

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 • № 4 • 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 • № 4 • 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.С.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 24.10.2008. Подписан в печать 08.12.2008. 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.

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМ.АКАД. И.П.ПАВЛОВА**

**ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ
КАФЕДРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА**

План циклов на 2009 г.

Название цикла	Сроки проведения	Контингент	Сертификат
1. ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	19.01 – 28.02 2009 г.	Врачи нефрологических и диализных отделений,	Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (для нефрологов и врачей отделений диализа)
2. ПП «Нефрология»	19.01 – 25.04 2009 г.	Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи	Специализация по нефрологии с выдачей сертификата
3. Избранные вопросы терапии с основами нефрологии	19.01 – 14.02 2009 г.	Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста по терапии и нефрологии (для нефрологов и терапевтов)
4. ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	16.03 – 25.04 2009 г.	Врачи нефрологических и диализных отделений,	Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (для нефрологов и врачей отделений диализа)
5. ПП «Нефрология»	16.03 – 20.06 2009 г.	Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи	Специализация по нефрологии с выдачей сертификата
6. Избранные вопросы терапии с основами нефрологии	16.03 – 11.04 2009 г.	Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста по терапии и нефрологии (для нефрологов и терапевтов)
7. Сестринское дело в нефрологии и диализе	18.05 – 06.06 2009 г.	Медицинские сестры отделений нефрологии, диализа, ОИТ	Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (медицинских сестер отделений нефрологии и диализа)

8. ТУ «Клиническая нефрология и диализ»	21.09 – 31.10 2009 г.	Врачи нефрологических и диализных отделений,	<i>Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (для нефрологов и врачей отделений диализа)</i>
9. ПП «Нефрология»	21.09 – 26.12 2009 г.	Врачи нефрологических и диализных отделений, терапевты, анестезиологи	<i>Специализация по нефрологии с выдачей сертификата</i>
10. Избранные вопросы терапии с основами нефрологии	21.09 – 17.10 2009 г.	Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	<i>Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста по терапии и нефрологии (для нефрологов и терапевтов)</i>
11. Сестринское дело в нефрологии и диализе	30.11 – 19.12 2009 г.	Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа	<i>Подготовка и прием экзамена на подтверждение сертификата специалиста (медицинских сестер отделений нефрологии и диализа)</i>

Обучение на циклах для сотрудников государственных и муниципальных учреждений бесплатное.

Кафедра проводит выездные циклы (с подтверждением сертификатов терапевта или нефролога) по заявкам администрации учреждений здравоохранения

Кафедра проводит индивидуальные курсы повышения квалификации:

- ПП «Нефрология» (первичная специализация, 504 часа)
- ТУ «Биопсия почки: техника проведения» (144 часа)
- ТУ «Функциональные методы обследования в нефрологии» (для нефрологов и врачей-лаборантов, 144 часа)

Заявки на путевки просим присылать по адресу:

197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17,
кафедра нефрологии и диализа

Зав. кафедрой – профессор **Есаян Ашот Мовсесович**

Тел/факс: 812 234 9191

E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

Профессор кафедры – **Каюков Иван Глебович**

Тел.: 812 346 3926

E-mail: kaukov@nephrolog.ru

Зав. учебной частью – **Васильев Александр Николаевич**

Тел.: 812 234 5736

Деканат факультета последипломного обучения, тел.: 812 499 7109

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ДОБРОНРАВОВ В.А., ДУНАЕВА Н.В.
Поражение почек и хронический вирусный гепатит С

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

СМИРНОВ А.В., ВОЛКОВ М.М.
Роль витамина D в замедлении прогрессирования
хронической болезни почек

ЖАРИКОВ А.Ю., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ЛАМПАТОВ В.В.
Современные методы моделирования оксалатного
нефролитиаза

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ВАСИЛЬЕВ А.Н., ГУБАРЬ Н.Я., СМИРНОВ А.В.,
СУГЛОБОВА Е.Д.
Опыт применения преддилюционной он-лайн
гемодиализации у больных с терминальной
почечной недостаточностью

ВОРОНЦОВ А.М., СУГЛОБОВА Е.Д., ПАЦОВСКИЙ А.П.,
НИКАНОРОВА М.Н., ХРАБОВА М.С., АНИСИМОВА О.В.,
СТЕПАНЕНКО Ю.М.
Исследование кинетики озонлиза растворенных
органических веществ в отработанном диализирующем
растворе

ШУТОВ А.М., СЕРОВ В.А., ГЕРДТ А.М., КУРЗИНА Е.В.,
СЕРОВА Д.В.
Хроническая болезнь почек предрасполагает к
фибрилляции предсердий у больных с хронической
сердечной недостаточностью

ГОЖЕНКО А.И., ГОРОБЕЦЬ О.П., ГОЙДИК В.С.,
СЕРВЕЦКИЙ С.К., ГУМЕНЮК Р.В.
Мочевой синдром у ВИЧ-инфицированных больных в
стадии СПИДа

КАЗАРЯН П.А., БАБЛОЯН А.С., ЕГИАЗАРЯН К.В.
Мембранные аспекты патогенеза терминальной
почечной недостаточности

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., МАККЕ САМЕР АЛИ, ТКАЧУК В.Н.
Анализ отдалённых результатов лечения пострадавших,
перенесших закрытые повреждения почек

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ТКАЧУК И.Н.
Профилактика ирритативных расстройств
мочеиспускания после трансуретральной резекции
простаты у больных доброкачественной гиперплазией
предстательной железы

КОРНЕЕВ И.А., ГЛАЗНЕВА С.Ю.
Возрастной дефицит андрогенов и расстройства
мочеиспускания: клинические параллели

LEADING ARTICLE

DOBRONRAVOV V.A., DUNAEVA N.V.
Renal damage and chronic hepatitis C virus

REVIEWS AND LECTURES

SMIRNOV A.V., VOLKOV M.M.
The role of vitamin D in progression of chronic kidney
disease

GARICOV A.U., BRUHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.,
LAMPATOV V.V.
Current methods of modeling of oxalate
nephrolithiasis

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

VASILIEV A.N., GUBAR N.Ya., SMIRNOV A.V.,
SUGLOBOVA E.D.
The experience of use of predilutionary on-line
hemodiafiltration in patients with end stage renal
disease

VORONTSOV A.M., SUGLOBOVA E.D., PATSOVSKYA.P.,
NICANOROVA M.N., KHRABROVA M.S., ANISIMOVA O.V.,
STEPANENCO U.M.
The investigation of ozonolysis of soluted organic
substances in worked out dialysis solution

SHUTOV A.M., SEROV V.A., GERDT A.M., KURZINA E.V.,
SEROVA D.V.
Chronic kidney disease predisposes to atrial fibrillation
in patients with chronic heart failure

GOZHENKO A.I., GOROBETS O.P., GOYDYK V.S.,
SERVETSKYS.K., GUMENYUK R.V.
The urinary syndrome in HIV-infected patients in the
stage of AIDS

KAZARIAN P.A., BABLOYAN A.S., EGIAZARIAN K.V.
The membrane aspects of pathogenesis of end stage
renal disease

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

AL-SHUKRI S.Kh., MAKKE SAMER ALI, TKACHUK V.N.
The analysis of long time results of the treatment of
patients with blunt kidney damage

AL-SHUKRI S.Kh., TKACHUK I.N.
The prophylactics of irritational disorders of urination
after transurethral resection of prostate gland in
patients with benign hyperplasia of prostate gland

KORNEEV I.A., GLASNEVA S.U.
The age androgen deficiency and disorders of urination:
clinical parallels

КОРНЕЕВ И.А., ЯГМУРОВ О.Д., АЛЬ-ШУКРИ А.С.,
ЗАВЬЯЛОВА Е.С.
Прогностическая роль ангиогенеза опухоли в течении
переходно-клеточного рака мочевого пузыря

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

КАЮКОВ И.Г., СМЕРНОВ А.В., ШАБУНИН М.А.,
ЕСАЯНА М., КУЧЕРА Г., РЫССЕ С., КИСИНА А.А.,
ЩЕРБАК Л.А., НИКОГОСЯН Ю.А., КУКОЛЕВА Л.Н.
Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога:
состояния, ассоциированные с гипокалиемией.
Сообщение I. Гомеостаз калия, классификация и
клиника гипокалиемий

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

ШУТОВА М.
Нефропротекция у больных хронической болезнью
почек с хронической сердечной недостаточностью.
Монотерапия ингибиторами АПФ или антагонистами
рецепторов ангиотензина II или комбинированная
терапия?

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ПАСКАЛЕВ Д., ЛАЗАРОВА М.
Вильгельм Рентген: история открытия рентгеновских
лучей

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей,
опубликованных в т. 12 журнала Нефрология в 2008 г.

Именной указатель

77 KORNEEV I.A., YAGMUROV O.D., AL-SHUKRI A.S.,
ZAIVIALOVA E.S.
The prognostic role of tumor angiogenesis in the course
of transitional cell cancer of urinary bladder

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

81 KAYUKOV I.G., SMIRNOV A.V., SHABUNIN M.A.,
ESAYAN A.M., KUCHER A.G., RISS E.S., KISSINA A.A.,
SHERBAK L.A., NICOGOSIAN U.A., KUKOLEVA L.N.
Rare diseases in practice of «adult» nephrologists:
conditions associated with hypokalaemia.
Communication I. Potassium homeostasis, classification
and clinical manifestations of hypokalaemia

DISCUSSION AND INFORMATION

93 SHUTOVA M.
Nephroprotection in patients with chronic kidney disease
with chronic cardiac insufficiency. ACEI monotherapy with
ARB or combinational therapy

HISTORY OF MEDICINE

96 PASKALEV D., LAZAROVA M.
Wilhelm Röntgen: history of the discovery of the X-rays

INDEXES

101 Systematic index of the articles, published in vol.12 of the
Journal Nephrology in 2008

104 Name index

© В.А.Добронравов, Н.В.Дунаева, 2008
УДК 616.36-002:616.61

В.А. Добронравов¹, Н.В. Дунаева²

ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК И ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С

V.A. Dobronravov, N.V. Dunaeva

RENAL DAMAGE AND CHRONIC HEPATITIS C VIRUS

¹Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П. Павлова, ²Научно-исследовательский институт гриппа Российской академии медицинских наук, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

С момента открытия HCV стала очевидной определенная взаимосвязь между персистированием хронического вирусного гепатита С (ХГС) и поражением почек, которое относится к одному из наиболее значимых системных клинических проявлений течения ХГС и имеет существенное значение для клинической нефрологической практики. Так, было показано явное преобладание антител к HCV у лиц с патологией почек по сравнению с донорами крови в регионах как с высокой, так и с низкой общей распространенностью HCV, а также у лиц с острыми и хроническими нефропатиями после трансплантации почек. Кроме того, у пациентов с ХГС значительно чаще имеют место реакции отторжения почечного трансплантата, развитие мембранознопролиферативного гломерулонефрита (ГН) и мембранозной нефропатии de novo. Представлены наблюдения о большей распространенности и гломерулярных и тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов HCV-ассоциированными формами гломерулопатий. Клинически у пациентов с HCV, достоверно чаще выявляют такие лабораторные маркеры поражения проксимальных отделов нефрона как микроальбуминурия и значимая протеинурия. Явную ассоциацию хронической HCV-инфекции с развитием гломерулопатий подтверждают и другие прижизненные и аутопсийные морфологические исследования, указывающие на высокую распространенность поражений клубочков в этой популяции пациентов, достигающую 55-71%. Наконец, связь между ХГС и поражением почек также подтверждается и наблюдениями о положительной динамике почечных симптомов на фоне успешной противовирусной терапии. Вместе с тем, анализ исследований и личный опыт авторов статьи свидетельствуют о явной клинической и морфологической неоднородности HCV-ассоциированного поражения почек, обусловленных разными механизмами, отдельные клинико-патогенетические варианты которого рассматриваются в настоящем сообщении.

Ключевые слова: HCV, вирусный гепатит С, поражения почек

ABSTRACT

From the moment of the discovery of HCV the certain interconnection between persisting chronic hepatitis C virus (HCV) and renal damage, which is one of the most meaningful clinical manifestations of HCV and of a great importance for clinical nephrological practice, became obvious. So, was shown the clear prevalence of HCV antibodies in patients with renal pathology in comparison with blood donors in regions with high, as well as low total spread of HCV, and also in patients with acute and chronic nephropathies after renal transplantation. Besides that, in patients with HCV transplantation failure, the development of membranous proliferative glomerulonephritis (GN) and membranous nephropathies de novo take place more often. The higher spread of glomerular as well as tubulointerstitial damages in patients with HCV associated forms of glomerulopathies is shown. Clinically in patients with HCV, reliably more often such laboratory markers of the proximal part of nephron damage as microalbuminuria and significant proteinuria are revealed. The obvious association of chronic HCV infection with the development of glomerulopathies is also supported by lifetime and autopsy morphological investigations, pointing on the high extend of glomerular damage in such population of patients, reaching up to 55-71 %. And finally, the connection between HCV and renal damage is also supported by the observation of positive dynamics of renal symptoms with the use of successful antiviral therapy. With that, the analysis of the scientific reports and personal experience of the authors of the article, give evidence of an obvious clinical and morphological significance of heterogeneity of HCV associated renal damage, depending on various mechanisms, separate clinical-pathogenic variants of which are discussed in present article.

Key words: HCV, hepatitis C virus, renal damage.

Хронический вирусный гепатит С (ХГС) относится к группе распространенных инфекционных заболеваний с явной склонностью к хронизации [1,2,3] и высокой частотой мультисистемных проявлений [4,5], которые могут доминировать в клинической картине зачастую латентно протекающей

HCV-инфекции [6,7]. Среди проявлений внепеченочной хронической органной дисфункции, важное место занимает ассоциированное с течением ХГС поражение почек, ряду аспектов которого посвящена данная публикация.

Взаимосвязь вируса гепатита С и патологии почек

За время, прошедшее после открытия HCV [8] и первых клинических наблюдений о сочетании ХГС

Добронравов В.А., 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова; тел.: (812)-234-66-56, E-mail: vd1704@yandex.ru

с гломерулопатиями [9,10,11], стала очевидной определенная взаимосвязь между персистенцией данной инфекции и поражением почек, которое относится к одному из наиболее значимых системных клинических проявлений течения ХГС и имеет существенное значение для клинической нефрологической практики. Так, было показано явное преобладание антител к HCV у лиц с патологией почек по сравнению с донорами крови в регионах как с высокой, так и с низкой общей распространённостью HCV [12,13], а также у лиц с острыми и хроническими нефропатиями после трансплантации почек [14]. Кроме того, у пациентов с ХГС значительно чаще имеют место реакции отторжения почечного трансплантата [15], развитие мембранознопролиферативного гломерулонефрита (ГН) и мембранозной нефропатии *de novo* ([16]. Представлены наблюдения о булшей распространённости и гломерулярных [17], и тубулоинтерстициальных повреждений [18] у пациентов HCV-ассоциированными формами гломерулопатий. Клинически у пациентов с HCV, достоверно чаще выявляют такие лабораторные маркеры поражения проксимальных отделов нефрона как микроальбуминурия и значимая протеинурия [19,20].

У больных с наличием общих антител к HCV (HCVAb) среди пациентов значительно чаще находят те или иные формы гломерулопатий. Так, А.А. Sabry et al. в 2002 году, исследуя пациентов Мансурского центра урологии и нефрологии в Египте, где распространённость вируса среди населения высока и составляет 16% среди доноров крови, HCVAb выявили у 38% (116/303) пациентов с различными формами хронических гломерулопатий [13]. J. Garcia-Valdecases et al. в 1994 г. в Испании, где распространённость HCVAb среди доноров крови значительно ниже и составляет ~1%, выявили антитела у 16,7% (12/72) пациентов с различными вариантами ГН и у 4% (6/154) пациентов с другими заболеваниями почек [12].

Явную ассоциацию хронической HCV-инфекции с развитием гломерулопатий подтверждают и другие прижизненные [21] и аутопсийные [22,23] морфологические исследования, указывающие на высокую распространенность поражений клубочков в этой популяции пациентов, достигающую 55-71%. Наконец, связь между ХГС и поражением почек также подтверждается и наблюдениями о положительной динамике почечных симптомов на фоне успешной противовирусной терапии [24,25,26,27].

Вместе с тем, анализ исследований и личный опыт авторов статьи, свидетельствует о явной клинической и морфологической неоднородности HCV-ассоциированного поражения почек, обусловленных

разными механизмами, отдельные клинко-патогенетические варианты которого рассматривается ниже.

Вторичная смешанная криоглобулинемия и поражение почек у больных гепатитом С

С наличием вторичной криоглобулинемии у лиц с HCV ассоциируется, прежде всего, развитие гломерулярной патологии почек в виде мембранознопролиферативной формы ГН [28,29]. Криоглобулинемия может быть следствием различных процессов — лимфопролиферативных [30,31], аутоиммунных [32], инфекционных [33,34,35], паранеопластических [36] или протекать в идиопатической форме [36,37]. При этом патологическом состоянии в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода [38]. В 1933 году M. Wintrobe и M. Buell впервые описали «необычную» гиперпротеинемию у пациентки, страдающей множественной миеломой, с проявлениями синдрома Рейно и специфическими высыпаниями на конечностях, сыворотка которой неизменно преципитировала непосредственно после забора [30]. Термин «криоглобулин» был введен V. Lerner и G. Watson в 1947 г. для обозначения протеинов, способных к холодовой преципитации [39]. В 1974 году J.C. Brouet et al., предложили выделять три типа криоглобулинемии — I, II, III, в зависимости от состава криопреципитата. I тип представлен моноклональными иммуноглобулинами одного класса — IgM, IgG, реже IgA, II и III типы — иммуноглобулинами разных классов. При этом ко II типу относят криоглобулины, состоящие из одного моноклонального иммуноглобулина (обычно IgM, который часто обладает активностью ревматоидного фактора), соединённого с поликлональным иммуноглобулином другого класса (обычно IgG). А к III типу — различные сочетания поликлональных иммуноглобулинов (IgG + IgM, IgG + IgA + IgM и т.д.). Сочетание IgG + IgM наиболее распространено [40,41].

