры из мочеточников удаляются на 14 [8] или на 18 день [11]. Такое долгое нахождение катетера в мочеточниках оказывает отрицательное воздействие на структуру и состояние пузырно-мочеточникового сегмента. Возможно, из-за этих воздействий возникает пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) после устранения ЭМП, от 53% [14] до 63% случаев [3]. С другой стороны, нахождение катетера в мочеточниках в той или иной степени вызывает застой мочи, который является предпосылкой для развития инфекции. Подтверждением этого факта является то, что после реконструктивно-пластических операций при ЭМП, хронический пиелонефрит зарегистрирован от 43% [15] до 79% случаев [14].

Возникает вопрос: не окажет ли положительное воздействие на результаты операций эффективное дренирование только МП при полном отказе от катетеризации мочеточников?

Наличие катетеров в мочеточниках и нахождение их там относительно долгое время не различно для верхних мочевыводящих путей и ин-

трамурального отдела мочеточников, потому что, независимо из какого материала они сделаны, катетеры являются инородным телом.

Следовательно, дифференцированный подход к способу дренирования МП при реконструктивно-пластических операциях и его объективная оценка являются обязательными требованиями в практической медицине.

Целью настоящего исследования явилось создание простого и эффективного способа дренирования МП во время проведения реконструктивно-пластических операций по поводу ЭМП и в послеоперационном периоде.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 18 детей, в возрасте от 1 месяца до 3 лет, оперированные по поводу ЭМП. Независимо от состояния слизистой оболочки и размеров стенки МП, всем больным была выполнена одномоментная цистосфинктеруретропластика. Для дренирования МП нами был применён 4-х канальный катетер собственной конструкции. Катетер представляет собой полиэтиленовую трубку (рис. 1), которая изготавливается под горячим паром. В процессе натяжения оба конца катетера доводятся до соответствующего диаметра и между ними оставляется широкая часть (рис. 2). На широкой части полиэтиленовой трубки делают два продольных разреза, в верхней части справа от середины и на нижней части слева от середины (см. рис. 2 – А, Б). Один конец катетера проводится через разрезы и натягивается (рис. 3), в результате чего образуется предлагаемый катетер (рис. 4). Вследствие такого выворачивания образуются 4 канала, два сверху (1–2) и два снизу (3–4), овальной формы (см. рис. 4), которые предохраняют от закупорки слизисто – экссудативны-

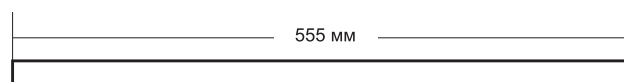


Рис. 1. Полиэтиленовая трубка, из которой изготавливается катетер.

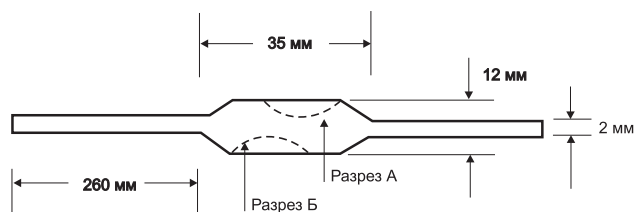


Рис. 2. Процесс изготовления катетера (объяснения в тексте).

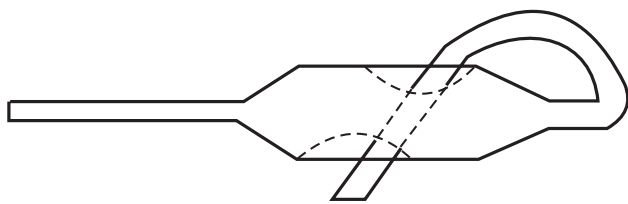


Рис.3. Процесс изготовления катетера (объяснения в тексте).

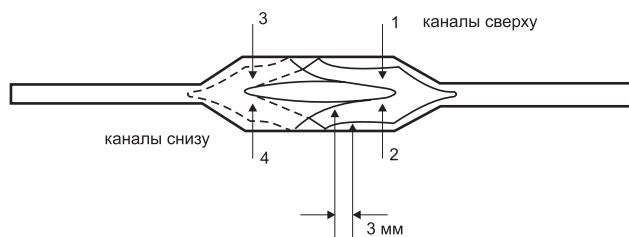


Рис. 4. Катетер в готовом виде (объяснения в тексте).

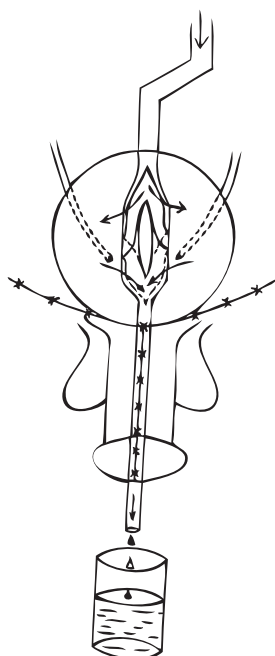


Рис. 5. Принцип работы катетера (объяснения в тексте).

ми выделениями и тем самым предотвращают их obturation, что повышает эффективность дренирования и надёжность устройства.

При выполнении цистопластики один конец катетера выводится наружу через верхушку пузыря, её дренирующая часть оказывается в центре МП. Дистальная утончённая часть устройства лежит в уретре, над которой формируется шейка МП и мочеиспускательный канал. Утолщённая средняя часть катетера обеспечивает надёжную эвакуацию жидкости и фиксацию внутри пузыря (рис. 5).

Через проксимальный конец катетера вводят различные антисептические растворы, антибиотики, вытекающие в полость пузыря через кана-

лы дренирующей, утолщённой части. Растворы, во-первых, снижают концентрацию мочи, во-вторых, оказывают противовоспалительное действие, и тем самым ускоряют процесс регенерации.

В-третьих, шейка мочевого пузыря и уретра формируется на дистальной утончённой части катетера, что предотвращает натяжение линии швов. После операции один из антисептических растворов (фурациллин, хлоргексидин, по показаниям – диоксидин) вводится со скоростью 10 капель в минуту в количестве 100 мл, затем дистальный конец катетера пережимается зажимом на 20-30 минут и через проксимальный конец вводится раствор антибиотика. Затем зажим разжимается и продолжается введение антисептического раствора по вышеуказанной методике. Эта процедура повторяется 4-5 раз в сутки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После удаления катетера на 8-е – 9-е сутки после операции из 18 детей, только у 4-х больных образовались мочевые свищи: пузырьные – у 2-х, пузырно-шеечное – у 1 и уретрально-кожные свищи – у 1, что составило 22,2%. Свищевые отверстия были относительно маленьких размеров, ликвидация их через два месяца после операции, не представила технических трудностей. Следует указать, что М.Т. El-Sherbiny и соавт.[3] образование кожно-мочевых свищей зарегистрировали в 52% случаев.

По сведениям D.A. Canning и J.P. Gerhart [16], пузырно-мочеточниковый рефлюкс после реконструктивно-пластических операций наблюдался у всех больных. М.Т. El-Sherbiny и соавт. [3] это осложнение отмечали в 63% случаев, а И.Б. Осипов [14] – в 54,4% случаев. Из наблюдаемых нами больных, пузырно-мочеточниковый рефлюкс был зарегистрирован только у 2-х детей (11,1%). Этим пациентам проведена эндоподслизистая имплантация тефлона. Хронический пиелонефрит у 6 наших больных (33,3%). По данным у И.Б. Осипова [14] развитие хронического пиелонефрита после операций наблюдалось у 79% больных, а у С. Kockum и соавт. [15] такое осложнение встречалось значительно реже (43% пациентов).

ОБСУЖДЕНИЕ

Выполнение одномоментной цистосфинктеропластики, в принципе, не отличалось от методик операций, описанных вышеуказанными авторами. Однако мы отказались от катетеризации мочеточников и эффективно дренировали МП.

Литературные данные дают основания полагать, что катетеризация мочеточников не безраз-

лична для состояния верхних мочевыводящих путей. Г.А. Баиров [8], L.S. Kasaf и S.S. Barwankaz [9], катетеры из мочеточников удаляли на 12-й – 14-й день после операции, а дренажный катетер из МП на 3-й неделе. Столь долгое нахождение катетеров внутри мочеточников и в МП, в той или иной степени, способствует возникновению стаза мочи и не безразлично для нормальной функции пузырно-мочеточникового сегмента, шейки МП и уретры. Поэтому, исключив некоторые из этих отрицательных факторов, мы получили относительно хорошие результаты по сравнению с вышеуказанными авторами.

Например, у оперированных нами больных в 2,4 раза реже образовывались кожно-мочевые свищи, в 5 раз – пузырно-мочеточниковый рефлюкс, а хронический пиелонефрит – в 2,6 раза.

Необходимо отметить, когда МП дренируется катетерами типа Фоллея, Нелатона и Пеццера, отверстия их плотно прикрываются слизистой оболочкой МП. Причиной этому являются следующие факторы: во время операции МП опускается в малый таз, к нему приближается симфиз и ушивается апоневроз, что приводит к повышению давления на стенку МП. В связи с этим между стенками МП не остаётся пространства, и слизистая оболочка закупоривает отверстия катетеров. За счёт накопления и плохой эвакуации различных тканевых транссудатов (экссудатов), происходит инфицирование МП и прорыв их из линии шва, после чего в этом месте формируется кожно-мочевой свищ. При дренировании нашим катетером, утолщённая часть с 4 каналами, овальной формы, даже при полном соприкосновении со слизистой МП, не слипается и не закупоривается.

Поэтому дренирующая эффективность нашего катетера намного больше, чем других, а это является гарантом для снижения частоты вышеуказанных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отказ от длительного дренирования мочеточников и МП во время проведения реконструктивно-пластических операций по поводу ЭМП достоверно уменьшает образование пузырно-мочеточникового рефлюкса, хронического пиелонефрита и

цистита. Использование нашего катетера при цистосфинктероуретропластике на сегодняшний день является наиболее оптимальным методом и достоверно уменьшает количество осложнений. Относительно частая встречаемость мочевых свищей при цистосфинктероуретропластике требует дальнейшего усовершенствования дренирования МП, способов пластики передней брюшной стенки, МП, шейки МП и уретры.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lottman H, Melin Y, Lombrail P, Cendron J. Reconstruction of bladder exstrophy: retrospective study of 57 patients with evaluation of criteria in favor of the acquisition of continence. *Ann Urol (Paris)* 1998; 32 (4): 233-239
2. Atala A. New methods of bladder augmentation. *BJU Int* 2000; 85 [Suppl 3]: 24-34
3. El-Sherbiny MT, Hafez AT, Ghoneim MA. Complete repair of exstrophy: further experience with neonates and children after failed initial closure. *J Urol* 2002; 168 (4, Pt2): 1692-1694
4. Mollard P, Mouriguand PD, Buttin X. Urinary continence after reconstruction of classical bladder exstrophy (73 cases). *Br J Urol* 1994; 73 (3): 298-302
5. Mouriguand PD, Wilcox YD. Bladder exstrophy. *Arch Esp Urol* 1998; 51(6): 515-526
6. Nichalls G, Duffy PG. Anatomical correction of the exstrophy-epispadias complex: Analysis of 34 patients. *Br J Urol* 1998; 82 (6): 865-869
7. Chan DY, Jeffs RD, Gearhart JP. Determinants of continence in the bladder exstrophy population: predictors of success? *J Urol* 2001; 167(4): 774-777
8. Баиров ГА. Экстрофия мочевого пузыря. *Неотложная хирургия детей*. Медицина, Л., 1983; 351-353
9. Kasaf LS, Borwankar SS. Factors responsible for successful primary closure in bladder exstrophy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16(3): 194-198
10. Gearhart JP, Canning DA, Peppas DS, Jeffs RD. Techniques to create continence in the failed bladder exstrophy closure patient. *J Urol* 1993; 150(2, Pt 1): 441-443
11. Азизов АА, Бакиева ГТ, Ли ОЭ и др. Способ дренирования при формировании мочевого пузыря по поводу его экстрофии. *Бюлл Республики Таджикистан* 2005; 37(1): 402
12. Лопаткин НА, Пугачев АГ. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Медицина, М., 1990; 5-15
13. Politano VA. Ureterovesical function. *J Urol* 1972; 107 (2): 239-242
14. Осипов ИБ. Реконструктивно-пластические операции при экстрофии мочевого пузыря у детей. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб, 1996; 39
15. Kockum CC, Hansson E, Stenberg A, Svensson J, Malmfors G. Bladder exstrophy in Sweden – a long-term follow-up study. *Eur J Pediatr Surg* 1996; 6(4): 208-211
16. Canning DA, Gearhart JP. Экстрофия мочевого пузыря. В: Ашкрафт КУ, Холдер ТМ, ред. *Детская хирургия*. Перевод с английского. СПб., 1997, т 3; 11-27

Поступила в редакцию 24.01.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© И.Г.Каюков, А.М.Есаян, А.В.Смирнов, В.Г.Сиповский, А.Г.Кучер, 2008
УДК 616.61-002-02:612.6.05

И.Г. Каюков¹, А.М. Есаян¹, А.В. Смирнов², В.Г. Сиповский³, А.Г. Кучер²

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА: НАСЛЕДСТВЕННЫЙ НЕФРИТ (СИНДРОМ АЛЬПОРТА), БОЛЕЗНЬ ТОНКОЙ БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ, ОЛИГОМЕГАНЕФРОНИЯ

I.G. Kayukov, A.M. Essaian, A.V. Smirnov, V.G. Sipovsky, A.G. Kucher

RARE DISEASES IN THE PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGISTS: INHERITED NEPHRITIS (ALPORT SYNDROME), THE THIN BASEMENT MEMBRANE DISEASE, OLIGOMEGANEPHRONIA

Кафедры ¹нефрологии и диализа, ²пропедевтики внутренних болезней, ³Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: наследственный нефрит, синдром Альпорта, болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония, диагностика, лечение.

Key words: inherited nephritis, Alport syndrome, the thin basement membrane disease, oligomeganephronia, diagnostics, treatment.

В настоящее время во «взрослой» нефрологии складывается довольно интересная ситуация. Врачи этой специальности все чаще сталкиваются со случаями заболеваний (обычно имеющих генетическую или врожденную природу), которые до последнего времени в основном были прерогативой педиатров, да и в их практике наблюдались довольно редко. Это связано со многими факторами. Во-первых, улучшилось качество лечения, что позволяет педиатрам-нефрологам «дотягивать» своих пациентов до возраста, в котором они переходят под наблюдение «взрослых» специалистов. Во-вторых, значительно расширились диагностические возможности, что позволяет выявлять такие варианты патологии, которые раньше либо просматривались, либо наблюдались под масками более распространенных заболеваний. В-третьих, значительно вырос общий теоретический уровень современной нефрологии. Есть основания полагать и то, что образованность большинства «взрослых» нефрологов также существенно возрасла, что дает им возможность более детально «присматриваться» к многим не вполне стандартным ситуациям. Наконец, в-четвертых, не исключено, что в силу не вполне понятных причин ряд наследственных и врожденных заболеваний, действительно, начинает манифестировать в более старшем возрасте.

Так или иначе, требования к «взрослым» нефрологам, в плане всего сказанного выше, меняются. От них требуется намного больший объем знаний и умение прилагать эти знания к не всегда привычным для них клиническим ситуациям. В то же время информация по затронутым вопросам, ориентированная именно на «взрослых» специалистов, крайне ограничена. В данной связи, опираясь, прежде всего, на собственный многолетний опыт преподавания на кафедре нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, мы решили подготовить серию небольших методических пособий по современным подходам к диагностике и лечению ряда сравнительно редко встречающихся в практике состояний и заболеваний почек с которыми, тем не менее, может столкнуться врач-нефролог.

Данное пособие является первым в этой серии и мы надеемся, что оно окажется полезным не только практикующим специалистам-нефрологам, но и студентам старших курсов, врачам-интернам и клиническим ординаторам терапевтических специальностей.

Наследственный нефрит (синдром Альпорта)

Определение и терминология. Синдром Альпорта – генетически гетерогенное, наследственное (чаще сцепленное с X-хромосомой) заболевание, характеризующееся ультраструктурными изменениями гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), клинически

Каюков И.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Нефрокорпус, тел.: 812-3463926; факс: 812-2349191; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

проявляющееся нефритическим синдромом с гематурией и нередко ассоциирующееся с сенсоневральной глухотой и поражениями органа зрения. В настоящее время нет полного согласия о том считать ли синдром Альпорта одним из вариантов наследственного нефрита или расценивать эти термины как синонимы. Авторы данного сообщения при дальнейшем изложении материала будут придерживаться второй точки зрения.

История. Первое описание семьи, в которой наблюдались случаи гематурии в нескольких поколениях принадлежит L. Guthrie (1902). A. Hurst, продолжая наблюдение за этой семьей, проследил развитие у некоторых ее членов уремии (1923). В 1927 г. A. Alport отметил, что у нескольких родственников той же семьи имеется тугоухость, а уремия развивается раньше у мужчин, чем у женщин [1].

Распространенность. Частота синдрома Альпорта в США составляет от 1:5000 до 1:10000, в России – 17:100000 детской популяции. Синдром Альпорта является причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН) у 2,5% детей и 0,3% взрослых (0,3 – 2,3% среди всех пациентов с ТПН в Европе, Индии или Соединенных Штатах) [2-4].

Этиология и патогенез. В основе заболевания чаще лежит генетический дефект приводящий к патологии коллагена IV типа, входящего в состав ГБМ. Возможна также и патология генов, кодирующих некоторые другие белки, например, тяжелую цепь ПА немышечного миозина (синдромы Эпштейна и Фечтнер – см. ниже).

В состав коллагена IV типа может входить шесть альфа цепей (альфа-1 – альфа-6) и каждая молекула коллагена состоит из трех таких цепей. В гломерулярных базальных мембранах (ГБМ) взрослого человека в основном находится $\alpha3(\alpha4\alpha5)$ -тример коллагена типа IV. Соединяясь между собой С-терминальными концами, $\alpha3(\alpha4\alpha5)$ -тримеры образуют пары, каждая из которых, в свою очередь, связывается с тремя аналогичными в области N-терминали. В конечном итоге образуется своеобразная сеть, во многом определяющая свойства ГБМ. Эта же изоформа четвертого типа коллагена имеется в базальных мембранах дистальных канальцев и собирательных трубок, альвеолярных базальных мембранах и специфических мембранах глаза и улитки. Интересно, что в эмбриональном периоде в ГБМ и всех остальных базальных мембранах нефрона преобладают $\alpha1\alpha1\alpha2$ - $\alpha1\alpha1\alpha2$ коллагеновые сети, которые после рождения в ГБМ постепенно замещаются $\alpha3(\alpha4\alpha5)$ - $\alpha3(\alpha4\alpha5)$ сетями. $\alpha1\alpha1\alpha2$ - $\alpha5\alpha5\alpha6$ -сети находятся также в капсуле Боумена (но не ГБМ),

базальных мембранах собирательных трубок, эпидермиса и гладких мышц.

Шесть генов коллагена типа IV расположены попарно, встречно по отношению к направлению считывания на трех хромосомах. Гены COL4A1 COL4A2 расположены на 13-й хромосоме. Гены COL4A3 и COL4A4 на 2-й хромосоме. Гены COL4A5 и COL4A6 на длинном плече X-хромосомы (локус Xq21.3). Синдром Альпорта, сцепленный с X-хромосомой – ассоциирован с мутацией COL4A5 локуса. Синдром Альпорта с аутосомно-рецессивным или аутосомно-доминантным типами наследования – ассоциирован с мутациями COL4A3 и COL4A4 локусов, расположенных на 2-й хромосоме (табл.1).

Классификация [5].

Тип I – доминантно наследуемый ювенильный тип нефрита с потерей слуха, при котором больные мужчины не могут иметь потомства. Анализ родословных не информативен для разграничения наследования сцепленного с X-хромосомой от аутосомно-доминантного наследования. Тип I является временной категорией и нуждается в пересмотре, потому что заместительная почечная терапия может восстанавливать репродуктивную функцию, а новые генетические методы могут выявлять хромосомные локализации дефектных генов.

Тип II ювенильный тип нефрита с потерей слуха и доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5 альфа-5 цепи базальной мембраны типа IV коллагена).

Тип III «взрослый» тип нефрита с потерей слуха и доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5).