Ассоциация ХГС со смешанной криоглобулинемией была впервые отмечена в 1990 году [9] и в настоящий момент не вызывает сомнений. В этом отношении показательны данные сравнительной эпидемиологии. Так, при обследовании больных различными морфологическими формами ГН и ХГС, криоглобулины были выявлены у 54% пациентов [13], при мембранознопролиферативном ГН в сочетании с ХГС частота развития криоглобулинемии может достигать 87,5% [17]. Антитела к HCV при мембранознопролиферативном ГН в сочетании с криоглобулинемией выявляют в 96,4% случаев, в то время как при отсутствии криоглобулинемии антитела к вирусу обнаруживают лишь у

3,2% пациентов с данной формой поражения клубочков [28]. В Северной Италии, где распространённость почечной патологии различного характера составляет 2,4% [42], а распространённость HCV среди населения менее 3 % [43,44], частота развития ГН у лиц с криоглобулинемией без HCV составляет только 5,1% [42], в то время как в сочетании с HCV-инфекцией – от 13,4 до 31% [42,45]. В целом, распространённость криоглобулинемии у больных с ХГС варьирует в широких пределах – 19 – 71% [46,47,48,49,50,51,52,53,54,55], в среднем составляя, по данным проведённого Z.Kayali et al. в 2002г. мета-анализа 19 исследований, 44% [56]. В сравнении: криоглобулинемия значительно реже развивается при моно инфекции обусловленной вирусом иммунодефицита человека (6%) [35], гепатите В (15%) или других хронических заболеваниях печени (32%) [48]. Частота развития криоглобулинемии коррелирует с длительностью заболевания и увеличивается у пациентов со сформированным циррозом печени [47,56].

У больных ХГС смешанная криоглобулинемия часто (от 12 до 70% по данным различных авторов) ассоциируется с появлением ревматоидного фактора [46,47,49,52]. «Ревматоидный фактор» обозначает целое семейство аутоантител, реагирующих с Fc фрагментом человеческого или животного IgG, представленных всеми классами иммуноглобулинов [57]. Классически ревматоидный фактор при ХГС является иммуноглобулином класса М направленным против IgG, но может быть представлен также изотипами IgA и IgG. Так, у 35% пациентов с гепатитом С был обнаружен ревматоидный фактор класса IgA, в большинстве случаев в сочетании с ревматоидным фактором класса IgM [58]. От 42% до 60% [58,59] пациентов со II типом криоглобулинемии экспрессируют Wa кросс-идиотип ревматоидного фактора, который, в свою очередь, более чем в 70% ассоциируется с лёгкими CRI 17.109 или тяжёлыми цепями CRI G6 [59].

Предполагают, что причиной синтеза криоглобулинов при ХГС является связывание вируса с В-клетками [60], их хроническая стимуляция [61,62] с поли- и/или моноклональной активацией. Косвенно подобные предположения подтверждаются обнаружением HCV в клетках иммунной системы [61,63,64,65,66], а также значительно большей распространённостью вируса среди лиц с В-клеточными неходжкинскими лимфомами в сравнении с представителями здоровой популяции этих же регионов [67,68]. Кроме того, обнаружение РНК HCV в лимфоузлах является типичной находкой как у пациентов с В-клеточными неходжкинскими лим-

фомами, так и у больных с реактивной гиперпластической лимфоаденопатией, развивающихся на фоне ХГС и криоглобулинемии [69]. Однако механизмы стимуляции и причины переключения с поликлональной (результатом которой является выработка криоглобулинов и аутоантител) на моноклональную с образованием определённого вида ревматоидного фактора – IgMκ, ассоциирующегося с развитием неходжкинской лимфомы мало изучены. Стимуляция соматического мутагенеза приводит к пролиферации клонов с определённым вариантом сборки переменных областей тяжёлых (V_H) и лёгких (V_L) цепей генов иммуноглобулинов, в основном – V_H 51p1 и/или V_L kv325 [70], с их селективной пролиферацией. Вероятно к длительной персистенции клонов патологических клеток при криоглобулинемии, ассоциированной с HCV приводят мутации Bcl-2 проонкогена, выявляемые, в 71-86% случаев [71, 72,73,74]. Наиболее часто бывает представлена транслокация t (14;18), при которой ген bcl-2 переносится с 18 на 14 хромосому (14q32), в смежную область с геном, кодирующим тяжёлую цепь переменной области иммуноглобулина J_H , и оказывается случайным образом с ним соединённым [73]. Существуют исследования, демонстрирующие также генетическую предрасположенность к развитию криоглобулинемии в виде достоверно более частых изменений локуса DR3 HLA [53] и исследования, демонстрирующие предрасположенность к клинической манифестации развившейся криоглобулинемии, в виде тенденции к более частым изменениям локусов DR7 и DR15 HLA [75].

Развитие почечной патологии при криоглобулинемии (как, впрочем, и других ее клинических проявлений) обусловлено формированием циркулирующих иммунных комплексов, содержащих криоглобулины, осаждением их в микроциркуляции, с образованием депозитов и повреждением стенки сосудов, т.е. васкулитом [76]. Почечные депозиты наблюдаются при световой микроскопии в виде линейных гомогенных отложений вдоль капиллярных стенок клубочков и стенок тубулоинтерстициальных сосудов, а также в виде гранулярных чётко очерченных отложений в цитоплазме мезангиальных клеток и парамезангиальных пространствах [77]. В составе депозитов при иммуногистохимическом исследовании выявляют структурные и неструктурные белки HCV, иммуноглобулины (в основном М, реже G), C3 фракцию комплемента [77]. Отложение иммунных комплексов в почках связывают с частичным аффинитетом IgMκ ревматоидного фактора к гломерулярному матриксу [76]. В дальнейшем, в результате отложения depo-

зитов в капиллярах почек, запускается каскад патологических реакций активации системы комплемента [73] и факторов свёртывания крови [41], сопровождающийся развитием частичного тромбоза [29,76] и реактивным утолщением базальной мембраны [77]. Отложение депозитов является стимулом для усиления пролиферативной активности мезангиальных клеток, их фибробластической трансформации с увеличением синтеза мезангиального матрикса, а также миграции иммунных клеток с последующим развитием фиброза [76,77,78]. Распространённая мезангиальная пролиферация, экспансия мезангиального матрикса с полями центробилярного склероза считаются неблагоприятными признаками и клинически соответствует развитию массивной протеинурией, нефротического синдрома [76].

Неопосредованные криоглобулинами гломерулопатии на фоне HCV-инфекции и вероятные механизмы их развития

Поражение почек на фоне течения ХГС нередко бывает и в отсутствии криоглобулинемии. В этих случаях ХГС наиболее часто ассоциируется с патологией почек гломерулярного характера [12]. Однако взаимосвязи между ХГС и развитием конкретной морфологической формы ГН большинство авторов не выявляют [13,22,23,79], за исключением описанного выше сочетания мембранознопролиферативного ГН с персистирующей HCV-инфекцией и криоглобулинемией. При электронной микроскопии нефробиоптатов больных ХГС и ГН, вне зависимости от морфологической формы ГН и наличия/отсутствия криоглобулинемии, в 50% исследований выявляются вирусоподобные частицы в парамезангии [13]. Вместе с тем, помимо гломерулярного повреждения, существенными при HCV являются тубуло-интерстициальные изменения, которые, в свою очередь, являются важными предикторами развития дисфункции почек [18].

Регулярной находкой в почечных биоптатах при HCV-ассоциированных гломерулопатиях являются вирусные белки и нуклеиновая кислота. Иммуногистохимически как структурные, так и неструктурные протеины HCV у больных ГН и ХГС определяются в различных структурах почек – капиллярных стенках, цитоплазме мезангиальных клеток, контактирующих с сосудами, макрофагальных инфильтратах [77], а также в перинуклеарных пространствах клеток, инфильтрирующих тубуло-интерстициальные пространства и в перинуклеарных пространствах частично атрофированных и интактных тубулярных эпителиоцитов [18]. Частота выявляемости протеинов вируса, по данным различных авторов, сильно колеблется и зависит

от вида определяемого протеина. Так, А.А. Sabry et al. (2002), выявили С-протеин HCV в 22% случаев [13], D. Sansonno et al. (2005) обнаружили С-протеин в 44% случаев [80], D. Sansonno, L. Gesualdo et al. (1997) выявили С-протеин 66,7% случаев, NS1-протеин в 66,7% случаев, NS3-протеин в 41,7% случаев, NS4-протеин в 16,7% случаев, NS5-протеин в 33,3% случаев [77], а К. Kasuno et al. (2003) определили совокупность неструктурных протеинов (комплементарных коммерческому клону TORDJ1-22) в 100% случаев [18]. Поскольку авторы использовали различные модификации иммуногистохимического анализа, возможно, различия в частоте выявления протеинов связаны также с чувствительностью применённых методик.

Рибонуклеиновую кислоту (РНК) HCV в почечных биоптатах выявляют в 100% исследований методом гибридизации *in situ* на парафиновых срезах, преимущественно в эндотелии тубулоинтерстициальных сосудов, перинуклеарных пространствах тубулярных эпителиальных клеток [18,79].

Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени в гомогенизированной после формалиновой фиксации ткани почек выявляют геномные и/или репликативные цепи РНК HCV [18]. Рибонуклеиновую кислоту HCV обнаруживают также при исследовании общей РНК, выделенной из гломерулярных и/или тубулярных клеток, полученных после лазеропоглощающей микродиссекции почек, вне зависимости от морфологического диагноза [80].

Таким образом, приведенные данные о наличии отдельных протеинов вируса [13,18,80] и вирусной РНК, в том числе минус-РНК [18,79,80] в различных почечных структурах у пациентов с ХГС и явными признаками повреждения почек заставляют обсуждать наличие механизмов развития и прогрессирования нефропатий, связанных с цитопатическим влиянием HCV-инфекции. Такие механизмы могут быть иммуноопосредованными или прямыми, то есть речь идет о вероятной этиологической и патогенетической роли HCV *per se* при развитии ренальных поражений у больных ХГС.

В целом патогенез любой вирусной инфекции складывается из нескольких этапов: попадание вируса в ткани, адгезия на поверхности клеток, проникновение внутрь клетки, репликация, сборка вирусных частиц, выход из клетки, часто сопровождающийся лизисом клетки-хозяина. Вирус гепатита С может проникать в структуры почек из системной циркуляции в виде свободных вирусных частиц, в комплексах с липопротеинами [81], в составе иммунных комплексов, а также, находясь

внутри клеток макрофагального ряда [61,64]. По всей вероятности, часть вирусных частиц, не смотря на достаточно крупный размер (до 49 нм) и удельный вес (от 1,17 до 1,22 g/ml) [82], при высокой исходной вирусной нагрузке и пока не определённых других условиях (например, резком увеличении проницаемости гломерулярных базальных мембран), способна к фильтрации. Это подтверждается обнаружением вирусной РНК в моче у 11-62,5% пациентов [11,83], в концентрациях в 100 и более раз ниже, чем в сыворотке [11]. Однако какова судьба профильтровавшихся частиц и способны ли эпителиальные клетки канальцев к «реабсорбции» вируса остается неизвестным.

Механизмы адгезии вируса на цитоплазматических мембранах

К настоящему времени существует большое количество исследований, посвящённых взаимодействию HCV с различными клеточными структурами: рецепторами CD81 [60,82,84,85,86,87,88], рецепторами к липопротеинам (LDL) [81,82,86], двумя подвидами С-типа лектинов: асиалогликопротеиновыми рецепторами [89] и CD 209-рецепторами [90,91,92,93], скэвинджер рецепторами человека класса В типа I (human scavenger receptors class B type I (SR-BI)) [94,95,96,97], гепарансульфатами клеточных поверхностей [98].

Экспериментальные и клинические работы, посвящённые определению наличия, локализации и степени экспрессии вышеупомянутых рецепторов в тканях почек *in vivo*, в литературе практически не представлены. Однако есть данные экспериментальных исследований, демонстрирующих экспрессию рецепторов на клеточных линиях. Так, способствовать адгезии вируса может низкая, но отчётливо выявляемая экспрессия LDL и SR-BI рецепторов на линии эмбриональных почечных клеток человека (НЕК – 293) [95]. При этом искусственное повышение экспрессии SR-BI повышает инфективность приблизительно в 10 раз, однако абсолютный титр вируса в данной клеточной линии остаётся низким – ниже $1 \cdot 10^3$ преобразующих единиц/ мл [95].

Что касается протеогликанов клеточных поверхностей, которые способны эффективно связывать N-концевой регион Е2 HCV с K_d $5,2 \cdot 10^{-9}$ М с последующим проникновением в цитоплазму [98], то взаимодействие с ними вируса может создавать дополнительные стыковочные сайты для адгезии HCV на поверхности почечных клеток. Однако гепаран-сульфат почечного происхождения является низкосульфатированным, что резко снижает его возможность взаимодействовать с вирусными частицами гепатита С [98].

В этой связи, наибольший интерес представляет рецептор CD81 (также называемый TAPA-1), являющийся одним из наиболее изученных среди претендентов на роль рецепторов к вирусу гепатита С. Идентифицированный Р. Pileri et al. в 1998 году рецептор представляет собой 26kD-мембраноассоциированный протеин, состоящий из четырёх трансмембранных сегментов и двух экстраклеточных (EC1 и EC2) петель [84]. Рецепторы CD81 обнаружены на многих клетках организма, включая гепатоциты, В- и Т-клетки [84,88], эпителиальные клетки, эмбриональные почечные клетки [88], и локализуются на плазматической мембране и внутриклеточно [60]. Эмбриональные почечные клетки человека экспрессируют на своей поверхности достаточное количество рецепторов CD81, составляющее от 50 [95] до 189,4 флюоресцентных единиц [88]. Клетки способны эффективно связывать вирусные частицы из сыворотки [99]. Следует отметить, что экспрессия рецепторов CD81 на НЕК -293 значительно выше отдельных клеточных линий человеческой печени, например, Нер3В, или человеческой гепатомы (Нuh7, Нuh7,5), эффективно поддерживающих вирусную репликацию [88].

Наши собственные данные (аналогов которых в представленной научной литературе мы не обнаружили) определенно указывают на то, что рецептор CD81, достаточно широко представлен в нативной ткани почек больных с HCV-ассоциированными гломерулопатиями, вне зависимости от их конкретной морфологической формы (рис.1). Соответствующий продукт иммуногистохимической реакции находили преимущественно в сосудах – капиллярах клубочка, микрососудах капсулы Боумена и интерстиция. Таким образом, CD81-опосредованная рецепция HCV может быть, по крайней мере, одним из механизмов проникновения вируса из циркуляции в почечные клетки. Следует также подчеркнуть, что интенсивность продукта реакции на CD81 по сравнению со структурами клубочков была значительно более выражена в сосудах тубулоинтерстициальных пространств – там, где преимущественно обнаруживали NS3-протеин HCV (рис.2) и более выраженные морфологические изменения ткани почек [собственные данные;18]. Полученные данные, находясь в соответствии с наблюдениями о том, что количество экспрессированных рецепторов, способных связывать HCV, обуславливает восприимчивость к инфекции и интенсивность инфицирования [100].

Выявление рецептора CD81 и одного из неструктурных белков HCV (NS3-протеина) в почках пациентов с сочетанием ХГС и патологии почечных клубочков, на наш взгляд, имеет принци-

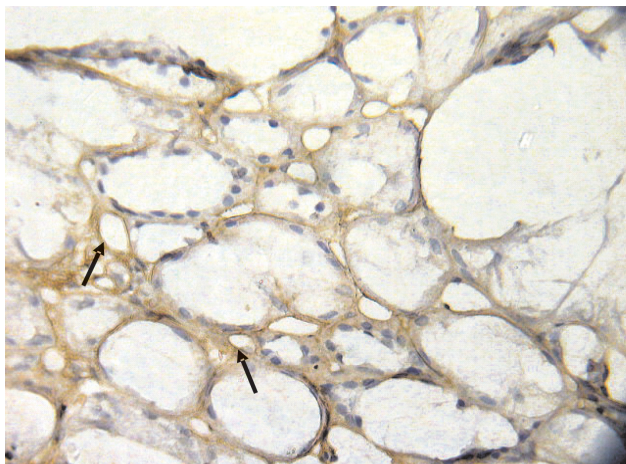


Рис. 1. Продукт реакции на рецепторы CD81 в стенке микрососудов интерстиция (черные стрелки) (иммуногистохимическое исследование, увеличение x250). Собственные данные (морфолог В.Г.Сиповский, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова).

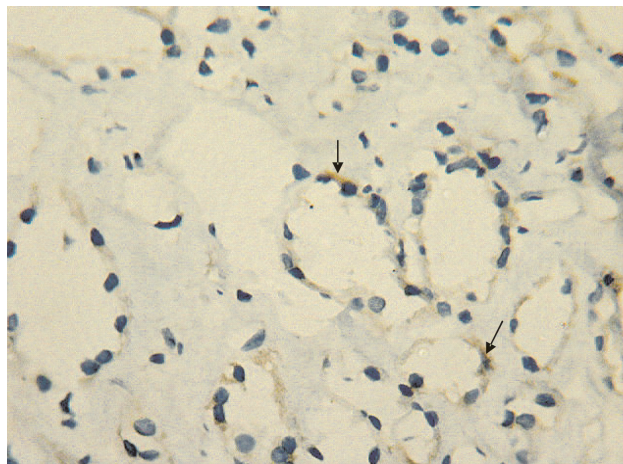


Рис. 2. NS3-протеин вируса гепатита С в почечных канальцах (иммуногистохимическое исследование, увеличение x250). Собственные данные (морфолог В.Г.Сиповский, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова).

пиальное значение, поскольку, хотя и косвенно, но достаточно убедительно свидетельствует о возможности проникновения вируса в клетки почек с последующей его репликацией. Эти наблюдения позволяют предполагать, что прямые или иммуноопосредованные цитопатические эффекты HCV в этой категории больных могут быть одним из механизмов повреждения почек и, по крайней мере, отчасти объяснять более выраженные клинико-морфологические проявления гломерулопатий.

Возможности репликации HCV в тканях почек

Адгезия вируса на клеточных поверхностях заканчивается проникновением в цитоплазму, что подтверждается экспериментально внутриклеточным обнаружением РНК вируса и вирусных протеинов в различных структурах почек [18,79].