Тип IV «взрослый» тип нефрита с доминантным, сцепленным с X-хромосомой наследованием (вызван мутацией гена COL4A5). До распространения гемодиализа и трансплантации почек считалось, что в пораженных семьях не наблюдаются выраженные нарушения слуха, однако в настоящее время стало известно, что они появляются либо вскоре после начала либо в течение десяти лет проведения заместительной почечной терапии.

Тип V аутосомно-доминантный нефрит с нарушениями слуха и тромбоцитопатией (синдром Эпштейна). Это заболевание было описано в 12 семьях и 4 спорадических случаях, передача дефекта происходит от мужчины к мужчине. Природа генетического дефекта до последнего времени не была известна. Сейчас ее связывают с патологией гена MYH9, кодирующего, тяжелую цепь ПА немышечного миозина [6] (см. табл. 1).

Таблица 1

Основные генетические варианты синдрома Альпорта [1]

Название	Код OMIM*	Геномный локус	Генетический дефект
Синдром Альпорта, сцепленный с X-хромосомой	301050	Xq22.3	COL4A5 (303630)
Синдром Альпорта с диффузным лейомиоматозом	308940	Xq22.3	COL4A5 (303630), COL4A6 (303631)
Синдром Альпорта с макротромбоцитопенией (синдром Эпштейна)	153650	22q11.2	MYH9 (160775)
Синдром Альпорта с макротромбоцитопенией и лейкоцитарными включениями (синдром Фетчер)	153640	22q11.2	MYH9 (160775)
Аутосомно-доминантный синдром Альпорта	104200	2q35-q37 (?)	COL4A3 (120070) COL4A4 (120131)
Аутосомно-рецессивный синдром Альпорта	203780	2q36-q37	COL4A3 (120070) COL4A4 (120131)
Синдром Альпорта с отставанием умственного развития, дисморфией лица и эллиптоцитозом	300195	Xq22.3	COL4A5 (303630)FACL4 (300157)**

*OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man; ** FACL4 (300157) – ген, кодирующий длинную цепь ацил-CoA-синтетазы.

Тип VI – ювенильный тип нефрита с потерей слуха и аутосомно-доминантным наследованием (вызывается, по крайней мере в части случаев, мутацией в генах COL4A3 и COL4A4 альфа-3 и альфа-4 цепей коллагена базальной мембраны IV типа, но не исключается повреждение других генов).

Ювенильным типом нефрита считается его выявление в возрасте менее 31 года.

Существуют другие промежуточные типы синдрома Альпорта, которые не могут быть классифицированы на типы I-VI по представленной выше схеме. В частности, синдром Альпорта, ассоциированный с лейомиоматозом, и другие состояния, вызванные значительной делецией, объединяющей лежащие рядом на X-хромосоме гены COL4A5 и COL4A6, и, возможно, другие гены, приводя к развитию «синдрома соприкасающихся генов» («contiguous gene syndrome») [3] (см. табл. 1).

Так или иначе, в настоящее время описан ряд генетических вариантов синдрома Альпорта (табл. 1).

Морфология. При световой микроскопии изменения неспецифичны. У маленьких детей (< 5 лет) биоптаты могут выглядеть нормальными или близкими к норме (возможно выявление недоразвитых клубочков, расположенных поверхностно и/или пенистых клеток в интерстиции).

В более старшем возрасте – мезангиальная пролиферация, утолщение и расслоение базальных мембран, сегментарный и глобальный склероз клубочков, тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз, локальные утолщения базальных мембран канальцев, наличие пенистых клеток в интерстиции.

По мере прогрессирования формируется картина фокально-сегментарного или глобального гломерулосклероза с наличием гиалиноза, особенно при нефротическом уровне протеинурии

Иммунофлюоресцентное исследование, как правило, негативно. Изредка выявляются отложения C3 и IgM – различной локализации. У незначительной части больных обнаруживают антитела к базальным мембранам капилляров клубочка.

Использование антисывороток к субъединицам коллагена IV типа выявляет сохранность альфа-1 цепи и отсутствие альфа-5 и альфа-3 цепей в гломерулярных базальных мембранах больных мужчин с X-хромосомосцепленным нефритом. У пациентов с аутосомно-рецессивными формами болезни Альпорта обычно отсутствуют альфа-3 цепи в ГБМ, но сохраняется иммунореактивность альфа-5 цепей в капсуле Боумена, собирательных трубах и коже.

Электронная микроскопия. В начальных стадиях заболевания может выявляться только утончение ГБМ, практически не отличимое от изменений при болезни тонких базальных мембран (см. ниже).

В более поздних стадиях характерными считаются утолщения, утончения, слоистость, расщепление ГБМ. Однако и эти изменения недостаточно специфичны и могут встречаться у людей с отсутствием семейной истории нефрита. В таких случаях можно предполагать наличие носительства дефектного гена у родителей или появление новой мутации.

Эндотелий ГК обычно интактен. Может наблюдаться слияние ножковых отростков подоцитов в области повреждений ГБМ. Мезангий обычно не изменен на ранних стадиях, но по мере прогрессирования заболевания может выявляться его расширение и интерпозиция в стенки капилляров, а также пролиферация мезангиальных клеток.

Клиника. Заболевание обычно проявляется в детском возрасте или у молодых людей. Характерна стойкая микрогематурия с эпизодами мак-

Показания/противопоказания к донорству почечного трансплантата при X-сцепленном синдроме Альпорта [8]

Таблица 2

Пол потенциального донора	Гематурия	Повышен ли риск прогрессирования у донора?
Мужской	Есть	Да (абсолютное противопоказание к донорству)
Мужской	Нет	Нет (нет противопоказаний для донорства)
Жеский	Есть	Да (относительные противопоказания для донорства)*
Жеский	Нет**	Нет (нет противопоказаний для донорства)

* Почка может быть получена от женщин в возрасте 45-60 лет при отсутствии других живых доноров. В качестве доноров могут рассматриваться только женщины с изолированной микрогематурией, нормальной функцией почек, отсутствием протеинурии и нарушений слуха. Желательно выполнение нефробиопсии перед забором почки. Наличие отчетливой морфологической картины синдрома Альпорта является противопоказанием для донорства. **5-7% женщин-гетерозигот являются асимптоматичными.

рогематурии (часто появляются на фоне физических нагрузок или ОРВИ). На фоне эпизодов макрогематурии могут возникать боли в животе.

Протеинурия, обычно умеренная вначале, прогрессирует с возрастом. Возможно развитие нефротического синдрома.

Гипертензия, как правило, выявляется в поздних стадиях заболевания.

У мужчин почечная недостаточность обычно прогрессирует медленно и достигает терминальной в возрасте 16-35 лет. Описаны случаи очень медленного прогрессирования с достижением терминальной почечной недостаточности (ТПН) в возрасте 45-65 лет.

Заболевание проявляется только у части женщин, в том числе у некоторых носительниц дефектного гена при X-сцепленном синдроме Альпорта, обычно протекает легче чем у мужчин, но и у них возможно развитие ТПН [7] (см. *болезнь тонкой базальной мембраны*).

Частота выявления нейросенсорной глухоты составляет 30-50%. Нарушения слуха всегда сопровождаются патологией почек. Тяжесть нарушений слуха переменна (от изменений только на аудиограмме до полной глухоты). Явных нарушений вестибулярного аппарата обычно нет.

Патология органа зрения выявляется в 15-30%. Наиболее характерное нарушение – передний лентиконус (выпячивание центральной части хрусталика в переднюю капсулу).

Могут наблюдаться также:

- кератоконус
- сферофакция
- пигментный ретинит
- миопия
- катаракта
- амавроз и др.

Диагностика.

Необходимо наличие трех из следующих пяти признаков:

ха по данным аудиографии;

- врожденная патология зрения.

Генетический скрининг синдрома Альпорта затруднен из-за наличия большого числа мутаций и отсутствия «горячих точек» («hot spot» – участков генома наиболее подверженных изменениям) [3]. Дифференциальный диагноз – см. *болезнь тонких базальных мембран*.

Лечение синдрома Альпорта не разработано. Целесообразными считаются мероприятия по ренопротекции (малобелковая диета, ингибиторы АПФ, блокаторы АТ1-рецепторов ангиотензина II, коррекция артериальной гипертензии), хотя доказательств эффективности такого лечения нет. При достижении ТПН необходима заместительная почечная терапия (гемодиализ, трансплантация почки).

Однако при проведении трансплантации почек пациентам с синдромом Альпорта, возникают две проблемы, специфические для данного состояния. Первая связана с пересадкой почки от живых родственных доноров, многие из которых, как следует из генетической природы заболевания, сами им страдают или, по крайней мере, являются носителями дефектного гена. Очевидно, что в такой ситуации удаление почки может оказаться существенным фактором риска, ускоряющим прогрессирование ХБП у донора. Поэтому при отборе родственных доноров необходимо их тщательное нефрологическое обследование и взвешенный подход к окончательному решению.

В настоящее время считают, что при X-сцепленном синдроме Альпорта существуют следующие показания/противопоказания к донорству почки [8] (табл. 2).

При аутосомно-рецессивном синдроме Альпорта в качестве доноров могут рассматриваться асимптоматичные носители дефектных генов COL4A3 и COL4A4, а также представители, имеющие клиническо-морфологическую картину болезни тонких базальных мембран при отсутствии

- семейный анамнез гематурии или летального исхода от ХПН в семье;

- гематурия и (или) протеинурия в семье;

- специфические изменения БМ гломерулярных капилляров при электронной микроскопии;

- снижение слу-

артериальной гипертензии и протеинурии.

При аутосомно-доминантном синдроме Альпорта противопоказана трансплантация от родственников, имеющих гематурию.

Второй важной проблемой является то, что у больных с синдромом Альпорта после трансплантации в 3-5% случаев развивается гломерулонефрит с антителами к базальной мембране, что в 90% случаев ведет к потере трансплантата. Это возможно потому, что в здоровой почке имеются альфа-3 – альфа-5 цепи коллагена типа IV, одна из которых может отсутствовать при соответствующем генетическом варианте синдрома Альпорта. Поэтому организм начинает воспринимать такую цепь, как чужеродный антиген, на который вырабатываются антитела [3,4,8]. Такая ситуация несколько напоминает синдром Гудпасчера, при котором отмечается патология альфа-3 цепи.

Анти-ГБМ нефрит после трансплантации чаще развивается у мужчин с X-сцепленным синдромом Альпорта, хотя может встречаться и при других вариантах заболевания.

Относительно низкий риск развития Анти-ГБМ нефрита имеет место у:

- женщин с X-сцепленным синдромом Альпорта
- пациентов, у которых сохраняется, хотя бы частичная экспрессия $\alpha 3\alpha 4\alpha 5$ -тримеров коллагена типа IV в ГБМ
- мужчин с X-сцепленным вариантом синдрома Альпорта, у которых отсутствуют нарушения слуха, а ТПН развивается в возрасте старше 40 лет.

В эксперименте сейчас изучается возможность использования клеточных методов терапии (пересадка стволовых клеток), статинов, ингибиторов металлопротеиназ и блокады хемокин-1 рецепторов [4].

Болезнь тонкой базальной мембраны (БТБМ; «доброкачественная семейная гематурия»)

Определение. БТБМ рассматривается как состояние, характеризующееся утончением ГБМ при электронной микроскопии, клинически проявляющееся изолированной гематурией, часто наблюдающейся у членов одной семьи, при отсутствии экстраренальных проявлений.

История. БТБМ была впервые описана примерно 80 лет назад как «курабельная форма геморрагического нефрита». В дальнейшем было представлено много наблюдений врожденной гематурии с хорошим прогнозом под разными названиями. Связь рецидивирующей доброкачественной

гематурии с истончением ГБМ впервые была показана в 1973 г. при электронномикроскопическом исследовании нефробиоптатов [9].

Этиопатогенез. Генетические исследования свидетельствуют о том, что БТБМ является генетически гетерогенным заболеванием, которое чаще наследуется по аутосомно-доминантному типу, который редко наблюдается при синдроме Альпорта.

По крайней мере в части случаев (40%) БТБМ может быть связана с мутациями COL4A3/ COL4A4 генов, что позволяет включить ее в группу заболеваний коллагена типа IV. При этом, в отличие от синдрома Альпорта, в базальных мембранах гломерулярных капилляров, несмотря на их утончение, иммуногистохимически выявляется наличие всех присутствующих там обычно альфа-цепей коллагена типа IV, в том числе альфа-3 и альфа-5 [4,9].

Многие специалисты считают, что абсолютно четкой грани между синдромом Альпорта и болезнью тонких мембран в настоящее время провести нельзя. В принципе не очень понятно уже то, почему мутации того же самого гена, например COL4A3, в одних случаях приводят к развитию картины БТБМ, в других – аутосомных вариантов синдрома Альпорта. Во всяком случае попытки найти связь между конкретным типом мутации соответствующего гена и фенотипом пока закончились не слишком удачно. Точка зрения об отсутствии непреодолимой границы между синдромом Альпорта и БТБМ находит подтверждение и в результатах некоторых других медико-генетических исследований. Например, пациенты с признаками БТБМ могут рассматриваться как гетерозиготы, имеющие дефектные гены COL4A3 или COL4A4 на одной хромосоме 2. В таком смысле они являются носителями поврежденного гена аутосомно-рецессивного варианта синдрома Альпорта. В аналогичной роли могут выступать и женщины, имеющие поврежденный ген COL4A5 и способные передать его своим потомкам мужского пола, у которых в этом случае развивается X-сцепленный синдром Альпорта. При этом у большинства женщин-носителей выявляется микрогематурия (95%), истончение базальных мембран, а примерно у 30% может формироваться клинко-морфологическая картина синдрома Альпорта с прогрессирующим снижением функции почек. Появление последнего связывают с феноменом частичной инактивации нормальной X-хромосомы, который также имеет место у женщин с развитием клинической картины болезни Фабри [7] – см. ниже. В таких ситуациях в одних клетках может «работать» нормальный ген, в других – поврежденный. Это, например,

приводит к появлению каритны «мозаичной» экспрессии соответствующих альфа-цепей коллагена типа IV при иммуногистохимическом исследовании. Наконец, интересны наблюдения за членами семей, в которых наблюдается аутосомно-доминантный синдром Альпорта. Данные пациенты являются гетерозиготами в отношении COL4A3/COL4A4-мутаций и, казалось бы, заболевание должно развиваться у всех носителей этого дефекта. Тем не менее, было обнаружено, что у части представителей таких семей, действительно, формируется клинко-морфологическая картина аутосомно-доминантного синдрома Альпорта, который обычно характеризуется тяжелым течением, тогда как у других клинические и морфологические проявления скорее соотносятся с БТБМ [4].

В связи с приведенными выше сведениями предлагают выделять «истинную» БТБМ (некоторые виды мутаций COL4A3/COL4A4) и случаи синдрома Альпорта, имитирующие БТБМ (женщины – носители дефектного гена при X-сцепленном синдроме Альпорта, мужчины и женщины с аутосомными формами этого заболевания). Теоретические основы такого разделения, по-видимому, не вполне обоснованы, хотя в настоящее время оно может принести определенную практическую пользу, хотя бы в плане формулировки диагноза (см. *диагноз и дифференциальный диагноз*). На практике при длительном наблюдении диагноз БТБМ иногда приходится пересматривать в пользу диагноза синдрома Альпорта.

Распространенность. БТБМ, по видимому, не очень редкое заболевание, поскольку ее признаки при электронномикроскопическом исследовании биоптата могут выявляться в 0,8-11% случаев у пациентов с изолированной гематурией. Так как далеко не все нефробиоптаты подвергаются электронно-микроскопическому анализу, есть все основания полагать, что истинная частота БТБМ сильно недооценена. По некоторым оценкам распространенность БТБМ в популяции может достигать 1% и даже 10% (!) [4,9].

Клиника. У пациентов обычно наблюдается изолированная микрогематурия, которая может выявляться в разном возрасте – от младенческого до старческого. Это заболевание, по-видимому, чаще встречается у женщин, чем у мужчин, хотя и не все исследования подтверждают такую тенденцию. При анализе родословных оказывается, что примерно в двух третях случаев гематурия может быть обнаружена, по крайней мере, у одного из родственников. У оставшейся трети можно предполагать развитие мутации *de novo* или отсутствие пенетрантности дефектного гена у дру-

гих членов семьи [9].

Изредка могут наблюдаться эпизоды макрогематурии, чаще связанные с респираторными инфекциями или физическим перенапряжением.

Протеинурия или отсутствует или минимальна (< 0,5 г/сут). Причем она чаще встречается у взрослых пациентов, чем у детей.

Несмотря на то, что отсутствие экстраренальных проявлений является одним из условий выделения БТМ, при длительном наблюдении у 30-35% пациентов с данной патологией может выявляться артериальная гипертензия. Не исключено, однако, что в таких случаях она имеет эссенциальную природу.

Течение заболевания, как правило, благоприятное, хотя иногда может наблюдаться медленное снижение функции почек.

Морфология. При световой микроскопии почки обычно выглядят интактными (иногда выявляются эритроцитарные цилиндры в просвете канальцев). Иммунофлюоресценция – негативна. Электронная микроскопия выявляет утончение ГБМ < 200 нм. При толщине ГБМ >200 < 250 нм результаты считаются сомнительными.

Диагноз и дифференциальный диагноз. При диагностике синдрома Альпорта и БТБМ следует прежде всего учитывать семейный анамнез. Для выявления латентных форм полезно хотя бы элементарное нефрологическое обследование родственников (микрогематрия, протеинурия, состояние функции почек). Нельзя забывать том, что могут наблюдаться и спорадические случаи данных заболеваний, что как уже указывалось выше, может быть связано как с отсутствием пенетрантности поврежденного гена, так и с развитием новой мутации.

Необходимы консультации офтальмолога и оториноларинголога, выполнение аудиограммы.

В более широком дифференциально-диагностическом плане синдром Альпорта и БТБМ обычно приходится отличать от других вариантов клубочковых гематурий: IgA нефропатии, постинфекционного гломерулонефрита, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита и волчаночного нефрита. Такая диагностика проводится на основе результатов современных клинко-иммунологических и морфологических методов исследования с обязательным иммунофлюоресцентным или иммуногистохимическим исследованием нефробиоптатов. При использовании этого подхода выявление описанных выше причин гломерулярных гематурий обычно особых трудностей не представляет.

В настоящее время наиболее доступным методом, позволяющим не только отличить синдром

Таблица 3

**Дифференциальная диагностика
сомнительных случаев* синдрома Альпорта
и БТБМ у взрослых**

Семейный анамнез	Диагноз
Нет Случаи гематурии в семье без признаков прогрессирования почечной недостаточности, выраженной протеинурии, нарушений слуха и повреждений глаз Случаи гематурии/протеинурии, почечной недостаточности, нарушений слуха и повреждений глаз в семье	БТБМ БТБМ Синдром Альпорта (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, сцепленный с X-хромосомой)

*Клиническая картина представлена изолированной микрогематурией, а при электронномикроскопическом исследовании нефробиоптата выявляется только истончение ГБМ.

Таблица 4

**Показатели клинического анализа крови
больного С**

Показатели	09.01.04	04.02.04
Гемоглобин, г/л	150	152
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,6	4,6
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	322	248
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,2	8,0
СОЭ, мм/ч	2	6

ческое исследование нефробиоптатов для выявления альфа-3, альфа-4 и альфа-5 цепей коллагена типа IV, желательнее не только в ГБМ, но и в базальных мембранах канальцев и капсуле Боумена. При диагностике X-сцепленных вариантов синдрома Альпорта дополнительную информацию может дать иммуногистохимическое исследование биоптатов кожи (отсутствие экспрессии альфа-5 цепи коллагена типа IV).

Молекулярно-генетический анализ скорее может подтвердить наличие синдрома Альпорта или БТБМ, чем отдифференцировать их.

К сожалению, как иммуногистохимические, так и молекулярно-генетические методы сейчас еще крайне мало доступны.

Еще одним вопросом является дифференциальная диагностика «истинной» БТБМ и вариантов синдрома Альпорта, протекающего под маской доброкачественной семейной гематурии. В настоящее время на практике на наш взгляд можно руководствоваться следующими подходами к дифференциальной диагностике синдрома Альпорта и БТБМ в сомнительных случаях у взрослых (табл. 3).