Выявление РНК вируса и вирусных протеинов в перинуклеарных пространствах клеток предполагает репликацию вируса в данной клетке с использованием ядерного аппарата клетки-хозяина для репликации, так как в процессе простой реабсорбции вирусные протеины отсортировывались бы в комплексе Гольджи, который располагается за пределами клеточного ядра. Выявление репликативных цепей РНК [18] также с большой долей вероятности свидетельствует о возможности репликации вируса в почечной ткани, поскольку репликативная РНК является отрицательно заряженной информационной РНК вируса, в обычных условиях выявляющаяся внутриклеточно. При этом выявление минус РНК даже из ткани печени, сопряжено с определёнными трудностями, поскольку количество негативных цепей на один – три

[101,102] порядка ниже, чем позитивных РНК. Это объясняется тем, что одна молекула минус РНК может служить матрицей для синтеза нескольких геномных молекул, а также коротким периодом её жизни.

Линия HEK-293 эффективно используются в экспериментах для получения отдельных рекомбинантных белков, в основном E2, HCV [87,91,94,103]. Однако добиться репликации целой вирусной частицы в почечных клетках очень сложно. Причины невосприимчивости эмбриональных почечных клеток для репликации вирусных частиц и механизмы её преодоления до конца не исследованы. Предполагается, что в этой клеточной линии исходно недостаточно активности для поддержания репликации или, что в ней содержатся доминантные ингибиторы вирусной репликации. Так, C-T. Yeh et al. (2001) выделили протеин, предварительно обозначенный «submergence-induced protein-like factor» (SipL), способный поддерживать репликацию в исходно непермиссивных клеточных линиях, в том числе, в HEK 293. Информация о белке кодируется в дезоксирибонуклеиновой кислоте большинства соматических клеток, однако достаточное для поддержания репликации количество самого белка было обнаружено лишь в гепатоцитах и мононуклеарах. В HEK-293 матричная РНК SipL не обнаруживалась, но при добавлении белка шла активная репликация вируса [99]. Необходимость неизвестных пока клеточных факторов подтверждается в экспериментах S. Ali et al. (2004), которым удалось добиться образования целого вирусного репликона, способного инфицировать соседние клетки в культуре HEK-293, только

после проведения соматической гибридизации репликон содержащих клеток печени человека (Huh7 клеточная линия) и НЕК- 293 и последующей изоляцией репликона уже из химерной клетки с её трансфекцией в нативные НЕК- 293 [104]. Напротив, Т.Като et al. (2005) получили репликацию вируса в НЕК- 293 непосредственно после трансфекции вирусного репликона внутрь клеточной линии. Причём при последующем изучении колоний, в большинстве случаев адаптивных мутаций вируса выявлено не было [105]. Возможно причина столь лёгкой адаптации вируса к почечным клеткам была скрыта в использовании авторами транскрипта клона вируса генотипа 2a, полученного от пациента с фульминантным гепатитом С [106] и обладавшего исходно выраженными цитопатическими свойствами.

Возможные механизмы HCV-индуцированного повреждения клеток почек

Экспрессия клетками различных вирусных протеинов, экспериментально исследованная на ткани печени, приводит к активации иммунной системы, усилению провоспалительной активности и пролиферации клеток макрофагального ряда (к которым относятся и мезангиальные клетки почек). В результате с одной стороны происходит усиление фиброза, а с другой стороны замедление апоптоза инфицированных клеток, что способствует персистенции вируса в ткани. Так, экспериментально продемонстрировано, что NS3-4A-комплекс HCV, экспрессированный на клеточной поверхности, способен активировать Т-киллеры за счёт Fas-FasL-взаимодействия, причем активация носит бустерный характер и наличия 0,8-1,5% пептидпрезентирующих клеток достаточно для лизиса 10-29% клеток [107]. NS5A С-концевой фрагмент вируса способен взаимодействовать с клеточноадаптированным рецепторсвязывающим протеином 2 (Grb 2), что приводит к нарушению передачи внутрь клеток митогенных сигналов и, что более важно, блокирует инициацию апоптоза инфицированных клеток, в том числе интерфероноопосредованную [108,109]. Взаимодействие NS5A N- концевой фрагмента вируса с р85 фосфатидилинозитол 3-киназой, также за счёт нарушения клеточного сигнального пути способствует ингибированию апоптоза вирусинфицированных клеток и усилению канцерогенеза [108]. Патогенетическая роль экспрессии NS3-NS5 генов HCV, исследованная на купферовских клетках, включает повышение секреции хемокинов и экспрессии молекул межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1 – intercellular cell adhesion molecule type 1) через NF-kappa B и c-jun N-terminal kinase путь [110]. В результате усилива-

ется провоспалительная активность, что является предпосылкой развития фиброза. Экспрессия С-протеина, Е1, Е2 и NS2 протеинов [111] способствует ингибированию Fas-опосредованного апоптоза у трансгенных мышей. Кроме того, экспрессия core-протеина ассоциируется с повышением пролиферации купферовских клеток [110]. Многие протеины вируса взаимодействуют также с семейством toll-like рецепторов [112,113,114,115], усиливая провоспалительную активность в тканях. Вопрос о том, действуют ли подобные или иные патологические механизмы в отношении почечной ткани, остается открытым и требует дальнейших исследований.

Клинические проявления поражения почек при хроническом гепатите С. HCV-инфекция и хроническая болезнь почек (ХБП)

Общие клинические проявления поражения почек у пациентов с HCV могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи (протеинурии, микрогематурии) до развития быстро прогрессирующего нефритического синдрома и острого повреждения почек ренального характера. В ряде случаев, особенно при латентном течении инфекции, почечная симптоматика может являться клиническим дебютом инфекционного процесса [7] и/или доминировать в картине заболевания и определять ближайший прогноз [6,7].

Как правило, развитию каких-либо форм гломерулопатий, определенно верифицируемых при морфологическом исследовании, клинически соответствует появление существенной протеинурии (>1 г/сутки), гематурии, нефритического и нефротического синдромов [29,41,78] при существенной вариации темпов развития терминальной почечной недостаточности. При сочетании ХГС с криоглобулинемией и вторичным мембранознопролиферативным ГН почечные и другие системные проявления могут возникать одновременно [29], а рецидивы острого нефритического синдрома нередко совпадают с появлением кожного васкулита.

Развитие мембранознопролиферативного ГН является одним из наиболее тяжелых ренальных клинических проявлений криоглобулинемии у больных с ХГС. Вместе с тем, в значительной доле случаев криоглобулинемия протекает с умеренными признаками повреждения почек или вообще при отсутствии последних. Так, при сплошном срезовом исследовании у 121 больного ХГС критерии хронической болезни почек (ХБП) были обнаружены авторами в 34% случаев (95% доверительный интервал (ДИ) – 25-43%). При этом, в основном (69%) проявления дисфункции почек носили субклинический характер в виде изолированных

изменений мочи и/или снижения скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин. Только у 13 больных (11%) отмечена развернутая клиническая картина гломерулярного поражения, подтвержденно-го морфологически, во всех случаях с развитием протеинурии >1 г/сутки.

У пациентов с криоглобулинемией достоверно чаще, чем у пациентов без криоглобулинемии находили признаки ХБП (49% против 27%), повышение систолического (40% и 16%) и диастолического артериального давления (27% и 11%). По данным мультивариантного анализа криоглобулинемия была независимо и достоверно связана с развитием ренальной дисфункции наряду с уровнем аланинаминотрансферазы и среднего артериального давления. Относительный риск выявления ХБП при криоглобулинемии увеличивался, в среднем, в 4,7 раза (95% ДИ для Exp(B) 1,5-14,4, $p=0,007$).

Известно, что ренальная клиническая симптоматика (как и другие системные (внепочечные) проявления криоглобулинемии) в существенной степени коррелируют с количеством циркулирующих криоглобулинов (криокритом) [13,45,73,78,116,117,118]. Превалирование его низких уровней (менее 3-4 %) у пациентов с криоглобулинемией и ХГС [47,49,54] (рис.3), очевидно, объясняет варианты субклинического течения этого состояния.

Можно предполагать, что такие случаи ассоциации хронической HCV-инфекции и ХБП без четко очерченной «почечной» симптоматики и васкулита представляют собой ранние стадии или особые формы иммунокомплексного поражения почек, протекающие на фоне более низких значений криокрита и циркулирующих иммунных комплексов. Однако наличие криоглобулинемии не является обязательным условием развития HCV-ассоциированной нефропатии. Показательными, в этом от-

ношении, являются данные прижизненного морфологического исследования почек, выполненные у больных с циррозом печени на фоне ХГС перед трансплантацией. В 25 случаях из 30 в отсутствии криоглобулинов были выявлены различные варианты иммунокомплексных гломерулопатий, несмотря на отсутствие у большинства пациентов явной протеинурии и выраженного снижения скорости клубочковой фильтрации [21]. Нельзя также исключить и то, что HCV-инфекция сама по себе может приводить к развитию субклинических вариантов ХБП. По крайней мере, наблюдательные исследования, выполненные на значительных контингентах, показали, что среди инфицированных HCV, в сравнении с неинфицированными лицами, достоверно чаще выявляется микроальбуминурия и значимая протеинурия [19,20]. Причем частота выявления протеинурии коррелирует с наличием вирусемии (РНК+, HCVAb+) [19] и зависит от возраста [19,20] и расовой принадлежности [19]. В другом крупном эпидемиологическом исследовании показано увеличение вероятности развития дисфункции почек (креатинин сыворотки >1,5 мг%) на 40% в HCV-серопозитивной популяции [119]. В любом случае, с учетом значительной распространенности HCV-инфекции, ее следует рассматривать как существенный фактор риска развития ХБП в популяции.

Очевидно, что случаи ХГС и ХБП с отсутствием выраженной протеинурии, тяжелой артериальной гипертензии и снижения скорости клубочковой фильтрации имеют низкий риск прогрессирования дисфункции почек и развития терминальной почечной недостаточности. Вместе с тем, они не теряют клинической значимости, поскольку известно, что даже начальное снижение функции почек ассоциируется со значительным увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [120]. Не являются исключением из этой общей закономерности и больные ХГС с поражением почек, среди которых сердечно-сосудистая смертность по данным одного из последних многоцентровых исследований составляет 60% [78]. Представленные данные о существенной распространенности субклинических форм ХБП у больных ХГС имеют другой аспект практического значения. По нашему мнению, скрининг маркеров поражения почек следует проводить у каждого пациента с HCV-инфекцией. Выявление не столько признаков явной нефропатии, сколько изолированных мочевых изменений, микроальбуминурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, тенденции к артериальной гипертензии может быть ранним проявлением HCV-ассоциированного пора-

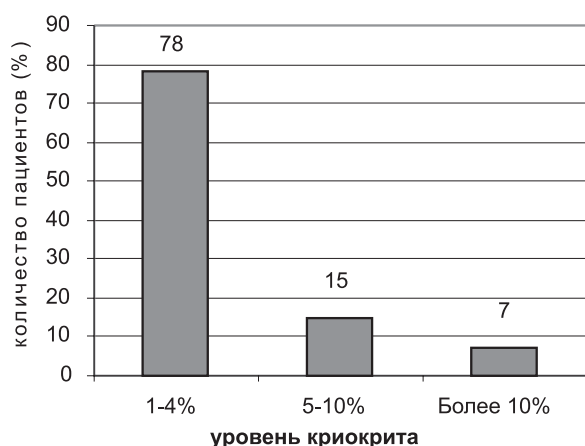


Рис. 3. Распределение пациентов с ХГС и криоглобулинемией по уровням криокрита (n=45, медиана - 1,25%). Собственные данные.

жения почек и требует соответствующих диагностических и лечебных мероприятий.

В заключение следует отметить, что ассоциированное с течением ХГС поражение почек достаточно распространено, может иметь различные механизмы развития и многообразные клинкоморфологические проявления. Очевидно, что осведомленность врачей инфекционистов и нефрологов в этой области медицинских знаний, их более тесное взаимодействие может существенно улучшить качество и своевременность диагностики и лечения таких пациентов, а, следовательно, и отдаленный прогноз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лобзин ЮВ, Жданов КВ, Волжанин ВМ. Вирусные гепатиты. ИКФ «Фолиант», СПб., 1999; 104
2. Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26[Suppl 1]: 21S-28S
3. Harris HE, Ramsay ME, Andrews N, Eldridge KP. Clinical course of hepatitis C virus during the first decade of infection: cohort study. *BMJ* 2002; 324(7335): 450-453
4. Игнатова ТМ, Апросина ЗГ, Серов ВВ и др. Внепечёчные проявления хронического вирусного гепатита С. *Тер архив* 1998; 11: 9-16
5. Бурневич Э, Лопаткина Т, Абдурахманов Д. Внепечёчные проявления диффузных заболеваний печени. *Врач* 2001; 3: 26-29
6. Fisher ME, Rossini M, Simmons E et al. A woman with chronic hepatitis C infection and nephrotic syndrome who developed multiple renal lesions after interferon alfa therapy. *Am J of Kidney Dis* 2004; 44(3): 567-573
7. Wong W, Denton M, Rennke HG, Lin J. Hepatitis C, proteinuria and renal insufficiency. *Am J of Kidney Dis* 2004; 44(5): 924-929
8. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244(4902): 359-362
9. Pascual M, Perrin L, Giostra E, Schifferli J. Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinaemia type II. *J Infect Dis* 1990; 162(2): 569-570
10. De Bandt M, Ribard P, Meyer O et al. Type II IgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9(6): 659-660
11. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328(7): 465-470
12. Garcia-Valdecasas J, Bernal C, Garcia F et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in patient with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(2): 186-192
13. Sabry AA, Sobh MA, Irving WL et al. A comprehensive study of the association between hepatitis C virus and glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(2): 239-245
14. Cosio FG, Roche Z, Agarwal A et al. Prevalence of hepatitis C in patients with idiopathic glomerulopathies in native and transplant kidneys. *Am J of Kidney Dis* 1996; 28(5): 752-758
15. Mahmoud IM, Elhabashi AF, Elsayy E et al. The impact of hepatitis C virus viremia on renal graft and patient survival: a 9-year prospective study. *Am J of Kidney Dis* 2004; 43(1): 131-139
16. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyo JM. Hepatitis C virus infection and *de novo* glomerular lesions in renal allografts. *Am J of Transplant* 2001; 1(2): 171-178
17. Mazzaro C, Panarello G, Tesio F et al. Hepatitis C virus risk: hepatitis C virus related syndrome. *J of Internal Med* 2000; 247(5): 535-545
18. Kasuno K, Ono T, Matsumori A et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J of Kidney Dis* 2003; 41(4): 767-775
19. Liangpunsakul S, Chalasani N. Relationship between hepatitis C and microalbuminuria: results from the NHANES III. *Kidney Int* 2005; 67(1): 285-290
20. Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, O'Hare AM. Relationship between hepatitis C and chronic kidney disease: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4): 1168-1174
21. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern Med* 2006; 144(10): 735-741
22. Arase Y, Ikeda K, Murashima N et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1998; 37(10): 836-840
23. Gopalani A, Ahuja TS. Prevalence of glomerulopathies in autopsies of patients infected with the hepatitis C virus. *Am J Med Sci* 2001; 322(2): 57-60
24. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG et al. Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis: effect of alpha-interferon therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1700-1704
25. Alric L, Plaisier E, Thebault S et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am J of Kidney Dis* 2004; 43(4): 617-623
26. Rossi P, Bertani T, Baio P et al. Hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis: Long-term remission after antiviral therapy. *Kidney Int* 2003; 63(6): 2236-2241
27. Misiani R, Bellavita P, Fenili D et al. Interferon alfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330(11): 751-756
28. Pouteil-Noble C, Maiza H, Djoud F, MacGregor B. Glomerular disease associated with hepatitis C virus infection in native kidneys. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15[Suppl 8]: 28-33
29. Козловская ЛВ, Мухин НА, Гордовская НБ и др. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С. *Клин медицина* 2001; 4: 32-35
30. Wintrobe M, Buell MV. Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. With report of a case in which an extraordinary hyperproteinemia was associated with thrombosis of the retinal veins and symptoms suggesting Raynaud's disease. *Bulletin of the John Hopkins Hospital* 1933; 52: 156-165
31. Saadoun D, Sellam J, Ghillani-Dalbin P et al. Increased risks of lymphoma and death among patients with non-hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia. *Arch Intern Med* 2006; 166(19): 2101-2108
32. Trejo O, Ramos-Casals M, Lopez-Guillermo A et al. Hematologic malignancies in patients with cryoglobulinemia: association with autoimmune and chronic viral diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33(1): 19-28
33. Rizo E, Dimos G, Liberopoulos EN et al. Cryoglobulinemic purpura in visceral leishmaniasis. *Rheumatol Int* 2005; 25(6): 469-471
34. Kosmas N, Kontos A, Panayiotakopoulos G et al. Decreased prevalence of mixed cryoglobulinemia in the HAART era among HIV-positive, HCV-negative patients. *J Med Virol* 2006; 78(10): 1257-1261
35. Scotto G, Cibelli DC, Saracino A et al. Cryoglobulinemia in subjects with HCV infection alone, HIV infection and HCV/HIV coinfection. *J of infection* 2006; 52(4): 294-299
36. Mascia MT, Ferrari D, Campioli D et al. Non HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Digestive and liver disease* 2007; 39[Suppl 1]: 61-64
37. Almirall J, Amengual MJ, Lopez T et al. Type II essential mixed cryoglobulinemia and renal disease. Hepatitis C virus association. *Nefrologia* 2002; 22(6): 531-539
38. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemia. In: Brady HR, Wilcox CS, eds. *Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney*, W.B. Saunders Company, USA, 1999; 125-129
39. Lerner V, Watson G. Studies of cryoglobulins. I. Unusual

- purpura associated with the presence of high concentration of cryoglobulin (cold precipitable serum globulin). *Am J Med Sci* 1947; 314: 410-415
40. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F et al. Biological and clinical significance of cryoglobulins: a report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-788
 41. Константинова НА. Криоглобулины и патология. Медицина, М., 1999; 176
 42. Mazzaro C, Pozzato G, Zorat F et al. Cryoglobulinaemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31(1): 54-55
 43. Kondili LA, Chionne P, Costantino A et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut* 2002; 50(5): 693-696
 44. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos study. *Hepatology* 1995; 20(6): 1442-1449
 45. Lamprecht P, Gutzeit O, Csernok E et al. Prevalence of ANCA in mixed cryoglobulinemia and chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6[Suppl. 32]): 89-94
 46. Иванова ИВ, Волчкова ЕВ, Аленов МН и др. Вовлечение почек в патологический процесс при HCV инфекции. Проблема инфекции в клинической медицине: мат. науч. конф., ВМедА, СПб. 2003; 138
 47. Дунаева НВ, Неустроева ЮА, Тихомирова ТА и др. Распространённость и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С. Медицинская иммунология 2007; 9(6): 575-580
 48. Lunel F, Musset L, Cacoub P et al. Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106(5): 1291-1300
 49. Pawlotsky J-M, Ben Yahia M, Andre C et al. Immunological disorders in C virus chronic active hepatitis: a prospective case-control study. *Hepatology* 1994; 19(4): 841-848
 50. Wong VS, Egner W, Eisey T et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1996; 104(1): 25-31
 51. Schmidt W, Stapleton J, LaBrecque D et al. Hepatitis C virus (HCV) infection and cryoglobulinemia: analysis of whole blood and plasma HCV-RNA concentrations and correlation with liver histology. *Hepatology* 2000; 31: 737-744
 52. Agarwal N, Handa R, Acharya S et al. A study of autoimmune markers in hepatitis C infection. *Indian J Med Res* 2001; 113: 170-174
 53. Hwang S-J, Chu C-W, Huang D-F et al. Genetic predispositions for the presence of cryoglobulinemia and serum autoantibodies in Chinese patients with chronic hepatitis C. *Tissue Antigens* 2002; 59(1): 31-37
 54. Liakina V, Speiciene D, Irnias A et al. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection. *Med Sci Monitor* 2002; 8(1): 31-36
 55. Iagnocco A, Coari G, Mammarella M et al. Joint sonography in asymptomatic patients with HCV correlated hepatitis. *Clin Exp Rheumatology* 2004; 22(1): 43-48
 56. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology* 2002; 36(4): 978-985
 57. Sutton B, Corper A, Bonagura V, Taussig M. The structure and origin of rheumatoid factors. *Immunol Today* 2000; 21(4): 177-183
 58. Toubi E, Zuckerman E, Kessel A et al. IgA rheumatoid factor in patients with chronic HCV infection: prevalence and clinical correlations. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4): 524
 59. Gorevic PD, Frangione B. Mixed cryoglobulinemia cross-reactive idiotypes: implications for the relationship of MC to rheumatic and lymphoproliferative disease. *Semin Hematol* 1991; 28(2): 79-94
 60. Kronenberger B, Ruster B, Elez R et al. Interferon alfa down-regulates CD81 in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 33(6): 1518-1526
 61. Muratori L, Gibellini D, Lenzi M et al. Quantification of hepatitis C virus- infected peripheral blood mononuclear cells by in situ reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Blood* 1996; 88(7): 2768-2774
 62. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia secondary to hepatitis C virus infection. *Springer Semin Immunopathol* 1997; 19(1): 111-129
 63. Вишневецкая ТВ, Масалова ОВ, Альховский СВ и др. Выявление маркёров репликации вируса гепатита С в мононуклеарных клетках периферической крови больных хроническим гепатитом С. Медицинская иммунология 2008; 10(4-5): 397-404
 64. Moldvay J, Deny P, Pol S et al. Detection of hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells of infected patients by in situ hybridization. *Blood* 1994; 83(1): 269-273
 65. Morsica G, Tambussi G, Sitia G et al. Replication of hepatitis C virus in B lymphocytes (CD19+). *Blood* 1999; 94(3): 1138-1139
 66. Ducoulombier D, Roque-Afonso A-M, Di Liberto G et al. Frequent compartmentalization of hepatitis C virus variants in circulating B cells and monocytes. *Hepatology* 2004; 39(3): 817-825
 67. Mele A, Pulsoni A, Bianco E et al. Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003; 102(3): 996-999
 68. McOmber Morton L, Engels E, Holford T et al. Hepatitis C virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2004; 13: 425-430
 69. Sansonno D, De Vita S, Cornacchiulo V et al. Detection and distribution of hepatitis C virus-related proteins in lymph nodes of patients with type II mixed cryoglobulinemia and neoplastic non- neoplastic lymphoproliferation. *Blood* 1996; 88(12): 4638-4645
 70. Ivanovski M, Silvestri F, Pozzato G et al. Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the V_H 51p1/ V_Lkv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus – associated immunocytomas. *Blood* 1998; 91(7): 2433-2442
 71. Kitay-Cohen Y, Amiel A, Hilzenrat N et al. Bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C associated with essential mixed cryoglobulinemia type II. *Blood* 2000; 96(8): 2910-2912
 72. Zignego AL, Giannelli F, Marrocchi ME et al. T(14;18) translocation in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2000; 31(2): 474-479
 73. Zignego A, Ferri C, Giannelli F et al. Prevalence of bcl-2 rearrangement in patients with chronic hepatitis C virus-related mixed cryoglobulinemia with or without B-cell lymphomas. *Ann Intern Med* 2002; 137(7): 571-580
 74. Giannelli F, Moscarella S, Giannini C et al. Effect of antiviral treatment in patients with chronic HCV infection and t(14;18) translocation. *Blood* 2003; 102(4): 1196-1201
 75. Vassilopoulos D, Younossi ZM, Hadziyannis E et al. Study of host and virological factors of patients with chronic HCV infection and associated laboratory or clinical autoimmune manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6[Suppl. 32]): 101-111
 76. Fornasieri A, D'Amigo G. Type II mixed cryoglobulinaemia, hepatitis C virus infection, and glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11[Suppl. 4]: 25-30
 77. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C et al. Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 1997; 25(5): 1237-1244
 78. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O et al. Multicenter study on hepatitis C virus-related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am J of Kidney Dis* 2007; 49(1): 69-82
 79. Rodriguez-Icigo E, Casqueiro M, Bartolome J et al. Hepatitis C virus RNA in kidney biopsies from infected patients with renal diseases. *J of Viral Hepatitis* 2000; 7(1): 23-29
 80. Sansonno D, Lauletta G, Montrone M et al. Hepatitis C virus RNA and core protein in kidney glomerular and tubular structures isolated with laser capture microdissection. *Clin Exp Immunol* 2005; 140(3): 498-506

81. Andre P, Komurian-Pradel F, Deforges S et al. Characterization of low- and very-low-density hepatitis C virus RNA-containing particles. *J of Virol* 2002; 76(14): 6919-6928
82. Triyatni M, Saunier B, Maruvada P et al. Interaction of hepatitis C virus-like particles and cells: a model system for studying viral binding and entry. *J of Virol* 2002; 76(18): 9335-9344
83. Непомнящих ГИ, Айдагулова СВ, Непомнящих ДЛ и др. Иммуногистохимическое, молекулярно-биологическое и патоморфологическое исследование биоптатов печени при хроническом гепатите С. *Бюлл эксперим биологии и медицины* 2002; 134(9): 356-360
84. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S et al. Binding of hepatitis C virus to CD 81. *Science* 1998; 282(5390): 938-941
85. Petraccia R, Falugi F, Galli G et al. Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope-CD81 binding. *J of Virol* 2000; 74(10): 4824-4830
86. Wunschmann S, Medh JD, Klinzmann D et al. Characterization of hepatitis C virus (HCV) and HCV E2 interactions with CD81 and the low-density lipoprotein receptor. *J of Virol* 2000; 74(21): 10055-10062
87. Roccasecca RM, Ansuini H, Vitelli A et al. Binding of the hepatitis C virus E2 glycoprotein to CD81 is strain specific and is modulated by a complex interplay between hypervariable regions 1 and 2. *J of Virol* 2003; 77(3): 1856-1867
88. Zhang J, Randall G, Higginbottom A et al. CD81 is required for hepatitis C virus glycoprotein-mediated viral infection. *J of Virol* 2004; 78(3): 1448-1455
89. Saunier B, Triyatni M, Ulianich L et al. Role of the asialoglycoprotein receptor in binding and entry of hepatitis C virus structural proteins in cultured human hepatocytes. *J of Virol* 2003; 77(1): 546-559
90. Lozach P-Y, Lortat-Jacob H, De Lacroix de Lavalette A. et al. DC-SIGN and L-SIGN are high affinity binding receptors for hepatitis C virus glycoprotein E2. *J of Biol Chem* 2003; 278(22): 20358-20366
91. Pohlmann S, Zhang J, Baribaud F et al. Hepatitis C virus glycoproteins interact with DC-SIGN and DC-SIGNR. *J of Virol* 2003; 77(7): 4070-4080
92. Ludwig IS, Lekkerkerker AN, Depla E et al. Hepatitis C virus targets DC-SIGN and L-SIGN to escape lysosomal degradation. *J of Virol* 2004; 78(15): 8322-8332
93. Feng ZH, Wang QC, Nie QH et al. DC-SIGN: binding receptor for HCV? *World J Gastroenterol* 2004; 10(7): 925-929
94. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO* 2002; 21(19): 5017-5025
95. Bartosch B, Vitelli A, Granier C et al. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *J of Biol Chem* 2003; 278(43): 41624-41630
96. Barth H, Cerino R, Arcuri M et al. Scavenger receptor class B type I and hepatitis C virus infection of primary *Tupaia* hepatocytes. *J of Virol* 2005; 79(9): 5774-5785
97. Voisset C, Callens N, Blanchard E et al. High density lipoproteins facilitate hepatitis C virus entry through the scavenger receptor class B type I. *J of Biol Chem* 2005; 280(9): 7793-7799
98. Barth H, Schafer C, Adah MI et al. Cellular binding of hepatitis C virus envelope glycoprotein E2 requires cell surface heparan sulfate. *J of Biol Chem* 2003; 278(42): 41003-41012
99. Yeh C-T, Lai H-Y, Chen T-C et al. Identification of a hepatic factor capable of supporting hepatitis C virus replication in a nonpermissive cell line. *J of Virol* 2001; 75(22): 11017-11024
100. Koutsoudakis G, Herrmann E, Kallis S et al. The level of CD81 cell surface expression is a key determinant for productive entry of hepatitis C virus into host cells. *J of Virol* 2007; 81(2): 588-598
101. Lanford RE, Chaves D, Chisari FV, Sureau C. Lack of detection of negative-strand hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells and other extrahepatic tissues by the highly strand-specific rTth reverse transcriptase PCR. *J of Virol* 1995; 69(12): 8079-8083
102. Mellor J, Haydon G, Blair C et al. Low level or absent in vivo replication of hepatitis C virus and hepatitis G virus/GB virus C in peripheral blood mononuclear cells. *J of Gen Virol* 1998; 79(4): 705-714
103. Flint M, Maidens C, Loomis-Price LD et al. Characterization of hepatitis C virus E2 glycoprotein interaction with a putative cellular receptor, CD81. *J of Virol* 1999; 73(8): 6235-6244
104. Ali S, Pellerin C, Lamarre D, Kukolj G. Hepatitis C virus subgenomic replicons in the human embryonic kidney 293 cell line. *J of Virol* 2004; 78(1): 491-501
105. Kato T, Date T, Miyamoto M et al. Nonhepatic cell lines HeLa and 293 support efficient replication of the hepatitis C virus genotype 2a subgenomic replicon. *J of Virol* 2005; 79(1): 592-596
106. Kato T, Furusaka A, Miyamoto M et al. Sequence analysis of hepatitis C virus isolated from a fulminant hepatitis patient. *J of Med Virol* 2001; 64(3): 334-339
107. Gremion C, Grabscheid B, Wolk B et al. Cytotoxic T lymphocytes derived from patients with chronic hepatitis C virus infection kill bystander cells via Fas-FasL interaction. *J of Virol* 2004; 78(4): 2152-2157
108. He Y, Nakao H, Tan S-L et al. Subversion of cell signaling pathways by hepatitis C virus nonstructural 5A protein via interaction with Grb2 and P85 phosphatidylinositol 3-kinase. *J of Virol* 2002; 76(18): 9207-9217
109. Reyes G. The nonstructural NS5A protein of hepatitis C virus: an expanding, multifunctional role in enhancing hepatitis C virus pathogenesis. *J Biomedical Sci* 2002; 9(3): 187-197
110. Bataller R, Paik YH, Lindquist JN et al. Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effects in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2004; 126(2): 529-540
111. Machida K, Tsukiyama-Kohara K, Seike E et al. Inhibition of cytochrome c release in Fas-mediated signaling pathway in transgenic mice induced to express hepatitis C viral proteins. *J of Biol Chem* 2001; 276(15): 12140-12146
112. Duesberg U, von dem Bussche A, Kirschning C et al. Cell activation by synthetic lipopeptides of the hepatitis C virus (HCV) core protein is mediated by toll like receptors (TLRs) 2 and 4. *Immunol Lett* 2002; 84(2): 89-95
113. Dolganiuc A, Oak S, Kodys K et al. Hepatitis C core and nonstructural 3 proteins trigger toll-like receptor 2-mediated pathways and inflammatory activation. *Gastroenterology* 2004; 127(5): 1513-1524
114. Wornle M, Schmid H, Banas B et al. Novel role of toll-like receptor 3 in hepatitis C-associated glomerulonephritis. *Am J of Pathology* 2006; 168(2): 370-385
115. Naka K, Dansako H, Kobayashi N et al. Hepatitis C virus NS5B delays cell cycle progression by inducing interferon-beta via Toll-like receptor 3 signaling pathway without replicating viral genomes. *Virology* 2006; 346(2): 348-362
116. Agnello V. Mixed cryoglobulinemia and other extrahepatic manifestation HCV infection. In: Liang TJ, Hoofnagle JH. eds *Hepatitis C*, Academic, San Diego, CA, 2000; 295-313
117. Чернецова ОВ, Лопаткина ТН, Попова ИВ и др. Синдром Шегрена при хроническом гепатите С: клинические особенности и диагностика. *Тер архив* 2003; 4: 33-37
118. Koskinas J, Kilidireas C, Karandreas N et al. Severe hepatitis C virus-related cryoglobulinaemic sensory-motor polyneuropathy treated with pegylated interferon- α 2b and ribavirin: clinical, laboratory and neurophysiological study. *Liver Int* 2007; 27(3): 414-420
119. Dalrymple LS, Koepsell T, Sampson J et al. Hepatitis C virus infection and the prevalence of renal insufficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 715 – 721
120. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9(3): 7-15

Поступила в редакцию 16.09.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© А.В.Смирнов, М.М.Волков, 2008
УДК 616.61-036.12:615.356

А.В. Смирнов¹, М.М. Волков¹

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ЗАМЕДЛЕНИИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

A.V. Smirnov, M.M. Volkov

THE ROLE OF VITAMIN D IN PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

Дефицит активной формы витамина D – кальцитриола (КТ) определяется на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) и прогрессирует по мере снижения скорости клубочковой фильтрации вследствие снижения его синтеза в проксимальных канальцах. Снижение уровня КТ является следствием ХБП и в то же время ускоряет ее прогрессирование. В экспериментальных работах и в опытах на животных определены механизмы действия КТ: противовоспалительный, торможение пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов клубочков, снижение активности ренин-ангиотензиновой системы, предотвращение гипертрофии клубочков, снижение протеинурии, продукции фиброгенных цитокинов, блокада эпителиально-мезенхимальной трансформации тубулярного эпителия и активации миофибробластов. Благодаря этим эффектам КТ тормозит прогрессирование гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза и тем самым замедляет прогрессирование ХБП. Вместе с тем пока нет проспективных исследований, доказывающих ренопротективный эффект с использования надежных конечных результатов.

Ключевые слова: витамин D, кальцитриол, ренин-ангиотензиновая система, мезенхимальные клетки, подоциты, фиброгенные цитокины, эпителиально-мезенхимальная трансформация, гломерулярный, тубуло-интерстициальный фиброз.

ABSTRACT

The deficiency of active form of vitamin D – calcitriol (CT) is determined on the early stages of chronic kidney disease (CKD) and progresses with the decrease of glomerular filtration rate as a result of its synthesis in proximal channels. The decrease of CT level is a result of CKD and at the same time speeds up its progression. In investigational studies and in animal experiments the mechanisms of action of CT were determined: anti-inflammatory, inhibition of mesangial cell and glomerular podocytes proliferation, decrease in activity of rennin-angiotensin system, prevention of glomerular hypertrophy, decrease in proteinuria, production of fibrogenic cytokines, the block of epithelial-mesenchymal transformation of tubular epithelium and activation of myofibroblasts. Thanks to such effects, CT inhibits the progression of glomerular and tubulointestinal fibrosis and by that slows down the progression of CKD. With that there are no prospective studies, proving the renoprotective effect with the use of proven endpoint results.

Key words: vitamin D, calcitriol, rennin-angiotensin system, mesenchymal cells, podocytes, fibrogenic cytokines, epithelial-mesenchymal transformation, glomerular, tubulointestinal fibrosis.

Метаболизм витамина D и его эффекты

Замедление прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) до сих пор остается трудной задачей. Контроль АД и блокада активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) ингибиторами ангиотензин-превращающего гормона и ингибиторами рецепторов I типа к ангиотензину II, коррекция липидных нарушений статинами и диетотерапии способны замедлить скорость прогрессирования ХБП, но эффект оказывается явно недостаточным [1]. Многофакторный генез этого

процесса формирования почечного фиброза диктует необходимость использования комбинированной терапии для замедления прогрессирования ХБП и витамин D (ВД) вполне может занять в ней достойное место. Необходимо подчеркнуть, что дефицит активной формы витамина D – кальцитриола (КТ) (уровень менее 22 пг/мл) часто наблюдается при ХБП: у 32% пациентов в стадии 2–3 и у 60% 4–5 стадий [2].

Большая часть ВД образуется в коже под влиянием ультрафиолетового облучения, меньшая часть поступает с пищей (рис.1). Далее ВД в ассоциации с витамин D-связывающим белком переносится в печень, где гидроксيليруется с обра-

Смирнов А.В. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, тел.: 8-812-234-01-65; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

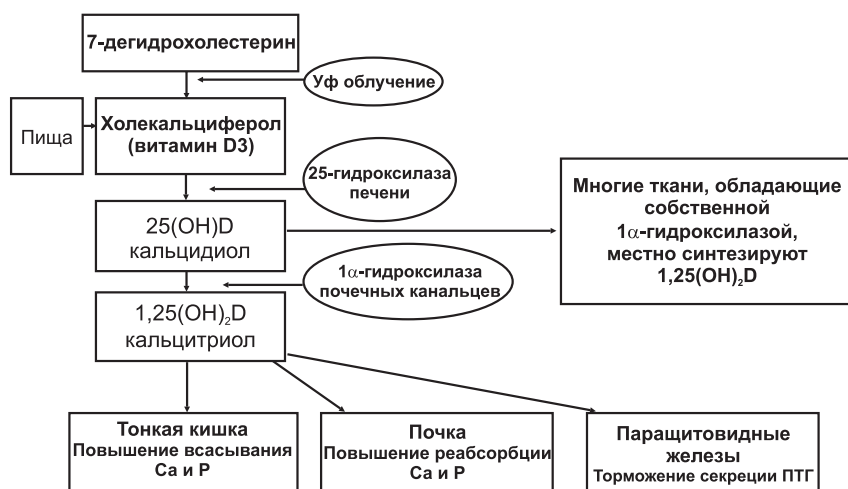


Рис. 1. Образование и основные эффекты витамина D.