Проблемы, возникающие при диагностике синдрома Альпорта и БТБМ, иллюстрирует следующее собственное наблюдение.

Таблица 5

Показатели общего анализа мочи больного С

Показатели	09.01.04	13.01.04	19.01.04
Белок, г/л	0,3	0,2	Нет
Лейкоциты, п/зр.	Единичные	0-1	1
Эритроциты, п/зр.	Единичные	3-4	10-15, измененные
Цилиндры гиалиновые, п/зр.	Нет	Единичные	Нет

Пациент С., 1987 г.р., находился в клинике с 08.01.2004 по 06.02.2004.

Жалобы при поступлении: эпизодические головокружения, чаще в вечернее время, без четкой связи с физической нагрузкой. Эпизодические подъемы АД до 150 мм/рт.ст., субъективно переносимые удовлетворительно.

Анамнез заболевания: с возраста 1 год отмечается микрогематурия (1-6 в п/зр). С 14 лет нарастание гематурии до 40-50 эритроцитов в п/зр. Гематурия регистрировалась у матери пациента, а также его родных сестры и брата. Нарушений со стороны органов зрения и слуха ни у кого из родственников не регистрировались. Родной брат пациента (1984 г.р.) ранее обследовался в нефрологической клинике Санкт-Петербургского государственного медицинского университета в 2002-м году. Проводилась нефробиопсия и выставлялся диагноз «болезнь тонких мембран с мезангиальной пролиферацией».

пролиферацией».

Данные физикального обследования: без особенностей.

Результаты лабораторных исследований. Показатели клинического анализа крови и общего анализа мочи представлены в табл.4 и 5.

Биохимические показатели в сыворотке крови и характеристики функционального состояния почек у пациента не отклонялись от нормы (табл. 6). Скорость клу-

**Биохимические показатели и характеристики
состояния функции почек у пациента С**

Показатели	Значения
Концентрация креатинина в сыворотке крови, ммоль/л	0,09
Концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л	4,8
Концентрация калия в сыворотке крови, ммоль/л	4,9
Концентрация натрия в сыворотке крови, ммоль/л	142,0
Концентрация общего кальция в сыворотке крови, ммоль/л	2,55
Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²	106,02
Суточная протеинурия, г/сут	Следы
Суточный диурез, л	1,90

Альпорта и БТБМ от другой гломерулярной патологии, но и более-менее надежно дифференцировать эти состояния между собой остается электронномикроскопическое исследование нефробиоптатов. Проблемы возникают на ранних стадиях синдрома Альпорта, когда по электронномикроскопической картине он не отличим от БТБМ. В таких случаях может помочь иммуногистохими-



Рис. 1. Результаты электронномикроскопического исследования нефробиоптата пациента С.

бочковой фильтрации (СКФ) по формуле MDRD составила 97,4 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела.

Нефробиопсия

Световая микроскопия. В срезах мозговой и корковый слой с числом клубочков до 22. Клубочки средних размеров с тонкими развернутыми петлями. В отдельных клубочках наблюдается незначительная очаговая пролиферация клеток мезангия и увеличение мезангиального матрикса. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильные отложения только в мезангии. Дистрофия эпителия канальцев незначительная, зернистая. В просветах канальцев встречаются свежие эритроциты. Строма тонкая, наблюдается только периваскулярный склероз. Сосуды не изменены. Реакция с конго-рот (-).

Иммунофлуоресцентное исследование. В клубочках и тубулоинтерстициальной системе почки отложений иммуноглобулинов и компонентов комплемента не обнаружено.

Электронная микроскопия. Базальные мембраны гломерулярных капилляров тонкие, с ровными контурами. Электронно-плотных депозитов в мембранах не выявлено (рис. 1).

Заключение. Болезнь тонких мембран с незначительной мезангиальной пролиферацией.

Диагноз

Болезнь тонких базальных мембран с мезангиальной пролиферацией. Сохранная функция почек.

В данном случае у пациента и его ближайших родственников по мужской и женской линии отмечено наличие гематурии, у родного брата при электронномикроскопическом исследовании нефробиоптата обнаружено утончение ГБМ. Тем не менее ни у кого из них, не зарегистрировано выраженной протеинурии, случаев развития почечной недостаточности, патологии органов слуха и зрения. Поэтому, несмотря на выявление незначительной пролиферации мезангиоцитов, которая является весьма неспецифическим признаком почечных повреждений, были все основания остановиться на диагнозе БТБМ. Существенно, что гематурия име-

ется у матери больного, у его родных брата и сестры. В этом случае скорее всего можно предполагать наличие мутации COL4A3 или COL4A4 у матери (спорадической или полученной от ее родителей – к сожалению сведений об этом поколении данной семьи получить не удалось), которую она по аутосомно-доминантному пути, наиболее характерному для БТБМ, передала всем своим детям. Альтернативой может быть носительство дефектного гена при аутосомно-рецессивном синдроме Альпорта у всех четырех членов семьи. Однако, мало вероятно, что поврежденный ген от матери перешел всем ее детям. В силу последнего обстоятельства можно отвергнуть (хотя, в принципе, нельзя полностью исключить) вариант синдрома Альпорта, сцепленный с X-хромосомой. Тем более, что в таком случае следовало бы ожидать более тяжелых клинических проявлений заболевания, по крайней мере, у представителей данной семьи мужского пола.

Олигомеганефрония (олигонефрическая дисплазия, олигонефрическая гипоплазия)

История, определение, этиопатогенез. Олигомеганефрония впервые описана в 1962 году. Олигомеганефрония является одной из форм истинной гипоплазии почек. Особенностью данного состояния является уменьшение количества нефронов в отличие от простой гипоплазии, при которой число нефронов не изменяется [10-12].

Уменьшение числа нефронов при олигомеганефронии считается врожденным, а не наследственным. Есть предположение, что во многом оно связано с нарушениями питания беременных. Интересно, что не обнаружена связь между олигомеганефронией и доношенностью беременности, что может указывать на формирование этой патологии на достаточно ранних сроках внутриутробного развития. В последние годы, однако, появились сведения, указывающие на генетическую предрасположенность к развитию олигомеганефронии. При этом состоянии обнаружена вероятность мутации, относящейся к PAX2-фактору транскрипции. Другим кандидатным геном является ген гепацитарного нуклеарного фактора 1-бета (HNF1B). Тем не менее эти данные требуют дальнейшего подтверждения [13].

Олигомеганефрония – классическая модель гемодинамического механизма прогрессирования хронической болезни почек.

Морфология. Почки при этом состоянии, как правило, малы по размерам (масса обеих почек у детей составляет менее 20 г), обычно состоят из одной или нескольких долей. В классических случаях популяция нефронов не превышает 20% от

нормы. В то же время клубочки увеличены в диаметре примерно в два раза, по площади в пять раз, а по объему – в двенадцать. Проксимальные канальцы увеличены еще больше. Их длина в четыре раза больше нормальной, а объем может превышать обычный в семнадцать раз. Все это часто сочетается с расширением юкстагломерулярного аппарата, а в канальцах нередко отмечаются небольшие дивертикулы. Эти изменения рассматриваются как попытка компенсации резкого уменьшения массы функционирующих нефронов и в конечном итоге приводят к развитию выраженного гломерулярного склероза, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. В поздних стадиях олигомеганефронии по гистологической картине трудно отличить от гломерулонефрита или пиелонефрита в фазе выраженного склероза. Она также довольно редко сочетается с другими аномалиями мочевыводящих путей [10].

Клиника. В классическом варианте олигомеганефрония, как правило, выявляется у детей уже на первом-втором годах жизни. В этом возрасте она проявляется полиурией, полидипсией, диареей, рвотой, острой дегидратацией. У пациентов выявляется нарушение реабсорбции ионов натрия, снижение клиренса креатинина, метаболический ацидоз со сниженными значениями HCO_3^- и повышенной сывороточной концентрацией Cl^- , умеренной, но неуклонно прогрессирующей протеинурией, при отсутствии или скудных изменениях мочевого осадка. Нарушения функций почек развиваются в течении 10-15 лет и, вероятно, ассоциируются с нарастанием общей массы тела по отношению к массе почек, развитием гломерулярного склероза, атрофии канальцев и интерстициального склероза. Артериальная гипертензия появляется в стадии терминальной почечной недостаточности [10].

Однако в последнее время все чаще первая манифестация олигомеганефронии наблюдается у подростков или молодых взрослых людей [14]. В какой-то мере это соответствует мнению о врожденном, а не наследственном характере данной патологии, хотя и некоторые наследственные заболевания почек (например, синдром Гительмана) тоже, иногда, впервые проявляются во взрослом или даже пожилом возрасте. В случаях поздней манифестации олигомеганефронии, которые можно связать с относительно умеренным уменьшением числа нефронов, по мере нарастания общей массы тела по отношению к дефициту нефронов может проявиться клиничко-лабораторная симптоматика.

Приводим собственное наблюдение.

Больной М. 20 лет, студент поступил в клинику 3.02.2004 г. в плановом порядке с жалобами на неопреде-

ленный, периодически возникающий дискомфорт в поясничной области.

Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 14-15 лет при случайной сдаче анализа мочи (профосмотр) выявлена протеинурия (1,0 г/л). Субъективно жалоб не предъявлял. Гипертензии, отеков, дизурических расстройств не было. В 2000 г. при сдаче анализа мочи вновь выявлена протеинурия (более 1,0 г/л), единичные эритроциты в п/з, незначительная лейкоцитурия и цилиндрурия. В том же году обследован стационарно в нефрологическом отделении, но нефробиопсия не выполнялась. Обнаружена аномалия развития почек: удвоение левой почки при сохранной функции почек. Обсуждался вопрос о наличии хронического гломерулонефрита. Проходил стационарное обследование в 2001 г., и вновь пациент и его родственники отказались от проведения диагностической нефробиопсии. Тогда же выполнена компьютерная томография почек (КТ). Обнаружена КТ-картина диффузных изменений паренхимы обеих почек по типу нефросклероза. Данных за объемный процесс не получено. В периодически сдаваемых анализах мочи выявлялась довольно стойкая протеинурия как правило на уровне 1,0 г/сут. В январе 2004 г. в анализах мочи белок 1,1-3,3 г/л, лейкоциты 0-1 в п/з, единичные эритроциты. Уровень суточной протеинурии (СП) составил 3,6 г/сут. В связи с этим был вновь госпитализирован для уточнения диагноза.