зованием 25(OH)D или кальцидиола (КД), который в дальнейшем претерпевает 1 α -гидроксирование в почечных канальцах, превращаясь в активную форму витамина D – кальцитриол (КТ) или D-гормон, который действует через высокоспецифичный рецептор витамина D (РВД). Основные эффекты D-гормона заключаются в повышении всасывания кальция (Ca) и фосфата (P) в тонкой кишке. Значительно более слабое влияние он оказывает на почки, приводящее к усилению реабсорбции Ca и P. Кроме того, D-гормон тормозит секрецию паратгормона (ПТГ). Он также способствует минерализации костей и резорбции Ca из костей. Следует отметить, что КД играет не менее важную роль, чем КТ. Многие ткани обладают собственной 1 α -гидроксилазной активностью и способны превращать КД в КТ для собственных потребностей (ауто- и паракринная функция ВД).

Роль ВД в регуляции фосфорно-кальциевого гомеостаза хорошо известна. Помимо основных эффектов, связанных с регуляцией минерального баланса, ВД оказывает разнообразное влияние на различные органы и ткани (плейотропные эффекты). Его рецепторы обнаружены в более, чем 30 тканях: кишечнике, костях, почках, паращитовидных железах, панкреатических β -клетках, моноцитах, Т-клетках, кератоцитах и многих раковых клетках [3, 4, 5], что свидетельствует об участии D-гормона в регуляции иммунной системы, роста и дифференциации клеток. В настоящее время известно, что ВД обладает противовоспалительной активностью, тормозит пролиферацию клеток и способствует их дифференциации, тормозит активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшает инсулинорезистентность. Эти эффекты ВД можно характеризовать как органопротективные, так как они защищают многие органы и ткани от негативных воздействий и тормозят

прогрессирование патологических процессов. Не случайно в последнее время получены данные о благоприятном влиянии на выживаемость терапии кальцитриолом у пациентов с ХБП 3–5 стадий, не получающих заместительной почечной терапии [6]. Среди органопротективных эффектов важное место занимает ренопротективный. ВД тормозит активность РАС, оказывает благоприятное влияние на мезангиальные клетки и подоциты, тормозит прогрессирование гломерулосклероза и тубулярного интерстициального фиброза.

Влияние витамина D на гипертрофию клубочков и ренин-ангиотензиновую систему

В ряде исследований было показано, что увеличение размеров почечных клубочков способствует гломерулярному склерозу и повышенному риску прогрессирования ХБП [7, 8]. Назначение кальцитриола крысам с выполненной субтотальной нефрэктомией приводило к уменьшению гломерулярного объема и альбуминурии по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения [9]. При использовании той же модели назначение дегидратированной активной формы ВД – 22-окса-кальцитриола – вызывало снижение альбуминурии, уменьшение гипертрофии клубочков, гломерулосклероза [10]. Эти данные показывают, что витамин D, благодаря своему антипролиферативному эффекту, тормозит компенсаторный рост клубочков после субтотальной нефрэктомии.

Известно, что повышенная активность РАС приводит к более быстрому прогрессированию ХБП за счет повышения скорости клубочковой фильтрации в гипертрофированных клубочках, протеинурии, а также экспрессии цитокинов и трансформирующего фактора роста β (TGF- β), регулирующего пролиферацию и дифференциацию клеток. Используя в качестве модели мутантных животных с «выключенными» генами (нокаутных животных), удалось объяснить механизм связи между уровнем ВД и активностью РАС [11, 12]. Было обнаружено, что уровень м-РНК ренина в почках был значительно повышен у мышей, нокаутных по генам РВД и 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилазе. Эти данные свидетельствуют о том, что ВД снижает продукцию ренина. Исследователи показали, что уровень ангиотензина II был значительно повышен у мышей с генетически обусловленным отсутствием РВД и при этом экспрес-

сия ангиотензиногена в печени не отличалась от таковой у здоровых мышей. Эти данные позволили сделать вывод, что уровень ангиотензина II был повышен за счет активности ренина. Опыты *in vitro* с клетками, продуцирующими ренин, показали, что КТ подавлял секрецию ренина и что этот эффект не зависел от концентраций паратгормона и Са [11]. Эти исследования доказали, что КТ служит негативным регулятором ренина, прямо и независимо от других факторов подавляя экспрессию его гена.

Эффекты витамина D на подоциты и мезангиальные клетки

Обнаружение в культуре мезангиальных клеток человека РВД [13], послужило толчком к изучению влияния ВД на мезангиоциты. КТ и его производное – 22-окса-КТ (ОКТ) – оказывали позитивный эффект на регуляцию мезангиальной пролиферации *in vivo* [14, 15]. При использовании модели с экспериментальным гломерулонефритом назначение КТ и ОКТ не только подавляло пролиферацию мезангиальных клеток, определяемую по снижению экспрессии ядерного антигена этих клеток, но и снижало степень гломерулосклероза и альбуминурии. Кроме того, снижалась экспрессия коллагена I и IV типов и актина гладкомышечных клеток, продуцируемого фибробластами (α -SMA), являющихся факторами риска развития фиброза.

Важную роль в гломерулярном повреждении играют подоциты. В последнее время было показано, что эти клетки являются ключевыми в генезе протеинурии, особенно при диабетической нефропатии. Назначение КТ уменьшало потерю подоцитов и подавляло их гипертрофию у крыс с субтотальной нефрэктомией [16]. У животных, подвергнутых этой операции, но получавших КТ сроком до 16 недель, средний объем подоцитов был значительно меньше по сравнению с крысами, не получавшими лечения. Эти данные позволили сделать вывод, что гипертрофию подоцитов можно предотвратить назначением КТ. Электронно-микроскопическое исследование этих клеток показало, что их ультраструктура была в значительной мере сохранена в группе, получавшей КТ. В этой группе также была меньше экспрессия десмина, маркера раннего повреждения подоцитов, ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA), и больше экспрессия ингибитора циклин-зависимой киназы (p27). Приведенные данные продемонстрировали меньшее поражение подоцитов и снижение активации каскада циклина и показали, что подоциты являются важной мишенью ренопротективного действия витамина D₃.

Хорошо известно, что гемодинамические изменения в клубочках, патология подоцитов и активация мезангия приводят к нарастанию протеинурии. Назначение КТ способствовало уменьшению протеинурии в ряде исследований, проведенных как на животных [9, 10, 14, 15], так и людях [17]. Снижения протеинурии под влиянием ВД может уменьшить интерстициальное воспаление, связанное с протеинурией [18]. Кроме того, ВД обладает прямым противовоспалительным действием. Хроническое воспаление, которое характеризуется инфильтрацией воспалительными клетками клубочков и интерстиция, считается одним из важных патогенетических механизмов прогрессирования ХБП [19]. Клинические исследования показали, что при снижении почечной функции у пациентов с ХБП выраженность воспаления возрастает. Клетки, связанные с воспалением, могут вызывать поражение тканей многими путями. Профибротический цитокин – трансформирующий ростовой фактор I (TGF- β) – активирует продуцирующие матрикс миофибробласты и приводит к трансформации тубулярного эпителия в мезенхимальные клетки, стимулируя фиброз. Воспалительные клетки могут оказывать свои негативные эффекты путем продукции радикальных кислородных частиц и путем высвобождения воспалительных цитокинов, которые модулируют ответ почечных клеток на повреждающие стимулы. Давно известно, что ВД обладает иммуномодулирующими свойствами, которые он опосредует через свои рецепторы, находящиеся в большинстве клеток иммунной системы, особенно таких взаимодействующих с антигенами, как макрофаги, дендритные клетки, CD-4 и CD-8 Т-клетки [20, 21].

Ядерный фактор транскрипции каппа-B (NF- κ B) играет решающую роль в остром и хроническом воспалении, регулируя генную экспрессию цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и факторов роста [22]. До эры терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II, для лечения больных с гломерулонефритом и воспалительным интерстициальным нефритом широко использовались глюкокортикостероиды. Их основной иммуносупрессивный эффект заключается в подавлении продукции NF- κ B. Несколько исследований показали, что ВД ингибирует продукцию этого фактора транскрипции. В нормальных лимфоцитах человека КТ снижал уровень NF- κ B, в то время как другие формы ВД (25(OH)D и 24,25(OH)₂D) такого эффекта не оказывали [23]. Исследования Xing N с соавт. [24] показали, что воздействие на дендритные клетки комбинации стероидов и КТ давало значительный суммарный эффект ингиби-

рования продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и NF- κ B. Перечисленные данные свидетельствуют о том, что использование КТ может усилить противовоспалительный эффект стероидов.

Фактор некроза опухолей (TNF- α) так же, как NF- κ B, способствует продукции хемотаксических факторов резидентными клетками, связанными с системным воспалением. Макрофаги, как и клетки почек, являются главными мишенями TNF- α . In vivo КТ вызывает дозозависимое ингибирование продукции TNF- α как у здоровых волонтеров, так и у больных, находящихся на гемодиализе [25]. Кроме того, в дополнение к ингибирующему эффекту на дендритные клетки и макрофаги, КТ прямо влияет на CD4⁺ Т-клетки, повышая образование Th2-клеток, ведущее к снижению иммунного ответа [26]. Таким образом, ВД оказывает комплексное регулирующее влияние на иммунную систему [27].

Многочисленные исследования выявили противовоспалительный потенциал КТ в моделях ХБП на животных. Исследование при экспериментальной люпус-нефропатии у мышей показало, что КТ снижал протеинурию и титр антител к односпиральной ДНК (ssDNA) к 18 неделе лечения [28]. Лечение кальцитриолом у крыс Lewis с мембранозным (Neumann) нефритом вызывало снижение протеинурии, сопоставимое с эффектом циклоспорина [29]. По данным биопсии почек у 186 пациентов была обнаружена обратная связь между уровнем КТ и выраженности локального воспаления. КТ плазмы обратно коррелировал с матричной РНК белка хемоаттрактанта моноцитов (MCP-1) почечной ткани, MCP-1 мочи и количеством инфильтрирующих ткань макрофагов [30]. Лечение кальцитриолом почти полностью ликвидировало гломерулярную инфильтрацию нейтрофилами у животных с anti-thy-1 гломерулонефритом [14].

В дополнение к способности подавлять активность дендритных клеток, КТ усиливает антибактериальные, противовирусные, противоопухолевые свойства макрофагов. К сожалению, исследования на пациентах не показали значимого эффекта аналогов активного ВД на регуляцию ряда цитокинов, включая IL-2, IL-6, TNF- α , интерферон- γ , хотя была обнаружена тенденция к улучшению реакций гиперчувствительности замедленного типа у диализных больных [31].

Влияние витамина D и тубулярный интерстициальный фиброз

В отличие от гломерулярного фиброза значительно меньше известно об эффекте ВД на развитие тубулярного интерстициального фиброза (ТИФ).

Клетки проксимальных тубулярных канальцев синтезируют КТ. 24-гидроксилаза является важным ферментом, метаболизирующим КТ (1,25(OH)₂D₃) в менее активный 24,25(OH)₂D₃. Баланс между 1 α -гидроксилазой и 24-гидроксилазой может быть одним из определяющих факторов в поддержании оптимального уровня 1,25(OH)₂, по крайней мере, на ранних стадиях ХБП. Начальные компенсаторные изменения после повреждения почек (у моделей животных с 5/6 нефрэктомией) заключались в снижении 24-гидроксилазы для того, чтобы поддержать уровень КТ [32]. Известно, что РВД присутствуют в клетках тубулярного эпителия, что позволяет ВД регулировать не только кальциевый гомеостаз, но многие функции этих клеток. В опытах на животных было показано, что концентрация РВД почечных канальцев снижается в присутствии гипокальциемии и при дефиците КТ. Следовательно, КТ значительно стимулирует почечные РВД и экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты (mRNA) ВДР как in vivo так и in vitro [33]. После повреждения почек наблюдается снижение уровня мегалина – многофункционального рецептора клеток почечных канальцев. Эти изменения негативно влияют на эндоцитоз и приводят к снижению реабсорбции 25(OH)D и повышению протеинурии [34]. Если уровни 1 α -гидроксилазы и РВД почечных канальцев сохранены, назначение 25(OH)D₃ может быть достаточным для поддержания высокого уровня продукции КТ, который требуется для специфических клеточных функций. Весьма вероятно, что синтезируемый эндогенно КТ может преодолеть значительное снижение экспрессии мегалина [32] и тем самым предотвратить начало потери белка или нарушенного захвата 25(OH)D, необходимого для синтеза КТ. Поэтому назначение КТ может замедлить прогрессирование ХБП.

КТ и его аналоги ингибируют пролиферацию клеток проксимальных канальцев дозозависимо [35]. Снижение локальной продукции КТ проксимальным эпителием при ХБП может инициировать тубулярный фиброз как следствие сниженного торможения кальцитриолом тубулярной пролиферации. Прямое доказательство ингибирующего эффекта КТ на интерстициальный фиброз было получено в культуре интерстициальных фибробластов. КТ ингибировал активацию миофибробластов из интерстициальных фибробластов [36], необходимых для генерации эффекторных клеток, продуцирующих актин гладких мышц (α -SMA) и матрикс пораженной почки. Активация миофибробластов была инициирована их инкубацией с трансформирующим фактором роста (TGF- β 1). Добавление к миофиб-

робластам крыс кальцитриола подавляло индуцированную TGF- β 1 экспрессию α -SMA дозозависимо. Также КТ подавлял образование коллагена I типа и экспрессию тромбоспондина-1, вызванную TGF- β 1. Эти данные доказывают антифибротическую активность ВД, обусловленную его взаимодействием с профибротическим TGF- β 1.

Механизм ингибирования витамином D миофибротической активации был исследован дальше и оказалось, что КТ индуцирует экспрессию мРНК антифибротического фактора роста гепатоцитов (HGF) и секрецию протеина интерстициальными фибробластами почек [36]. Эти исследования показали позитивное влияние КТ на торможение фиброза. Связь между КТ и HGF показывает широкие возможности влияния КТ на почечные клетки. В общем можно отметить, что любое благоприятное влияние HGF на почечный фиброз связано с КТ. Хотя антифибротический эффект КТ был продемонстрирован в отношении интерстициальных фибробластов, есть основания полагать, что КТ может влиять на все почечные клетки, так как все они имеют рецептор HGF [36].

Кроме эффекта на экспрессию HGF КТ подавляет профибротический TGF- β 1 в тубулярных эпителиальных клетках, что ведет к ингибированию трансформации канальцевого эпителия в мезенхимальные клетки, являющемуся основным механизмом формирования тубуло-интерстициального фиброза. Было показано, что дериват КТ, парикальцитол, защищал трансмембранный эпителиальный протеин (E-cadherin), обеспечивающий связь клеток канальцевого эпителия после добавления TGF- β 1 [37], демонстрируя значимость КТ в сохранении зрелых эпителиальных клеток. Остается неясным, как КТ блокирует действие TGF- β 1 в тубулярном эпителии. Одна из возможностей состоит в том, что РВД могут прямо взаимодействовать с Smads, внутриклеточными медиаторами, которые преобразуют сигналы TGF- β 1. Хотя проведенные ранее исследования показали, что взаимодействие между РВД и smad3 приводит к стимуляции smad3-опосредованной транскрипции гена [38], подобные взаимодействия могут подавлять TGF- β 1/Smad взаимодействия в тубулярных эпителиальных клетках. Кроме того, активация ВДР может тормозить экспрессию TGF- β 1, принимая во внимание, что при лечении крыс кальцитриолом снижался биоактивный почечный TGF- β 1 [39].

Другой потенциальный механизм антагонизма КТ и TGF- β 1 состоит в том, что КТ защищает тубулярные эпителиальные клетки путем ингибирования сигналов I-катенина, критического сигнального пути к TGF- β 1/интегрин-связанной киназе, пе-

редающей сигнал трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные (фибробласты) [40, 41]. Сообщалось, что лиганд-активированные РВД конкурируют с фактором транскрипции Т-клеток (TCF)-4 за связывание β -катенина. Соответственно КТ подавляет транскрипционную активность β -катенин/TCF-4 в клетках рака толстой кишки [37]. Данные о блокировании кальцитриолом трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные, обусловленной TGF- β 1, а также способность кальцитриола ингибировать активацию миофибробластов позволяют полагать, что КТ может препятствовать развитию ТИФ.

Наконец, благоприятный эффект КТ на торможение ТИФ был подтвержден на моделях животных с односторонней обструкцией мочеточника. При инъекциях мышам парикальцитола в течение 7 дней выраженность ТИФ оказалась меньше по сравнению с контролем. Этот дериват кальцитриола значительно уменьшал экспрессию α -SMA, фибронектина, коллагена I и III типов и в значительной мере восстанавливал экспрессию Е-кадгерина и РВД [42]. Для того, чтобы доказать, что протективный эффект КТ на почки является независимым от уровня паратгормона, были исследованы крысы, подвергнутые субтотальной нефрэктомии с паратиреоидэктомией [10]. При этом у животных, получавших КТ, в тубулярном эпителии количество PCNA-позитивных клеток было значительно меньше, что позволило доказать протективный эффект КТ независимо от влияния паратгормона.