Из анамнеза жизни. Родился в г. Элиста. Наследственность неотягощена, вес при рождении 3,100 кг. С 2000 г. проживает в Санкт-Петербурге. Условия жизни в детстве хорошие. В армии не служил.

В детстве перенес корь. В 1999 г. оперирован по поводу варикоцеле. Во взрослом возрасте страдал только ОРВИ. Указаний на пищевую или лекарственную аллергию не было. Мать здорова. Об отце или других родственниках сколь-нибудь подробных сведений получить не удалось.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, нормостеник, рост 187 см, масса тела 73 кг, кожные покровы чистые, суставы не изменены. Со стороны внутренних органов и систем без особенностей.

Анализ сыворотки крови на момент госпитализации: общий белок – 71,0 г/л (альбумин – 56,8%, глобулины – 43,2%: a_1 -2,3%, a_2 -11,3%, β -15,0%, γ -14,6%), креатинин – 0,18 ммоль/л, мочевины – 10,0 ммоль/л, мочевая кислота – 0,44 ммоль/л, С-реактивный белок (-), холестерин – 5,4 ммоль/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, билирубин – 9,8 мкмоль/л, АСТ – 0,48, АЛТ – 0,54, Na – 141 ммоль/л, K – 5,0 ммоль/л, Ca (ионизированный) – 1,16 ммоль/л, Fe – 10,0 мкмоль/л.

При экскреторной урографии от 03.01.2001 тени почек расположены обычно. Выведение контраста справа замедлено с 3-й минуты, полостная система левой почки удвоена. Тонус полостных систем снижен. Тонус мочеточников снижен. Размеры почек – справа 10x4,5 см, слева – 11x5 см.

Сонография почек от 07.12.2001: Снижение почечного индекса слева, снижение почечного кровотока слева, удвоение чашечно-лоханочной системы слева.

Проба Зимницкого: ночной диурез – 810 мл, дневной диурез – 1000 мл, относительная плотность мочи 1008–1013.

Общий анализ мочи: 6.02.2004. Цвет – с/ж, реакция –

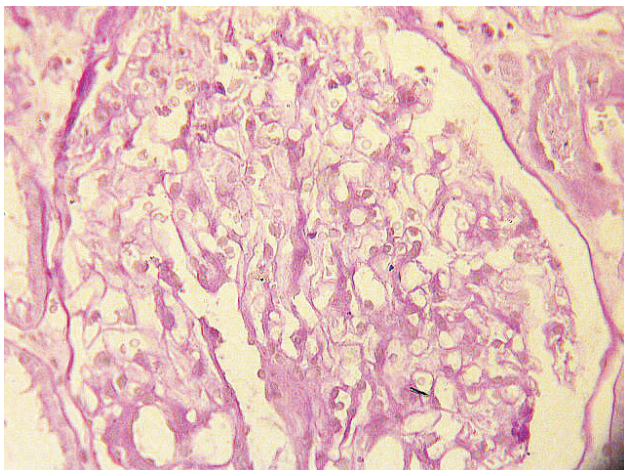


Рис. 2. Увеличенный в размерах тонкопетлистый клубочек без пролиферации и расширения мезангиального матрикса (PAS-реакция, ув. х 400).

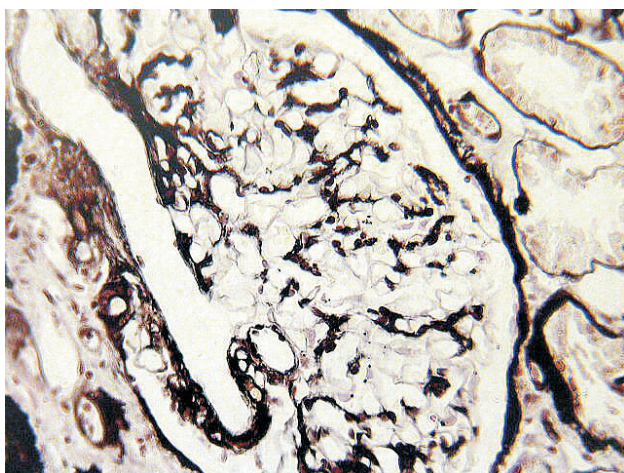


Рис. 3. Увеличенный клубочек с тонкими базальными мембранами, без расширения мезангиального матрикса и клеточной пролиферации. Умеренный склероз капсулы Шумлянско-Боумана (серебрение по Джонс-Моури, ув. х 400).

кислая, относительная плотность – 1010, белок – 0,74 г/л, L – 0-2 в п/з, Ег – 0-1 в п/з. Общий анализ мочи 10.02. 2004. Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1002, белок – 1,0 г/л, L – 0-1 в п/з, Ег – 0-1 в п/з. Общий анализ мочи 13.02. 2004 Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1012, белок – 1,04 г/л, L – 0-1 в п/з, Ег – 0-1 в п/з, единичные гиалиновые цилиндры.

Функциональное исследование почек. Концентрации в сыворотке крови: креатинина – 0,18 ммоль/л, мочевины – 10,6 ммоль/л, Клиренс креатинина (Сср)–51,1 мл/мин, суточная потеря белка (СПБ)–2,51 г/сут. Рассчитанная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), оцененная согласно уравнению MDRD₇ – 42,4 мл/мин.

Таким образом по результатам функционального обследования почек определялись следующие нарушения: начальная азотемия, снижение СКФ, оцененной как по клиренсу креатинина, так и формуле MDRD₇. Кроме того, имели место уменьшение клиренса Са (0,47 мл/мин) и закономерное нарастание экскретируемых фракции натрия (EF_{Na}), хлора (EF_{Cl}), неорганического фосфора (EF_P) – 1,60; 2,28; 26,96%, соответственно. Отмечалась высокая суточная экскреция аммиака и мочевой кислоты. Подобные изменения соответствуют хронической почеч-

ной недостаточности (ХПН) IIА ст. или хронической болезни почек (ХБП) 3 ст.

Нефробиопсия. При световой микроскопии (8 стандартных окрасок) определялся корковый слой с числом клубочков до 11, 2 из них склерозированы полностью. Отмечается двукратное уменьшение числа клубочков на единицу площади. Размер клубочков увеличен в 4 раза. Клубочки тонкопетлистые, без признаков клеточной пролиферации и увеличения мезангиального матрикса. Капсулы клубочков несколько утолщены. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильных отложений не определяется. В одном клубочке гиалиноз приводящей артерии. Дистрофия эпителия канальцев умеренная, зернистая. Несколько участков очагового склероза стромы, в зоне склероза много пенистых клеток. Артерии среднего калибра не изменены. Реакция с Конго-Рот отрицательная (рис. 2,3).

Заключение. По данным световой микроскопии: данных в пользу гломерулонефрита нет, признаки умеренно выраженной олигомеганефронии.

При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата (использовались антисыворотки анти Ig, анти IgG, анти IgM, анти IgA, анти C₃, анти C₁g, анти C₃) выявлено отсутствие отложений иммуноглобулинов в клубочках и тубулоинтерстициальной системе.

Заключение – олигомеганефрония

Клинический диагноз: олигомеганефрония, удвоение левой почки, изолированный мочевого синдром, ХБП 3 ст., ХПН IIА ст.

Терапия. В настоящее время сводится к ЗПТ при развитии ТПН. При наличии артериальной гипертензии назначается гипотензивная терапия. Поскольку, как указывалось выше, олигомеганефрония является примером практически чистого гемодинамического пути прогрессирования хронической болезни почек можно ожидать определенных результатов от назначения малобелковой диеты, ингибиторов АПФ, и блокаторов АТ1-рецепторов ангиотензина II. К сожалению сведений об эффективности такого лечения при олигомеганефронии в настоящее время нет.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. OMIM. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>
2. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. Детская нефрология. Л., Медицина, 1989; 445
3. Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*, sixth edition, 2000, W.B. Saunders, Philadelphia et al.; 1350-1448
4. Gubler MC. Inherited diseases of the glomerular basement membrane. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4(1): 24-37
5. Clifford E, Kashtan MD, Alfred F, Michael MD. Alport syndrome: From bedside to genome to bedside. *Am J Kidney Dis* 1993; 5: 627-640
6. Heath KE, Campos-Barros A, Toren A et al. Nonmuscle myosin heavy chain IIA mutations define a spectrum of autosomal dominant macrothrombocytopenias: May-Hegglin anomaly and Fechtner, Sebastian, Epstein, and Alport-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1033-1045
7. Kashtan CE. Alport syndrome and the X-chromosome: implications of a diagnosis of Alport syndrome in females.

Nephrol Dial Transplant 2007; 22:1499-1505

8. Kashtan CE. Renal transplantation in patients with Alport syndrome. *Pediatr Transplantation* 2006; 10: 651-657

9. Tryggvason K, Patrakka J. Thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 813-822

10. Welling LW, Grantham JJ. Cystic and developmental diseases of kidney. In; Brenner BM, ed. Brenner & Rector. The Kydney 4th ed. Saunders, Philadelphia et al, 1998: Vol.2, Chap. 38

11. Potter EL. *Normal and abnormal development of the kidney*. Medical Publishers, Chicago, 1972

12. Schwarz RD, Stephens FD, Cussen LJ. The pathogenesis of renal dysplasia. III. Complete and incomplete urinary obstruction. *Invest Urol* 1981;19: 101-105

13. Salomon R, Tellier AL, Bitach TA. PAX2 mutations in oligomeganephronia. *Kidney Int* 2001; 59: 457-461

14. Drukker A. Oligonephropathy: from a rare childhood disorder to a possible health problem in the adult. *Isr Med Assoc J* 2002; 4 (3):191-195

Поступила в редакцию 09.04.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

© А.В.Смирнов, А.М.Есаян, И.И.Трофименко, А.А.Шумилина, А.А.Яковенко, 2008
УДК 616.5-002.524+616.61-002]-06:616.716.85

*А.В. Смирнов¹, А.М. Есаян², И.И. Трофименко¹, А.А. Шумилина¹,
А.А. Яковенко¹*

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО АЛЬВЕОЛИТА У ПАЦИЕНТКИ С ВОЛЧАНОЧНЫМ НЕФРИТОМ

A.V. Smirnov, A.M. Essaian, I.I. Trofimenko, A.A. Shumilina, A.A. Yakovenko

A CASE OF HEMORRHAGIC ALVEOLITIS IN A PATIENT WITH LUPUS NEPHRITIS

¹кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²кафедра нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: геморрагический альвеолит, кровохарканье, легочное кровотечение, системная красная волчанка.