Сам по себе дефицит КТ, вероятно, не вызывает повреждения почек. Но у лиц с низким уровнем этого гормона влияние неблагоприятных факторов вызывает более быстрое прогрессирование ХБП [43]. К. Aihara и соавт. [43] исследовали торможение тромбообразования при активации РВД. При инъекциях липосахаридов (LPS) мышам иммуногистохимический анализ выявил более значительное отложение фибрина в гломерулах и перитубулярных капиллярах у животных, нокаутных по РВД по сравнению со здоровыми. Исследование профиля экспрессии генов у нокаутных животных с применением трех независимых исследований ДНК обнаружили множественные нарушения, связанные с передачей сигналов, регуляцией транскрипции, адгезии клеток, метаболизмом, иммунным ответом и нарушением множества других функций [44]. Эти данные подтверждают, что КТ является гормоном, обладающим большим количеством функций.

Клинические доказательства нефропротективного действия витамина D

В настоящее время клиническими показания-

ми к назначению КТ и его аналогов при ХБП являются только гиперпаратиреоз и уремическая остеодистрофия. Такой ограниченный круг показаний, вероятно, основан на данных о потенциальной токсичности высоких доз ВД. В двух плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях 1970-х годов [45, 46] было показано, что назначение довольно высоких доз одной из активных форм ВД – альфакальцидола (1 мкг в день) – у пациентов с уровнем клубочковой фильтрации (СКФ) менее 35 мл/мин. привело к ускорению прогрессирования ХБП. В настоящее время не вызывает сомнения, что применение высоких доз ВД способствует гиперкальциемии, гиперкальциурии и снижению СКФ. После этих работ опасение снижения СКФ в течение многих лет ограничивало применение КТ и его аналогов на ранних стадиях ХБП. Однако недавние исследования, включающие несколько рандомизированных трайлов, обнаружили благоприятный эффект средних доз витамина D на состояние костей и снижение уровня паратгормона без негативного эффекта на функцию почек у пациентов с легкой и умеренной ХБП [47, 48, 49, 50]. Интересно, что ретроспективный анализ 76 пациентов с трансплантированной почкой показал, что лечение КТ значительно улучшило выживаемость трансплантата у пациентов в течение 3 лет по сравнению с лицами, не получавшими КТ [51]. Однако не проводилось проспективных исследований, изучавших ренопротективный эффект КТ на исход ХБП с использованием надежных конечных точек. Хорошо известно, что протеинурия является не только несомненным признаком ХБП, но также фактором ее прогрессирования и служит важным показателем последующего развития сердечно-сосудистых осложнений [52, 53]. R. Agarwal и соавт. [17] показали, что парикальцитол обладает антипротеинурическим эффектом в трехпуловых, с двойным слепым контролем, рандомизированных и плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с ХБП 3-4 стадий. Пациенты были разделены на 2 группы: получавшие капсулы парикальцитолола (n=107, средняя доза 9,5 мкг/нед) и плацебо (n=113). За пациентами наблюдали 24 недели и обнаружили, что протеинурия, определяемая полосками, к концу исследования снизилась у 51% пациентов, получавших парикальцитол, по сравнению с 24%, не получавшими его, причем эти данные были независимыми от блокады РАС, назначения ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина. Метод определения протеинурии в этом исследовании оказался слабым местом, поэтому необходимы более точные исследования эффекта ВД на протеинурию и на конечные результаты.

Следует заметить, что потенциальные побочные эффекты назначения витамина D включают изменение минерального состава сыворотки (гиперкальциемию, гиперфосфатемию и избыточное подавление секреции ПТГ), что потенциально может вести к кальцификации мягких тканей, сосудов и адинамической болезни костей. Поэтому новые аналоги ВД с меньшим кальциемическим эффектом могут снизить риск этих побочных эффектов. Дальнейшие исследования необходимы для подтверждения всех благоприятных эффектов витамина D у пациентов ХБП.

Заключение

Подводя итог, можно сделать вывод, что КТ обладает многими нефропротективными эффектами. В экспериментальных работах и в опытах на животных были показаны механизмы противовоспалительного действия КТ, торможения пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов, снижения активности ренин-ангиотензиновой системы, предотвращения гипертрофии клубочков, снижения протеинурии, продукции фиброгенных цитокинов, блокады эпителиально-мезенхимальной трансформации и активации миофибробластов. Благодаря этим эффектам КТ тормозит прогрессирование гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза и тем самым замедляет прогрессирование ХБП.

Учитывая, что уровень КТ прогрессивно снижается, его назначение в небольших дозах представляется целесообразным, начиная с ранних стадий ХБП, всем пациентам, а не только лицам с гиперпаратиреозом в соответствии с рекомендациями NKF K/DOQI (2003). Необходимо также контролировать уровень КД и восполнять его дефицит. Однако для обоснования этих рекомендаций необходимы клинические исследования с хорошим дизайном.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Tian J, Liu Y, Williams LA, de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):321-328
2. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71(1):31-38
3. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998;13(3):325-349
4. O'Connell TD, Simpson RU. Immunochemical identification of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor protein in human heart. *Cell Biol Int* 1996;20(9):621-624
5. Sandgren ME, Bronnegard M, DeLuca HF. Tissue distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the male rat. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 16;181(2):611-616
6. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12):1355-1363

7. Hughson MD, Johnson K, Young RJ et al. Glomerular size and glomerulosclerosis: relationships to disease categories, glomerular solidification, and ischemic obsolescence. *Am J Kidney Dis* 2002;39(4):679-688.
8. Abdi R, Dong VM, Rubel JR et al. Correlation between glomerular size and long-term renal function in patients with substantial loss of renal mass. *J Urol* 2003;170(1):42-44.
9. Schwarz U, Amann K, Orth SR et al. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. Effect of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotaly nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998;53(6):1696-1705
10. Hirata M, Makibayashi K, Katsumata K et al. 22-Oxalcitriol prevents progressive glomerulosclerosis without adversely affecting calcium and phosphorus metabolism in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17(12):2132-2137
11. 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
12. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J Cell Biochem* 2003;88(2):327-331
13. Weinreich T, Merke J, Schonermark M et al. Actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human mesangial cells. *Am J Kidney Dis* 1991;18(3):359-366
14. Panichi V, Migliori M, Taccola D et al. Effects of 1,25(OH)₂D₃ in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int* 2001;60(1):87-95
15. Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001;158(5):1733-1741
16. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(3):F526-F533
17. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(6):2823-2828
18. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339(20):1448-1456
19. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(1):152-176
20. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science* 1983;221(4616):1181-1183
21. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000 15;374(2):334-338
22. Guirjarro C, Egido J. Transcription factor-kappa B (NF-kappa B) and renal disease. *Kidney Int* 2001;59(2):415-424
23. Yu XP, Bellido T, Manolagas SC. Down-regulation of NF-kappa B protein levels in activated human lymphocytes by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(24):10990-10994
24. Xing N, L Maldonado ML, Bachman LA et al. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D₃ and glucocorticoid pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;297(3):645-652
25. Panichi V, De Pietro S, Andreini B et al. Calcitriol modulates in vivo and in vitro cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int* 1998;54(5):1463-1469
26. Boonstra A, Barrat FJ, Crain C et al. 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol* 2001;167(9):4974-4980
27. Mathieu C, Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002;8(4):174-179
28. Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992;12(2):143-148
29. Branisteau DD, Leenaerts P, van Damme B, Bouillon R. Partial prevention of active Heymann nephritis by 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D3. *Clin Exp Immunol* 1993;94(3):412-417
30. Zehnder D, Bland R, Williams MC et al. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):888-894
31. Moe SM, Zekonis M, Harezlak J et al. A placebo-controlled trial to evaluate immunomodulatory effects of paricalcitol. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4):792-802
32. Takemoto F, Shinki T, Yokoyama K et al. Gene expression of vitamin D hydroxylase and megalin in the remnant kidney of nephrectomized rats. *Kidney Int* 2003;64(2):414-420
33. Healy KD, Frahm MA, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 up-regulates the renal vitamin D receptor through indirect gene activation and receptor stabilization. *Arch Biochem Biophys* 2005;433(2):466-473
34. Gekle M. Renal tubule albumin transport. *Annu Rev Physiol* 2005;67:573-594
35. Weinreich T, Muller A, Wuthrich RP et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the synthetic vitamin D analogue, KH 1060, modulate the growth of mouse proximal tubular cells. *Kidney Blood Press Res* 1996;19(6):325-331
36. Li Y, Spataro BC, Yang J et al. 1,25-dihydroxyvitamin D inhibits renal interstitial myofibroblast activation by inducing hepatocyte growth factor expression. *Kidney Int* 2005;68(4):1500-1510
37. Palmer HG, Gonzalez-Sancho JM, Espada J et al. Vitamin D(3) promotes the differentiation of colon carcinoma cells by the induction of E-cadherin and the inhibition of beta-catenin signaling. *J Cell Biol* 2001 Jul 23;154(2):369-387
38. Yanagisawa J, Yanagi Y, Masuhiro Y et al. Convergence of transforming growth factor-beta and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science* 1999; 283(5406):1317-1321
39. Aschenbrenner JK, Sollinger HW, Becker BN, Hullett DA. 1,25-(OH)₂D₃ alters the transforming growth factor beta signaling pathway in renal tissue. *J Surg Res* 2001;100(2):171-175
40. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):1-12
41. Li Y, Yang J, Dai C et al. Role for integrin-linked kinase in mediating tubular epithelial to mesenchymal transition and renal interstitial fibrogenesis. *J Clin Invest* 2003;112(4):503-516
42. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(12):3382-3393
43. Aihara K, Azuma H, Akaike M et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J Biol Chem* 2004;279(34):35798-35802
44. Li X, Zheng W, Li YC. Altered gene expression profile in the kidney of vitamin D receptor knockout mice. *J Cell Biochem* 2003;89(4):709-719
45. Tougaard L, Sorensen E, Brochner-Mortensen J et al. Controlled trial of 1alpha-hydroxycholecalciferol in chronic renal failure. *Lancet* 1976;1(7968):1044-1047
46. Christiansen C, Rodbro P, Christensen MS et al. Deterioration of renal function during treatment of chronic renal failure with 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Lancet* 1978;2(8092 Pt 1):700-703
47. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995;310(6976):358-363
48. Coburn JW, Maung HM, Elangovan L et al. Doxercalciferol safely suppresses PTH levels in patients with secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease stages 3 and 4. *Am J Kidney Dis* 2004;43(5):877-890
49. Ritz E, Kuster S, Schmidt-Gayk H et al. Low-dose calcitriol prevents the rise in 1,84-iPTH without affecting serum calcium and phosphate in patients with moderate renal failure (prospective placebo-controlled multicentre trial). *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(12):2228-2234
50. Rix M, Eskildsen P, Olgaard K. Effect of 18 months of

treatment with alfacalcidol on bone in patients with mild to moderate chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(4):870-876

51. O'Herrin JK, Hullett DA, Heisey DM et al. A retrospective evaluation of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) and its potential effects on renal allograft function. *Am J Nephrol* 2002;22(5-6):515-520

52. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic

nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004;65(6):2309-2320

53. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110(8):921-927

Поступила в редакцию 09.09.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© А.Ю.Жариков, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, В.В.Лампатов, 2008
УДК 616.613-003.7.001.57

А.Ю. Жариков¹, В.М. Брюханов¹, Я.Ф. Зверев¹, В.В. Лампатов¹

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

A.U. Garicov, V.M. Bruhanov, Ya.F. Zverev, V.V. Lampatov

CURRENT METHODS OF MODELING OF OXALATE NEPHROLYTHIASIS

¹ Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

Настоящий обзор литературы посвящен современным методам моделирования оксалатного нефролитиаза. На сегодняшний день наиболее актуальными являются этиленгликолевая и гидроксипролиновая модели оксалатного нефролитиаза в различных вариациях. Кроме того, существуют методики, в которых в качестве основных реагентов выступают растворы оксалат-иона в сочетании с нефротоксичными веществами. Иногда нефролитиаз моделируют при помощи имплантированных под кожу миниасосов, которые напрямую дозируют в кровоток экспериментальных животных раствор щавелевой кислоты; а также путем резекции части тонкого кишечника. При моделировании оксалатного нефролитиаза важное внимание уделяется подбору лабораторных животных. Чаще всего используют нормальных крыс различных линий, а также крыс с врожденной гиперкальциурией. При этом предпочтительно использование самцов животных, поскольку у них вероятность развития нефролитиаза выше, чем у самок.

Ключевые слова: моделирование нефролитиаза, этиленгликоль, оксалат ион.

ABSTRACT

This literature review deals with modern methods of oxalate nephrolythiasis modeling. For this day the most actual models of oxalate are ethilenglicolic and hydroxyproline nephrolythiasis in various modifications. Besides that, there are methods in which as a basic agents act the solutions of oxalate-ion in combination with nephrotoxic agents. Sometimes nephrolythiasis is modeled with the use of intercutaneous minipumps, which directly doze into the blood stream of experimental animal models the oxalate sorrel solution; and also by resection of the part of small bowel. In modeling of the oxalate nephrolythiasis great attention is given to the animal models choice. More often the normal rats of various lines are used, and also the rats with congenital hypercalciuria. Also, it is preferable to use the male animals, because of the possibility of nephrolythiasis development is higher than in female animals.

Key words: nephrolythiasis modeling, ethilenglicol, oxalate ion.

В современной нефрологии профилактика и медикаментозная терапия мочекаменной болезни (МКБ) является одной из основных задач. Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в этом направлении, поиск эффективных и безопасных лекарственных препаратов продолжается. Одной из главных предпосылок результативного решения этой проблемы являются адекватные экспериментальные модели МКБ, которые позволяют проводить доклинические испытания лекарственных средств в условиях, максимально приближенных к таковым в человеческом организме при нефролитиазе. Поэтому разработке подобных моделей всегда уделялось очень серьезное внимание. Настоящий обзор посвящен анализу литературных данных об используемых моделях МКБ в мировой экспериментальной медицине.

Как известно, важнейшим звеном патогенеза МКБ является появление в моче, протекающей по канальцам нефрона, высоких концентраций нерастворимых химических соединений, которые затем выпадают в осадок, образуют конгломераты, что и провоцирует развитие нефролитиаза. Почечные камни могут различаться по химическому строению, однако большинство из них представляют собой кальциевую соль щавелевой кислоты (CaC_2O_4), поэтому наиболее часто встречающаяся клиническая формой МКБ – это так называемый оксалатный нефролитиаз [1]. На основании этих данных мы решили сфокусировать свое внимание на методиках моделирования оксалатной формы мочекаменной болезни.

Первые попытки смоделировать оксалатный нефролитиаз были предприняты еще в начале 60-х годов [2, 3]. Основная идея, положенная в основу экспериментов, заключалась в создании гиперок-

Зверев Я.Ф. 656038, г.Барнаул, пр.Ленина, 40. Алтайский медицинский университет. тел. (3852) 26-08-35, E-mail: zver@asmu.ru

салурии у лабораторных животных при помощи этиленгликоля. Этиленгликоль (ЭГ) – это низкомолекулярный двухатомный спирт, одним из метаболитов которого в организме является оксалат ион. В целом схему биотрансформации ЭГ в организме можно представить следующим образом. На первом этапе происходит окисление спирта до гликолевого альдегида, который затем в ходе дальнейшего окисления образует глиоксалевую кислоту. С этого момента цепь реакций раздваивается, поскольку в гепатоцитах метаболизм глиоксалевой кислоты проходит в двух разных органеллах – митохондриях и пероксисомах. В митохондриях глиоксидат необходим для синтеза глицина, гликолевой кислоты и пирувата. Однако часть его в неизменном виде попадает в цитоплазму, где под действием фермента лактатдегидрогеназы превращается в оксалат ион. В пероксисомах же глиоксидат напрямую окисляется до щавелевой кислоты. Эта реакция катализируется другим энзимом – гликолатоксидазой [4, 5]. В результате описанных процессов синтезируется довольно большое количество ионов $C_2O_4^{2-}$, которые затем попадают в кровотоки и выводятся из организма через почки, создавая в нефроне высокую концентрацию оксалата, вплоть до перенасыщения. В этих условиях происходит активное взаимодействие анионов щавелевой кислоты с кальцием, следствием чего становится образование нерастворимых соединений CaC_2O_4 , которые и создают первичные условия для развития нефролитиаза.

Таким образом, этиленгликоль представляет собой весьма удобное средство для моделирования оксалатной формы МКБ. Техника моделирования нефролитиаза в первые годы исследований основывалась на том, что животным (крысы) в качестве питья предоставлялся раствор этиленгликоля. При этом концентрации указанного раствора и время исследований варьировали в зависимости от экспериментальных условий. По разным данным концентрация раствора ЭГ колебалась в диапазоне 0.5-1.5%, а длительность опытов в среднем составляла от двух до шести недель [6]. С одной стороны, это позволяло получить неплохие результаты. Но с другой стороны, сразу же появились первые трудности. Оказалось, что зачастую использование ЭГ в низких концентрациях не приводит к формированию нефролитиаза. Так, например, в 1985 году группа японских исследователей во главе с Y. Okada во время экспериментов на крысах на протяжении 4-х недель использовала в качестве питья 0.5%-ный раствор ЭГ. И несмотря на то, что для усиления эффекта к ЭГ добавлялся 1- α -(ОН)-эргокальциферол, формирование почеч-

ных камней наблюдалось всего у 77.3% животных [7]. Схожие результаты были получены в исследованиях, проведенных учеными университета Роттердама (Нидерланды) в 1996 году. По условиям эксперимента 4 группы крыс в виде питья получали 0.5%, 0.75%, 1% и 1.5%-ные растворы этиленгликоля соответственно. Оказалось, что лишь начиная с 0.75%-ной концентрации ЭГ, наблюдалось достоверное развитие нефролитиаза, а при использовании 0.5%-ного раствора образование камней фиксировалось только у части животных. Таким образом, был сделан вывод, что при моделировании оксалатного нефролитиаза необходимо использовать ЭГ в концентрациях не меньше 0.75% [8]. Относительно длительности эксперимента четких зависимостей выявлено не было. Однако чаще всего величина этого показателя составляла 4-6 недель. В наших экспериментах животные получали в виде питья 1%-ный раствор ЭГ в течение трех недель. В результате у всех крыс наблюдались характерные признаки развития оксалатного нефролитиаза [9-11]. Так что, сегодня этиленгликолевая модель МКБ остается одной из наиболее распространенных [12-14]. Важно отметить, что, по мнению ряда весьма авторитетных исследователей, описываемая модель адекватно воспроизводит нефролитиаз человека, возникающий на фоне первичной гипероксалурии [15, 16]. По-видимому, это обусловлено близостью процессов метаболизма щавелевой кислоты у человека и крысы, что позволяет проследить сходство патогенетических звеньев развития заболевания у обоих видов [17]. И у пациентов, страдающих оксалатным нефролитиазом, и у гипероксалурических крыс образующиеся камни локализованы в области почечного сосочка и состоят из органического матрикса, тесно связанного с кальциевыми солями. При этом состав матрикса идентичен и включает сходный набор макромолекул, регулирующих процесс камнеобразования [18].

Согласно представлениям ряда исследователей, гипероксалурия не является решающим фактором в формировании МКБ. По их мнению, пусковым механизмом данного патологического процесса является повреждение эпителия почечных канальцев, возникающее вследствие различных причин [19-23]. Не вдаваясь в анализ разгоревшейся сегодня в литературе дискуссии по этому поводу, отметим лишь возникшую в этом контексте идею усовершенствовать этиленгликолевую модель нефролитиаза. По замыслу некоторых авторов совместно с ЭГ необходимо использовать вещества, обладающие способностью провоцировать повреждение нефроцитов. В начале 90-х годов было пред-

ложено использовать в качестве такого вспомогательного средства хлорид аммония [24-26]. Идея заключалась в том, что NH_4Cl при попадании в почечные каналы вызывает ацидоз, который вполне может являться одним из факторов, приводящих к дисфункции почечного эпителия. Эта идея была успешно реализована. На сегодняшний день модель нефролитиаза, в которой сочетается ЭГ с хлоридом аммония, является весьма популярной [27, 28]. По последним данным, датированным октябрём 2007 года, эта модель характеризовалась следующими условиями. Крысы, находившиеся в индивидуальных клетках при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$, имели свободный доступ к стандартной пище и воде. После трех дней, предоставленных на акклиматизацию, на протяжении последующих десяти дней в качестве питья им предоставлялся 0.75%-ный раствор этиленгликоля совместно с 2%-ным раствором NH_4Cl , после чего проводился биохимический анализ крови и морфологическое исследование почечной ткани. В результате у всех экспериментальных животных были обнаружены признаки развития оксалатного нефролитиаза [29]. Сходные данные были получены ранее и другими исследователями [25]. Необходимо отметить, что существуют различные вариации данной методики. Так, например, ряд авторов предлагает ограничить совместное применение ЭГ и хлорида аммония тремя днями, а затем на протяжении трех недель давать крысам только этиленгликоль [30]. Некоторые авторы использовали NH_4Cl меньшей концентрации (1%) [31]. Однако подобные разновидности экспериментальных условий встречаются не столь часто.

Довольно широкое распространение получила модель оксалатного нефролитиаза, в которой этиленгликоль сочетается с витамином D или его синтетическими аналогами [8, 32]. Введение эргокальциферола позволяет создать в просвете почечных канальцев высокую концентрацию ионов кальция, поскольку этот витамин, как известно, усиливая всасывание Ca^{2+} в кишечнике и активируя резорбцию костей, повышает содержание катиона в крови, что неизбежно ведет к усилению его выведения из организма. Кроме того, кальциферол ингибирует обратное всасывание кальция в нефроне. В условиях вызванной ЭГ гипероксалурии это может способствовать более активному образованию оксалатных камней и развитию нефролитиаза. Тем не менее, данная модель имеет ряд технических сложностей, главная из которых заключается в том, что эргокальциферол нерастворим в воде. Это означает, что его совместное употребление с ЭГ в виде питья весьма проблематично,

поскольку довольно сложно соблюсти точность дозирования витамина. Поэтому чаще прибегают к инъекционному способу введения препарата. В качестве примера практической реализации описываемой модели приведем методику, предложенную Лондонским институтом урологии и нефрологии. Самцы крыс Sprague-Dawley были разбиты на четыре группы: контрольная группа; группа, в которой крысы получали только 0.5%-ный раствор ЭГ; группа, где животным внутривентриально вводился 1,25-дигидроксихолекальциферол в дозе 50 нг/кг веса; и группа, в которой 0.5%-ный раствор ЭГ сочетался с введением аналога витамина D. Длительность эксперимента варьировала от 1 до 3 недель. Результаты эксперимента показали, что на фоне совместного применения ЭГ и 1,25-дигидроксихолекальциферола развитие МКБ идет более активно, чем в иных условиях [33].

Существуют и другие разновидности этиленгликолевой модели нефролитиаза. В 2006 году были опубликованы результаты экспериментов, полученные нефрологами университета Вероны (Италия). В течение трехнедельного употребления крысами в качестве питья 0.5%-ного раствора ЭГ на 7-й и 14-й дни опытов животным внутривентриально вводился гексахлор-1,3-бутадион, который еще известен как «промышленный нефротоксин». В результате было зафиксировано активное формирование почечных камней, в то время как в контрольной группе, где крысам токсин не вводился, признаков нефролитиаза не наблюдалось [34].

Таким образом, этиленгликолевая модель оксалатного нефролитиаза в различных ее вариациях является на сегодняшний день одной из самых распространенных, что можно объяснить простотой методик и надежностью результата. Тем не менее, она не лишена недостатков. В первую очередь, к таковым следует отнести высокую токсичность ЭГ и его метаболитов для организма животных (нефротоксичность, метаболический ацидоз, гепатотоксичность) [35]. Кроме того, ЭГ при попадании в организм образует целый ряд близких по химическому строению метаболитов, что в значительной степени затрудняет дифференцированную детекцию ионов оксалата в моче во время экспериментов и может приводить к искажению результатов. Поэтому в последние годы стали появляться новые методики моделирования МКБ, направленные на оптимизацию экспериментальных условий.

В ряду таких методик одно из главных мест занимает модель, в которой в качестве прекурсора щавелевой кислоты предложено использовать аминокислоту гидрокси-L-пролин. Во-первых, эта аминокислота имеет минимальную токсичность.

Во-вторых, гидрокси-L-пролин является специфическим предшественником оксалата. Попадая в митохондрии гепатоцитов, 4-гидрокси-L-пролин метаболизируется до 4-гидрокси-2-кетоглутарата, который затем под действием фермента 4-гидрокси-2-кетоглутарат алдолаза переходит в глиоксальевую кислоту. Последняя в цитоплазме подвергается энзиматическому окислению до щавелевой кислоты [4]. Поэтому гидрокси-L-пролин вполне может вызвать в условиях эксперимента гипероксалурию. Это предположение подтверждено экспериментальными наблюдениями [36, 37]. В качестве примера данной модели приведем методику ученых медицинского университета г. Ганесвилл (Флорида, США). Самцы крыс Sprague-Dawley были разделены на две экспериментальные группы, в которых животные в виде питья получали 5%-ный раствор гидрокси-L-пролина. По истечении 42 дней в первой группе аминокислота применялась еще на протяжении трех недель, тогда как во второй группе гидрокси-L-пролин из рациона был удален. Ежедневно собиралась моча, которая анализировалась на содержание креатинина, кальция, оксалата, лактатдегидрогеназы, 8-изопростана и пероксида водорода. На 28-й, 42-й и 63-й дни почки части животных использовались для морфологического исследования. Результаты эксперимента показали, что у всех крыс к окончанию 42-дневного периода выявлялись характерные признаки развития нефролитиаза: гипероксалурия, кристаллурия оксалата кальция, существенное повышение почечной экскреции лактатдегидрогеназы, 8-изопростана и H_2O_2 . При этом гистологическое исследование почек выявило наличие множественных кальцийпозитивных депозитов. В дальнейшем на 63-й день в первой группе картина нефролитиаза сохранялась, тогда как в группе сравнения все показатели возвращались к исходному уровню, а отложение кристаллов CaC_2O_4 наблюдалось только у половины животных [38]. Эти данные наглядно демонстрируют эффективность гидрокси-L-пролина в качестве нефролитиазформирующего реагента.

Таким образом, гидроксипролиновая модель оксалатного нефролитиаза имеет ряд несомненных достоинств. К таковым можно отнести специфичность реагента, а также отсутствие системного токсического действия на организм животных. Однако в этой методике имеются и недостатки. В первую очередь – это длительный характер эксперимента: 7-10 недель.

Характеризуя другие модели оксалатного нефролитиаза, отметим, что некоторые исследователи предлагают использовать в качестве основного реагента не прекурсоры щавелевой кислоты,

а непосредственно оксалат ион. Так, в 1991 году американскими учеными из лаборатории S.R.Khan была предложена очередная методика моделирования экспериментальной МКБ. На протяжении 10 дней в стандартный рацион питания крыс добавлялся 3%-ный раствор оксалата аммония. Одновременно в течение 8 дней животным вводили нефротоксичный антибиотик гентамицин в дозе 40 мг/кг с целью вызвать повреждение эпителия почечных канальцев. В результате было зарегистрировано достоверное развитие нефролитиаза, причем авторами отмечается быстрота формирования МКБ – в пределах 14 дней [39]. Данный факт, несомненно, можно отнести к достоинствам методики. Отметим, что описанная модель не теряет своего значения и в современной исследовательской практике, с той лишь разницей, что некоторые авторы вместо оксалата аммония использовали оксалат натрия, а также несколько увеличивали длительность эксперимента – до 4-х недель [40, 41].

Принципиально новая модель нефролитиаза была разработана в США в 2004 году. Согласно этой методике, самцам крыс Harlan-Sprague Dawley подкожно были имплантированы осмотические мининасосы. В экспериментальной группе эти мининасосы на протяжении двух недель непрерывно дозировали в кровоток 1.5 М раствор оксалата калия в дозе 360 мкМ/час. В контроле использовался фосфатный буфер. Сбор суточной мочи осуществлялся перед началом введения, а также на 4-й, 7-й, и 14-й дни опыта, после чего в ней регистрировались биохимические показатели (экскреция креатинина, оксалат иона и кристаллов оксалата кальция), а также проводились морфологические и генетические исследования. Результаты исследований показали, что в экспериментальной группе наблюдалось увеличение диуреза и усиление почечной экскреции $C_2O_4^{2-}$. Кроме того, на четвертый день развивалась кристаллурия, а по истечении двух недель регистрировалось отложение кальцийпозитивных депозитов. При этом обратная транскриптазно-полимеразно цепная реакция и Northern blot анализ выявили усиление экспрессии в тканях почки рецепторов фактора некроза опухоли, остеопонтина и так называемой молекулы почечного повреждения. На основании этих данных авторы позиционируют модель как одну из наиболее надежных [42, 43].

Для полноты картины необходимо упомянуть еще о двух описанных моделях оксалатного нефролитиаза, отмечая при этом, что они носят несколько специфический характер и не получили широкого распространения. Первая была создана для изучения механизмов формирования МКБ у пациентов

с резекцией тонкой кишки. С этой целью у 16 крыс была удалена часть дистального отдела подвздошной кишки длиной 40–45 см, после чего они на протяжении 4–7 месяцев находились в условиях специфической диеты, включавшей 1%-ный раствор натрия оксалата и 0.02%-ный раствор ионов кальция. В результате у животных наблюдались признаки развития нефролитиаза: гипероксалурия и кальциевые отложения на срезах почек [44, 45]. В основу другой модели была положена идея изучить влияние экспериментальной гиперкальциурии на формирование оксалатного нефролитиаза при нормальном физиологическом уровне экскреции $C_2O_4^{2-}$. С этой целью 20 самцов крыс Wistar в течение семи подготовительных дней находились в условиях диеты, содержащей 30%-ный раствор сахарозы. Затем животные были разделены на две группы: контрольная, в которой употребление сахарозы сохранялось, и экспериментальная, где рацион питания был заменен на 30%-ный раствор лактозы. Опыт длился 8 недель. Было обнаружено, что употребление лактозы приводит к значительному увеличению экскреции ионов кальция с мочой и развитию кристаллурии, тогда как в контрольной группе таких изменений зафиксировано не было. На основании этих данных авторы предполагают, что длительное употребление 30%-ного раствора лактозы приводит к формированию оксалатного нефролитиаза [46]. Последнее, однако, нам представляется недостаточно убедительным, поскольку в указанной работе не были проведены морфологические исследования тканей почек, а также были изучены не все основные биохимические параметры, что не позволяет объективно судить о развитии МКБ.

Таким образом, резюмируя вышесказанное, отметим, что на сегодняшний день наиболее точными, и поэтому часто применяемыми моделями оксалатного нефролитиаза являются этиленгликолевая модель в различных ее вариациях, и модель, основанная на использовании гидрокси-L-пролина.

При моделировании оксалатного нефролитиаза важную роль играет подбор лабораторных животных. Согласно литературным данным, чаще всего в этом процессе используются нормальные крысы разных линий (Wistar, Sprague Dawley и др.), которые позволяют получить неплохие результаты. Тем не менее, все большее внимание уделяется крысам, которые специально выведены для моделирования нефролитиаза. В первую очередь к таковым относятся крысы с врожденной гиперкальциурией (Genetic hypercalciuric stone-forming rats, GHS). Эти животные характеризуются повышенным выделением ионов кальция из организма,

экскреция которого превышает нормальные значения в 8–10 раз [47]. Селекция крыс GHS осуществляется путем скрещивания нормальных Sprague Dawley крыс с более высоким уровнем экскреции кальция, чем у других, на протяжении 50–60 поколений [48]. Изучение физиологических основ гиперкальциурии у GHS крыс показало, что у них наблюдается системная дисрегуляция кальциевого гомеостаза, характеризующаяся усиленным всасыванием Ca^{2+} в кишечнике, нарушением реабсорбции катиона в почечных канальцах, а также чрезмерной резорбцией костной ткани в ответ на действие витамина D. При этом концентрация ионов кальция в крови не отличается от нормальной, однако наблюдается значительное увеличение плотности рецепторов витамина D (VDR) в тканях-мишенях [49]. Генетический анализ показал наличие прямой связи между гиперкальциурией и регионом D1Rat169 (LOD, 2.91) хромосомы 1. Подобная корреляция была обнаружена также на хромосомах 4, 7, 10 и 14. Точная локализация гена, обуславливающего гиперкальциурию, пока не определена, поскольку на эту роль потенциально подходят более 1000 генов. Однако установлено, что ген, кодирующий экспрессию VDR рецепторов, находится на 7-й хромосоме в районе D7Rat164 [50]. Отметим, что крысы GHS являются достаточно эффективной моделью МКБ, т.к. даже без введения каких-либо веществ, провоцирующих нефролитиаз, примерно к 18-й недели жизни у всех животных наблюдается камнеобразование. Однако, как показали исследования, эти камни в основном представлены апатитом (фосфатом кальция), но не оксалатом кальция [51]. Поэтому для моделирования оксалатного нефролитиаза необходимо создание дополнительных экспериментальных условий. В работах американских ученых D.A. Bushinsky, A.P.Evan и других, которые посвятили немало времени изучению свойств описанных инбредных крыс GHS, было наглядно продемонстрировано, что для моделирования оксалатного нефролитиаза у этих животных, приходится добавлять в рацион питания гидрокси-L-пролин. Более того, изучив влияние на камнеобразование растворов этой аминокислоты различных концентраций, они установили, что при использовании 1%-ного раствора гидрокси-L-пролина почечные конгломераты представлены апатитом, а признаков формирования кристаллов CaC_2O_4 не наблюдается. Введение 3%-го раствора аминокислоты приводит лишь к частичному синтезу оксалатных камней. И только в концентрации 5% гидрокси-L-пролин обеспечивает достоверное развитие оксалатного нефролитиаза [37, 52]. Тем не менее, крысы GHS

при моделировании МКБ используются довольно широко, поскольку врожденная гипероксалурия в этих условиях является несомненным достоинством.

Иногда объектом для создания экспериментального нефролитиаза становятся мыши. Так, например, описана модель МКБ, в которой использовались нокаутные мыши с дефицитом NaP(i) Па (Npt2a) натрий-фосфат котранспортера (Npt2a KO). Эти мыши характеризуются гипероксалурией и повышенным образованием камней фосфата кальция. В ходе эксперимента с целью развития гипероксалурии в виде питья животным предоставлялся раствор глиоксалевой кислоты. В результате наблюдалось формирование камней CaP и CaC₂O₄ [53]. Тем не менее, общепризнанным остается тот факт, что мыши далеко не всегда подходят для моделирования оксалатной формы нефролитиаза, поскольку их чувствительность к реагентам, вызывающим гипероксалурию гораздо ниже, чем у крыс. В подтверждение приведем результаты опытов, проведенных в Японии в 2007 году. В ходе эксперимента на протяжении 2-х месяцев мышам внутривенно инъецировали этиленгликоль, гликолевую кислоту, и глиоксалевою кислоту. Оказалось, что при введении ЭГ и гликолата образования камней не наблюдается даже при использовании этих веществ в летальных дозах. И лишь введение глиоксалевой кислоты в дозе 60 мг/кг веса сопровождалось развитием нефролитиаза к девятому дню опыта. Однако, несмотря на продолжавшееся введение реагента, уже на 12-й день количество оксалатных камней резко уменьшалось, а после 15-го дня они практически не выявлялись [54]. Долгое время механизмы, лежащие в основе резистентности мышей к оксалатному нефролитиазу, оставались не выясненными. И лишь в марте 2008 года были опубликованы результаты исследований, позволяющие хотя бы отчасти устранить этот пробел. С одной стороны, было установлено, что у мышей, как и у человека, присутствует ген slc26a6, кодирующий синтез Cl⁻/C₂O₄²⁻ котранспортера в проксимальных канальцах почек. Но с другой стороны, оказалось, что чувствительность этих транспортеров к субстратам имеет видовые различия. Функционирование переносчиков зависит от внеклеточной концентрации ионов хлора, но пороговая величина указанного показателя различается примерно в 8 раз. При этом обмен Cl⁻/C₂O₄²⁻ у человека является электронейтральным, в то время как у мышей он носит двусторонне направленный электрогенный характер [55]. Вполне возможно, что именно поэтому реабсорбция оксалатов у мышей осуществляется гораздо более активно, что

усложняет провоцирование гипероксалурии при проведении экспериментов.

Хорошие результаты при моделировании оксалатного нефролитиаза могут быть получены в опытах на свиньях. В данном случае, как и во многих других, методика основана на употреблении животными в качестве питья гидрокси-L-пролина в концентрации 10% [56]. Как известно, строение и функции многих органов у свиней максимально близки к человеческим. Такое сходство является главным достоинством модели, и может быть весьма полезным при изучении лечебных свойств различных лекарственных препаратов.