Key words: hemorrhagic alveolitis, hemoptysis, pulmonary haemorrhage, systemic lupus erythematosus.

Вовлечение дыхательной системы при системной красной волчанке (СКВ) происходит нередко и имеет самые разнообразные клинические проявления. Наиболее часто (45–60%) встречается острый плеврит, с выпотом или без него [1]. К другим вариантам относятся хроническое интерстициальное поражение легких (хронический интерстициальный пневмонит – 3–13%), сосудистое поражение (легочная гипертензия, окклюзивная васкулопатия), а также тромбэмболический синдром (как правило, при наличии антикардиолипидных антител). Возможно также поражение дыхательной мускулатуры с развитием дисфункции диафрагмы (синдром сморщенного легкого) [1]. Нередко развивается пневмония, т.к. пациенты с СКВ чрезвычайно подвержены оппортунистическим инфекциям как вследствие обусловленной болезнью дисфункции иммунной системы, так и вследствие проводимой агрессивной иммуносупрессивной терапии. Однако острое специфическое поражение легочной паренхимы является довольно редкой патологией [1] и, как правило, развивается при наличии высокой активности СКВ. В связи с этим на наш взгляд представляется интересным описание клинического случая развития указанной патологии у пациентки с СКВ.

Больная В., 42 лет, переведена в клинику пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ 29.03.04. из одной из городских больниц с жалобами на отеки голеней, эритематозные высыпания на лице по типу «бабочки», суб-

фебрилитет, общую выраженную слабость, одышку при небольшой физической нагрузке.

Известно, что с 22-летнего возраста – лекарственная и пищевая аллергия (сульфаниламиды, клубника, шоколад, цитрусовые), проявляющаяся эритемой на лице по типу «бабочки».

С лета 2003 года стал рецидивировать субфебрилитет, сопровождавшийся ломотой в кистях рук и покашливанием, что расценивалось как «простуда». Принимала аспирин, по поводу болей в суставах кистей – диклофенак. В ноябре 2003 года в связи с продолжавшимися периодами субфебрилитета обратилась к врачу. Патологии на рентгенограммах легких выявлено не было, а назначение антибактериальных препаратов (доксациклин) сопровождалось резким подъемом температуры до 38,9° С, в связи с чем антибиотик был отменен. Тесты на наличие инфекционных заболеваний были отрицательные. В анализах обращало внимание повышение СОЭ до 74 мм/ч; кроме того, была выявлена миома матки. В конце декабря, в связи с впервые возникшей гиперполименореей, выполнено диагностическое выскабливание матки. Данных за онкопатологию не получено. Однако 08.01.2004 года была произведена ампутация матки с придатками в связи с рецидивирующим маточным кровотечением на фоне миомы матки и системного эндометриоза. В связи с выраженной постгеморрагической анемией (Hb-70 г/л) в послеоперационном периоде дважды проведена гемотрансфузия. Во время этой госпитализации впервые в общем анализе мочи зарегистрирована протеинурия 0,42 г/л и эритроцитурия-10-12 в п/зр. Креатинин сыворотки – 0,086 ммоль/л, мочевины – 7,2 ммоль/л.

С начала февраля 2004 года – вновь появление субфебрилитета. С середины февраля 2004 года отметила общее ухудшение самочувствия – слабость, тошноту. Впервые выявлено стойкое повышение АД – 160/90 мм рт.ст., (максимально – до 190/100 мм рт.ст.). С начала марта 2004 г. появились отеки стоп, затем – голеней, темная

Трофименко И.И., 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, Нефрокорпус, E-mail: it@nephrolog.ru

моча. 16 марта 2004 г в связи с появлением болей в животе в экстренном порядке была госпитализирована в одну из городских больниц с подозрением на острую патологию желудочно-кишечного тракта, впоследствии не подтвердившуюся. При обследовании: на рентгенограммах грудной клетки – жидкость в левой плевральной полости; в общем анализе мочи – белок-2,2 г/л, эритроциты – 12-15 в п/зр; клинический анализ крови: Hb-78 г/л; биохимические анализы крови: общий белок – 63 г/л, впервые отмечено повышение креатинина – 0,152 ммоль/л, выявлен положительный тест на ЛЕ-клетки. Для дальнейшего обследования и уточнения диагноза пациентка переведена в клинику пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ.

При поступлении в клинику 29.03.2004 отмечалась лихорадка 37,4°–38°С, бледность кожи и слизистых, эритематозные высыпания на щеках, носу, подбородке, геморрагическая сыпь на слизистой носоглотки, единичные мелкоочаговые геморрагические высыпания на стопах, голених, животе, с тенденцией к нарастанию в течение нескольких последующих дней, отеки голеней, АД – 180/105 мм рт. ст., пульс – 90 уд/мин, ослабление дыхания в нижних отделах левой половины грудной клетки ниже угла лопатки.

В анализе мочи от 29.03.04: относительная плотность – 1010, белок – 4,8 г/л, лейкоциты – 10-12 в п/зр, Эр – покрывают все п/зр, цилиндры гиалиновые – ед. в п/зр., цилиндры зернистые – 0-1 в п/зр. Выявлена азотемия: креатинин сыворотки крови – 0,34 ммоль/л, клиренс креатинина (Ссг) – 14,4 мл/мин, холестерин 5,3 ммоль/л, суточная потеря белка (СПБ) – 2,2 г. Данные иммунологического исследования 30.03.04: IgA – 2,24 г/л (норма – 0,8-5,2), IgM – 1,11 г/л (норма – 0,6-3,8), IgG – более 44 г/л (норма – 6,0-18,0), гемолитическая активность комплемента (CH-50) – 23,1 усл.ед. (норма – 62-150), циркулирующие иммунные комплексы – 0,03 усл.ед. (норма – 0,06-0,08), Ревматоидный фактор – <1:20 (норма – <1:20), Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА): р АНЦА – 1:160 (норма – <1:40), сАНЦА – 1:160 (норма – <1:40), Антитела к базальной мембране клубочка, титр – <1:10 (норма – <1:10), Антиядерный фактор – 1:160 (норма – <1:10), Антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) – >>200 Ед/мл (норма – <20), Ig-G антитела к кардиолипину – 9,4 Ед/мл (норма – <10).

При ультразвуковом исследовании почки больших размеров: 12,5х4,9 см, и 12,8х5,9 см правая и левая соответственно, паренхима – 1,8-1,2 см и 2,0-1,3 см, усиление эхогенности до I степени с обеих сторон.

Рентгенологически и сонографически двусторонний плевральный выпот, больше слева, умеренное количество жидкости в полости перикарда, незначительно выраженная диффузная гипокинезия миокарда (фракция выброса (Simpson) – 47%). Очаговых и инфильтративных изменений в легочной ткани не определялось.

На основании полисиндромности клинической картины (нефритический синдром, анемия, поражение кожи, серозиты, миокардит, васкулит), данных иммунологического обследования, диагностирована СКВ с поражением почек, сердца, кожи, быстро прогрессирующий нефритический синдром. В связи с высокой активностью заболевания, с 01.04.04. начата пульс-терапия метилпреднизолоном: 1000 мг в/в № 3 с последующим переходом на пероральный прием преднизолона в дозе 60 мг/сут, 6.04.04

проведен пульс циклофосфамидом 800 мг в/в. Первоначально наметилась положительная динамика в виде регресса сыпи на коже и слизистых, нормализовалась температура. С 6.04.04 состояние больной внезапно резко ухудшилось, появилась нарастающая одышка, ортопноэ, кашель, массивное кровохарканье. Над нижними отделами легких, больше справа выслушивались влажные мелко и средне пузырчатые хрипы, затем появился шум трения плевры. Сохранялась артериальная гипертензия – АД – 150-170/90-100 мм рт.ст. По данным ЭхоКГ существенной отрицательной динамики показателей не выявлено. На рентгенограммах грудной клетки 7 апреля 2004 появились признаки интерстициального, а затем (8 апреля 2008) – альвеолярного отека легких, локализованные преимущественно в прикорневых, нижних отделах и в верхней доле правого легкого. Отмечено нарастание анемии (Hb 85→71 г/л, Ht – 22%).

При обследовании не получено данных за нарастание сердечной недостаточности, тромбэмболию мелких ветвей легочной артерии, а также пневмонию, как причины резкого ухудшения состояния пациентки. Состояние больной расценено как проявление активности основного заболевания с вовлечением легких, в связи с чем 9 – 11.04.2004 вновь проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 800 мг в/в, что привело к регрессу одышки и кровохарканья, положительной динамике аускультативной симптоматики над легкими и рентгенологической картины. Наметилась также положительная динамика показателей красной крови. Продолжалась терапия преднизолоном в дозе 60 мг/сутки. Кроме того, для профилактики инфекционных осложнений проводилась терапия антибиотиками, противовирусными препаратами. Азотемия сохранялась на прежнем уровне (Cr – 0,3 ммоль/л), нарастала протеинурия (СПБ – 3,77 г).

С 21.04.04 вновь резкое ухудшение состояния – лихорадка до 39,3°, вновь появление ортопноэ, массивного кровохарканья. Частота дыхания – 36-38 /мин, SpO₂ – 87-88%→85%. При аускультации вновь появились влажные хрипы, преимущественно над правым легким, выросла артериальная гипертензия до 170/120 мм рт. ст. Увеличилась выраженность отека легкого (отеки голеней, бедер). На рентгенограммах грудной клетки от 21.04.04 отмечена отрицательная динамика в виде тотального неоднородного затемнения правого легкого и подобного же характера изменения в верхней доле левого легкого, жидкость в обеих плевральных полостях. Наросла анемия (Hb – 51 г/л), сохранялась азотемия прежней выраженности, нарастала тяжесть нефротического синдрома (СПБ 8,57 г, общий белок – 42,1 г/л, альбумин – 23 г/л, холестерин – 7,2 ммоль/л). В связи с развившимся рецидивом заболевания, 21.04 – 23.04, повторно проведена пульс-терапия метилпреднизолоном 800 мг в/в, затем вновь назначен преднизолон per os 60 мг в сутки, выполнено два сеанса плазмафереза, переливание отмытых эритроцитов с индивидуальным подбором (выявлены антитела к эритроцитам). Проводимая терапия привела к уменьшению явлений дыхательной недостаточности, прекращению кровохарканья, отмечена положительная динамика рентгенологической картины.

Однако с 28.04.04, несмотря на продолжающуюся пероральную терапию преднизолоном, вновь очередной рецидив кровохарканья и нарастания дыхательной недостаточности. Рентгенологически вновь отмечалось на-

растание изменений, преимущественно в правом легком. С 30.04.04 вновь возобновлена пульстерапия метилпреднизолоном. С 1.05.04 к терапии присоединен азатиоприн, первоначально в дозе 50 мг из-за лейкопении ($3,2 \times 10^9/\text{л}$), затем доза увеличена до 100 мг/сут, вновь проведено 2 сеанса плазмафереза. Наметилось клиническое и лабораторное улучшение в виде уменьшения одышки, исчезновения кашля, кровохарканья. Через три месяца от начала иммуносупрессивной терапии (9.07.2004): Hb – 116 г/л, Эр – $3 \times 10^{12}/\text{л}$, Лейк – $7 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 14 мм/ч.; креатинин сыворотки – 0,11 ммоль/л, Ссг – 54,26 мл/мин, СПБ – 3,36 г., Антитела к дсДНК снизились с 200 до 77,8 Ед/мл.

В последующем продолжалась положительная динамика – рецидива легочной симптоматики, кожных высыпаний больше не отмечено, регрессировал нефротический синдром, восстановилась функциональное состояние почек.

Однако, несмотря на продолжительную агрессивную иммуносупрессивную терапию, длительно сохранялись признаки активности СКВ – положительный титр антител к дсДНК, антинуклеарный фактор, персистирование нефритического синдрома, что требовало постоянной коррекции доз иммуносупрессивных препаратов, без снижения до минимальной поддерживающей, несмотря на риск осложнений.

При обследовании в апреле 2008 г.: Эр – $3,5 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb – 121 г/л, Тромб – $246 \times 10^9/\text{л}$, Лейк – $4,4 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 10 мм/ч. Ан мочи:– отн. плотность – 1,013, белок – 0,13 г/л, эритроциты ч/изм – 3–5 в п/зр, лейкоциты – 1–3 в п/зр, цилиндры гиалиновые – 0–1 в п/зр СПБ – 0,35 г, креатинин сыворотки – 0,072 ммоль/л, мочевины – 5,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (MDRD) – 75,4 мл/мин холестерин – 4,95 ммоль/л. На рентгенограммах грудной клетки и при ЭхоКГ патологических изменений не определяется. Иммунологическое исследование крови: 18.04.08. Антитела к дс ДНК – 24,9 Ед/мл (норма – <25 Ед/мл), Антинуклеарный фактор <1:40 (норма <1:40). Терапия – преднизолон – 15 мг/сут, азатиоприн – 150 мг/сут, а также ингибиторы АПФ, дезагреганты, статины, препараты кальция, альфакальцидол.

Острое паренхиматозное поражение легких при СКВ может быть представлено острым люпус-пневмонитом и геморрагическим альвеолитом. Люпус пневмонит (1–4%) [1] проявляется развитием одышки, кашля, плевритных болей и лихорадки, а также наличием рентгенологически определяемых одно или двусторонних инфильтратов в легких. Во всех случаях необходимо тщательно исключать другие причины указанных симптомов, такие как пневмонию, тромбэмболию ветвей легочной артерии, сердечную недостаточность, часто осложняющих течение СКВ [1].

Геморрагический альвеолит ещё более редкое (<2%), чем волчаночный пневмонит, но потенциально фатальное проявление СКВ, с летальностью до 50–90% [1, 2], которое развивается, как правило, при наличии внелегочных поражений СКВ и почти всегда сочетается с высокой активностью люпус-нефрита [3, 4].

Клинически геморрагический альвеолит течет как острый люпус-пневмонит, но отличается быстрым развитием дыхательной недостаточности, сопровождающейся падением гемоглобина и гематокрита вследствие легочной кровопотери. Выраженность клинически явного геморрагического синдрома варьирует от кровохарканья до профузного легочного кровотечения. Однако отсутствие кровохарканья не исключает наличия геморрагического синдрома в легких при наличии у пациента остро развивающейся дыхательной недостаточности и рентгенологических инфильтратов, сопровождающихся снижением гематокрита [2, 3, 5].

Предполагаемый механизм развития повреждения при этом осложнении – некротизирующий микроангиит вследствие отложения иммунных комплексов и развития апоптоза с вовлечением альвеолярных капилляров и венул [3, 6–8]. Наличие гранулярных отложений иммунных комплексов и комплемента, выявляемых при трансбронхиальной биопсии [1, 7, 9], позволяет отличить геморрагический альвеолит при СКВ от других причин легочного геморрагического синдрома (микроскопический полиангиит, гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера). Помимо уже перечисленных, одной из частых причин легочных геморрагий при СКВ является антифосфолипидный синдром [7], в данном случае не подтвердившийся.

В представленном случае, у пациентки на фоне высокой клинической и лабораторной активности СКВ с развитием тяжелого поражения почек, проявляющегося быстро прогрессирующим нефритическим синдромом, развилось острое рецидивирующее поражение легких, проявляющееся острой дыхательной недостаточностью, массивным кровохарканьем, нарастающей анемией, и рентгенологической картиной двустороннего асимметричного интерстициального и альвеолярного поражения легочной паренхимы. Не подтвердилось наличие пневмонии, а также других возможных причин легочного кровотечения, и было диагностировано развитие волчаночного поражения легких по типу геморрагического альвеолита. Интересно, что развитие геморрагического альвеолита уже после введения больших доз кортикостероидов и его рецидивирование, несмотря на повторные курсы пульс-терапии преднизолоном, является довольно характерным вариантом течения этого вида поражения легких при СКВ [2, 10].

С позиций дифференциального диагноза СКВ и системного васкулита, при наличии признаков поражения сосудов мелкого калибра почек, легких, кожи и слизистых, у данной пациентки интересно выявление положительного титра АНЦА. Извест-

но, что при СКВ обнаруживают антитела к множественным антигенам, большинство которых не специфичны для СКВ и являются результатом поликлональной В-клеточной активации. По данным литературы, АНЦА при СКВ выявляют у 25%–37,3% пациентов [11–13]. Анализ клинико-лабораторных данных позволяет сделать вывод, что, по-видимому, АНЦА при СКВ, независимо от их вида, не имеют существенного диагностического значения, хотя довольно часто их положительный титр ассоциируется с наличием люпус нефрита [11–14].

При развитии геморрагического альвеолита у пациентов с СКВ, учитывая неблагоприятный прогноз данного осложнения, рекомендуется раннее начало агрессивной терапии глюкокортикостероидами. Именно применением подобной тактики объясняют улучшение выживаемости этой группы больных [5, 2, 15]. Эффективность циклофосфамида при лечении геморрагического альвеолита не очевидна [3]. Считается, что плазмафарез также может быть полезен в острых случаях, особенно при резистентности к описанной выше терапии, хотя не отмечено его влияния на улучшение выживаемости [3, 5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Острое паренхиматозное поражение легких с геморрагическим синдромом (геморрагический альвеолит) является редким, но прогностически неблагоприятным осложнением при СКВ. Оно, как правило, развивается при первой манифестации заболевания, на фоне уже проводимой иммунносупрессии и склонно к рецидивированию, несмотря на начатую терапию. При подозрении на его развитие должен проводиться дифференциальный диагноз с пневмонией, аспирацией, тромбэмболическими осложнениями, нередко осложняющими течение СКВ. Показано раннее начало агрессивной иммуносупрессивной терапии, в первую очередь глюкокортикостероидами.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Keane MP, Lynch JP, III Rare diseases 7: Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 55: 159-166
2. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest* 2000; 118(4): 1083-1090
3. Zamora MR, Warner ML, Tuder R et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus (SLE): clinical presentation, histology, survival and outcome. *Medicine* 1997; 76: 192-202
4. Kovacs L, Simon J, Kovacs A et al. [Diffuse alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus], *Orv Hetil* 2000; 141(4): 179-183 [Article in Hungarian]
5. Badsha H, Teh CL, Kong KO et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(6): 414-421
6. Hughson MD, He Z, Henegar J, McMurray R. Alveolar hemorrhage and renal microangiopathy in systemic lupus erythematosus. *Arch Pathol Lab Med* 2001; 125(4): 475-483
7. Paran D, Firemanb E, Elkayam O. Pulmonary disease in systemic lupus erythematosus and the antiphospholipid syndrome. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3(1): 70-75
8. Frankel, Stephen K, Cosgrove et al. Update in the Diagnosis and Management of Pulmonary Vasculitis. *Chest* 2006; 129: 452-465
9. Erickson RW, Franklin WA, Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 24(2): 114-123
10. Liu MF, Lee JH, Weng TH, Lee YY. Clinical experience of 13 cases with severe pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus with active nephritis. *Scand J Rheumatol* 1998; 27(4): 291-295
11. Schnabel A, Csernok E, Isenberg DA et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. Prevalence, specificities, and clinical significance. *Arthritis Rheum* 1995; 38(5): 633-637
12. Pradhan VD, Badakere SS, Bichile LS, Almeida AF. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 533-537
13. Chin HJ, Ahn C, Lim CS et al. Clinical implications of antineutrophil cytoplasmic antibody test in lupus nephritis. *Am J Nephrol* 2000; 20(1): 57-63
14. Molnar K, Kovacs L, Kiss M et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 2002; 27(1): 59-61
15. Barile LA, Jara LJ, Medina-Rodriguez F et al. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1997; 6(5): 445-448

Поступила в редакцию 27.03.2008 г.

Принята в печать 10.06.2008 г.

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 вариabельности 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 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><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
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><tr><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr></table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:		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									
			индекс издания									
			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									
			индекс издания									
	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:												