При моделировании оксалатного нефролитиаза необходимо учитывать еще один важный момент. Как показали многочисленные эксперименты, существенное влияние на развитие МКБ оказывают половые гормоны. При этом эстрогены ингибируют камнеобразование, в то время как андрогены, наоборот, его усиливают [57, 58].

В заключение, суммируя вышеизложенное, еще раз отметим наиболее благоприятные условия для моделирования оксалатного нефролитиаза. В качестве основных реагентов используются: этиленгликоль, который может сочетаться с хлоридом аммония либо витамином D, а также гидрокси-L-пролин. Наиболее подходящим биологическим видом для проведения экспериментов являются крысы. При этом предпочтительней использовать самцов, поскольку у них вероятность формирования почечных камней выше, чем у самок.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вошула ВИ. Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика: Монография. Мн.: ВЭВЭР, 2006; 268
2. Debray C, Vaille C, Fiehrer A et al. Experimental disease due to paired stresses. Humoral and visceral disturbances induced by tween 80 in rats with experimental oxalate nephritis caused by ethylene glycol. *J Physiol (Paris)* 1964; 56: 707-726
3. Vaille C, Debray C, Martin E et al. On experimental ethylene glycol renal lithiasis in young rats before weaning. *Ann Pharm Fr* 1963; 21: 201-206
4. Baker PR, Cramer SD, Kennedy M et al. Glycolate and glyoxylate metabolism in HepG2 cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004; 287 (5): C1359-1365
5. Poore RE, Hurst CH, Assimios DG, Holmes RP. Pathways of hepatic oxalate synthesis and their regulation. *Am J Physiol* 1997; 272 (1): 289-294
6. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Lipid peroxidation in ethylene glycol induced hyperoxaluria and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 1997; 157 (3): 1059-1063
7. Okada Y, Kawamura J, Nonomura M et al. Experimental and clinical studies on calcium urolithiasis: (I) Animal model for calcium oxalate urolithiasis using ethylene glycol and 1-alpha (OH) D3. *Hinyokika Kyo* 1985; 31 (4): 565-577
8. de Water R, Boeve ER, van Miert PP et al. Experimental nephrolithiasis in rats: the effect of ethylene glycol and vitamin D₃ on the induction of renal calcium oxalate crystals. *Scanning Microsc* 1996; 10 (2): 591-601
9. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ, Лампатов ВВ и др. Функ-

ция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 1: 69-74

10. Жариков АО, Азарова ОВ, Талалаева ОС и др. Развитие мочекаменной болезни у крыс на фоне длительного применения препарата марены сердцелистной. VI Сибирский физиологический съезд. Тезисы докладов 2008; 1: 135.

11. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Талалаева ОС. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза. *Нефрология* 2008; 1: 58-63

12. Chen DH, Kaung HL, Miller CM et al. Microarray analysis of changes in renal phenotype in the ethylene glycol rat model of urolithiasis: potential and pitfalls. *BJU Int* 2004; 94 (4): 637-650

13. Hadjzadeh MA, Khoei A, Hadjzadeh Z, Parizady M. Ethanolic extract of nigella sativa L seeds on ethylene glycol-induced kidney calculi in rats. *Urol J* 2007; 4 (2): 86-90

14. Karadi RV, Gadge NB, Alagawadi KR, Savadi RV. Effect of Moringa oleifera Lam. root-wood on ethylene glycol induced urolithiasis in rats. *J Ethnopharmacol* 2006; 105 (1-2): 306-311

15. Green ML, Hatch M, Freel RW. Ethylene glycol induces hyperoxaluria without metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F536-F543

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

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

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

19. Khan SR. Crystal-induced inflammation of the kidneys: results from human studies, animal models, and tissue-culture studies. *Clin Exp Nephrol* 2004; 8 (2): 75-88

20. Khan SR. Role of renal epithelial cells in the initiation of calcium oxalate stones. *Nephron Exp Nephrol* 2004; 98 (2): e55-e60

21. Khan SR. Renal tubular damage/dysfunction: key to the formation of kidney stones. *Urol Res* 2006; 34 (2): 86-91

22. Muthukumar A, Selvan R. Renal injury mediated calcium oxalate nephrolithiasis: role of lipid peroxidation. *Ren Fail* 1997; 19 (3): 401-408

23. Scheinman SJ. Nephrolithiasis. *Semin Nephrol* 1999; 19 (4): 381-388

24. de Bruijn WC, Boeve ER, van Run PR et al. Etiology of experimental calcium oxalate monohydrate nephrolithiasis in rats. *Scanning Microsc* 1994; 8 (3): 541-549

25. de Bruijn WC, Boevij ER, van Run PR et al. Etiology of calcium oxalate nephrolithiasis in rats. I. Can this be a model for human stone formation? *Scanning Microsc* 1995; 9 (1): 103-114

26. de Bruijn WC, Boeve ER, van Run PR et al. Etiology of calcium oxalate nephrolithiasis in rats. II. The role of the papilla in stone formation. *Scanning Microsc* 1995; 9 (1): 115-124

27. de Water R, Noordermeer C, van der Kwast TH et al. Calcium oxalate nephrolithiasis: effect of renal crystal deposition on the cellular composition of the renal. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (4): 761-771

28. Laroubi A, Touhami M, Farouk L et al. Prophylaxis effect of Trigonella foenum graecum L. seeds on renal stone formation in rats. *Phytother Res* 2007; 21 (10): 921-925

29. Touhami M, Laroubi A, Elhabazi K et al. Lemon juice has protective activity in a rat urolithiasis model. *BMC Urol* 2007; 7:18

30. Atmani F, Slimani Y, Mimouni M et al. Prophylaxis of calcium oxalate stones by Herniaria hirsuta on experimentally induced nephrolithiasis in rats. *BJU Int* 2003; 92 (1): 137-140

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

32. Halabe A, Wong NL, Sutton RA. The effect of verapamil and thiazide in the prevention of renal stone formation. *Urol Res* 1990; 18 (2): 155-158

33. Meimaridou E, Lobos E, Hothersall JS. Renal oxidative vulnerability due to changes in mitochondrial-glutathione and energy homeostasis in a rat model of calcium oxalate urolithiasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291 (4): F731-740

34. Gambaro G, Valente ML, Zanetti E et al. Mild tubular damage induces calcium oxalate crystalluria in a model of subtle hyperoxaluria: Evidence that a second hit is necessary for renal lithogenesis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (8): 2213-2219

35. Corley RA, Wilson DM, Hard GC et al. Dosimetry considerations in the enhanced sensitivity of male Wistar rats to chronic ethylene glycol-induced nephrotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 228 (2): 165-178

36. Bushinsky DA, Asplin JR, Grynpas MD et al. Calcium oxalate stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int* 2002; 61 (3): 975-987

37. Khan SR, Glenton PA, Byer KJ. Modeling of hyperoxaluric calcium oxalate nephrolithiasis: experimental induction of hyperoxaluria by hydroxy-L-proline. *Kidney Int* 2006; 70 (5): 914-923

38. Khan SR, Glenton PA, Byer KJ. Dietary oxalate and calcium oxalate nephrolithiasis. *J Urol* 2007; 178 (5): 2191-2196

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

40. Doddola S, Pasupulati H, Koganti B et al. Evaluation of Sesbania grandiflora for antiurolithiatic and antioxidant properties. *Nat Med (Tokyo)* 2008; 62 (3): 300-307

41. Park HK, Jeong BC, Sung MK et al. Reduction of oxidative stress in cultured renal tubular cells and preventive effects on renal stone formation by the bioflavonoid quercetin. *J Urol* 2008; 179 (4): 1620-1626

42. Marengo SR, Chen DH, Evan AP et al. Continuous infusion of oxalate by minipumps induces calcium oxalate nephrocalcinosis. *Urol Res* 2006; 34 (3): 200-210

43. Marengo SR, Chen DH, MacLennan GT et al. Minipump induced hyperoxaluria and crystal deposition in rats: a model for calcium oxalate urolithiasis. *J Urol* 2004; 171 (3): 1304-1308

44. O'Connor RC, Worcester EM, Evan AP et al. Nephrolithiasis and nephrocalcinosis in rats with small bowel resection. *Urol Res* 2005; 33 (2): 105-115

45. Worcester EM, Chuang M, Laven B et al. A new animal model of hyperoxaluria and nephrolithiasis in rats with small bowel resection. *Urol Res* 2005; 33 (5): 380-382

46. Hennequin C, Tardivel S, Medetognon J et al. A stable animal model of diet-induced calcium oxalate crystalluria. *Urol Res* 1998; 26 (1): 57-63

47. Bushinsky DA, Frick KK, Nehrke K. Genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15 (4): 403-418

48. Bushinsky DA. Genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999; 8 (4): 479-488

49. Hoopes RR Jr, Middleton FA, Sen S et al. Isolation and confirmation of a calcium excretion quantitative trait locus on chromosome 1 in genetic hypercalciuric stone-forming congenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (5): 1292-1304

50. Hoopes RR Jr, Reid R., Sen S et al. Quantitative trait loci for hypercalciuria in a rat model of kidney stone disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7): 1844-1850

51. Bushinsky DA, Grynpas MD, Asplin JR. Effect of acidosis on urine supersaturation and stone formation in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int* 2001; 59 (4): 1415-1423

52. Evan AP, Bledsoe SB, Smith SB, Bushinsky DA. Calcium oxalate crystal localization and osteopontin immunostaining in genetic hypercalciuric stone-forming rats. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 154-161

53. Khan SR, Glenton PA. Calcium oxalate crystal deposition in kidneys of hypercalciuric mice with disrupted type IIa sodium-phosphate cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294 (5): F1109-1115

54. Okada A, Nomura S, Higashibata Y et al. Successful formation of calcium oxalate crystal deposition in mouse kidney by intraabdominal glyoxylate injection. *Urol Res* 2007; 35 (2): 89-99

55. Clark JS, Vandorpe DH, Chernova MN et al. Species differences in Cl⁻ affinity and in electrogenicity of SLC26A6-mediated oxalate/Cl⁻ exchange correlate with the distinct human and mouse susceptibilities to nephrolithiasis. *J Physiol* 2008; 586 (5): 1291-1306

56. Mandel NS, Henderson JD, Hung LY et al. A porcine model of calcium oxalate kidney stone disease. *J Urol* 2004; 171 (3): 1301-1303

57. Fan J, Chandhoke PS, Grampsas SA. Role of sex

hormones in experimental calcium oxalate nephrolithiasis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S376-380

58. Iguchi M, Takamura C, Umekawa T et al. Inhibitory effects of female sex hormones on urinary stone formation in rats. *Kidney Int* 1999; 56 (2): 479-485

Поступила в редакцию 22.10.2008 г.

Принята в печать 17.06.2008 г.

© А.Н.Васильев, Н.Я.Губарь, А.В.Смирнов, Е.Д.Суглобова, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:542.67

А.Н. Васильев¹, Н.Я. Губарь², А.В. Смирнов^{2,3}, Е.Д. Суглобова³

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕДИЛЮЦИОННОЙ ОН-ЛАЙН ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.N. Vasiliev, N.Ya. Gubar, A.V. Smirnov, E.D. Suglobova

THE EXPERIENCE OF USE OF PREDILUTIONARY ON-LINE HEMODIAFILTRATION IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: на основании изучения динамики клинико-лабораторных показателей дать комплексную оценку эффективности применения предилуционной гемодиализации при ТПН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Общее количество обследованных пациентов составило 86 человек. При рандомизации выборки, были выделены 46 пациентов, которые были разделены на две группы: основной группе (25 пациентов) вместо процедуры гемодиализа проводилась предилуционная он-лайн гемодиализация в среднем 12,5 часов в неделю. Контрольная группа (21 пациент) получала хронический гемодиализ той же продолжительности. Наблюдение за пациентами основной (ГДФ) и контрольной группы (ГД) проводилось в течение 1,5 мес. – 6 недель – 20 сеансов ЗПТ. Наиболее частой причиной развития терминальной ХПН, у больных основной группы был хронический гломерулонефрит (74%), хронический пиелонефрит (4%), поликистоз почек (8%), сахарный диабет (4%), системный васкулит (8%); у пациентов контрольной группы – хронический гломерулонефрит (71%), хронический пиелонефрит (14%), поликистоз почек (10%), сахарный диабет (6%). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано положительное воздействие предилуционной он-лайн гемодиализации на показатели гемодинамической стабильности и дозы диализа ($p<0,001$), фиксировался рост ЛПВП ($p<0,004$), выявлено снижения уровня общего гомоцистеина ($p<0,001$) и С-реактивного белка ($p<0,002$). Отмечалось достоверное снижение додиализного уровня фосфата ($p<0,015$), и паратиреоидного гормона ($p<0,003$), а также значимый рост показателей красной крови. Выявлено снижение уровня общего белка и альбумина плазмы у пациентов, получавших терапию ГДФ ($p<0,005$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение предилуционной он-лайн гемодиализации в течение 1,5 месяцев оказывает комплексное положительное влияние на большинство показателей обмена веществ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: Гемодиализация, гемодиализ, конвекция, терминальная почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation: on the basis of the investigation of the dynamics of clinical and laboratory data to give a complex evaluation of the effectiveness of predilutionary hemofiltration in ESRD. **PATIENTS AND METHODS.** The total number of investigated patients was 86. After randomization, 46 patients were picked, and divided into two groups: main group (25 patients) instead of hemodialysis procedure had an predilutionary on-line hemofiltration of the mean of 12,5 hours per week. The control group (21 patient) had chronic hemodialysis of the same duration. The observation on the main (HDF) and control (CG) groups was made during 1,5 month – 6 weeks – 20 sessions of RRT. The most often cause for the development of the terminal stage of HRF, in the main group patients with was chronic glomerulonephritis (74%), chronic pielonephritis (4%), renal polycystosis (8%), diabetes (4%), system vasculitis (8%); in the control group patients – glomerulonephritis (71%), chronic pielonephritis (14%), renal polycystosis (10%), diabetes (6%). **RESULTS.** The positive effect of predilutionary on-line hemofiltration on the data that characterizes the hemodynamic stability and dialysis doze ($p<0,001$), the increase of LPLD was noted ($p<0,004$), also was noted the decrease in the level of total homocystein ($p<0,001$) and C-reactive protein ($p<0,002$). The reliable decrease in the dilatational level of phosphate ($p<0,0015$) and parathyroid hormone ($p<0,003$) was noted, and also a valuable increase in the red blood values. A decrease of the total protein level and plasma albumin in patients receiving HDF therapy was observed. **CONCLUSION.** The use of predilutionary on-line hemofiltration during the 1,5 month has a complex positive effect on the majority of the values of the substance exchange in the patients with terminal renal failure.

Key words: hemofiltration, hemodialysis, convection, end stage renal disease.

ВВЕДЕНИЕ

В середине прошлого столетия внедрение гемодиализа в повседневную практику позволило

продлить жизнь ранее обреченным больным. Однако, данный метод заместительной почечной терапии (ЗПТ), моделируя экскреторную функцию почек в основном с помощью физико-химического процесса диффузии, не мог полностью решить про-

Губарь Н.Я. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17. Тел.: (812)234-57-36 E-mail:ngubar@gmail.com

блем коррекции обмена веществ при терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1]. Постепенно, с увеличением продолжительности жизни пациентов на гемодиализе (ГД), вследствие прогрессирования метаболических нарушений, на первый план выдвинулись клинические проблемы, обусловленные расстройствами углеводного, липидного, белкового, кальций-фосфорного обменов [2,3]. Так, например, прогрессирование уремической дислипопроотеидемии привело к ускоренному атерогенезу у больных, получающих лечение гемодиализом и к возрастанию сердечно-сосудистой смертности [4,5,6]. В результате доля сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре летальности на диализе в настоящее время составляет от 40% до 50% [7,8], а риск смерти от ИБС у данной категории больных примерно в 20 раз выше, чем в общей популяции населения [9,10]. Весомую роль в клинической картине у данного контингента пациентов стали играть нарушения кальций-фосфорного обмена [11], клинически проявляющиеся симптомами тяжелого вторичного гиперпаратиреоза [12]. Существенное значение в динамике показателей смертности и выживаемости, у пациентов на хроническом гемодиализе имеют также нарушения белкового обмена [13], тяжелые проявления диализного амилоидоза [14], анемии [15].

Появление большинства из этих проблем было обусловлено не только потерей вклада инкреторной функции почек в регуляцию гомеостаза, но и также связано с недостаточным очищением крови от токсических веществ [16]. Диффузия – перенос веществ по градиенту концентрации через полупроницаемую мембрану, который происходит на гемодиализе (ГД), не позволяет элиминировать достаточный спектр средномолекулярных веществ [17]. В связи с этим в середине 70-х годов была предложена и внедрена методика [18], основанная на конвекционном массопереносе через высокопроницаемую мембрану больших объемов ультрафильтрации и растворенных в нем средне- и низкомолекулярных веществ (процесс конвекции). Первоначально широкому внедрению в повседневную практику гемофильтрации (ГФ) помешали серьезные технические сложности и высокая себестоимость процедуры, обусловленная необходимостью использования больших объемов (до 40–45 литров) стерильного, апиrogenного замещающего раствора «в мешках» на каждую процедуру [19]. В середине 90-х годов была предложена модификация – гемодиофильтрация (ГДФ) он-лайн, которая позволила изготавливать замещающий раствор (субститут) из диализирующего в ходе самой процедуры ЗПТ [20]. Большие объемы обмена субститута в

результате процессов конвекции позволяют добиться высокой эффективности в элиминации средномолекулярных токсинов.

До настоящего времени в отечественной литературе опубликовано недостаточно работ, позволяющих сделать окончательные выводы об эффективности данной методики в сравнении со стандартным гемодиализом. Кроме того, не производилась оценка данного метода в формате кратковременного реабилитационного воздействия на больного, находящегося на хроническом ГД, с комплексной оценкой показателей качества жизни.

Таким образом, для более широкого применения различных модификаций ГДФ в клинике необходима разработка научно-обоснованных показаний к его использованию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Общее количество обследованных в ходе нашей работы пациентов составило 86 человек. В дальнейшем, при рандомизации выборки, было выделено 46 пациентов, которые были разделены на две группы: основной группе (25 пациентов) вместо процедуры гемодиализа проводилась преддилюционная он-лайн гемодиофильтрация в среднем 12,5 часов в неделю. Контрольная группа (21 пациент) получала хронический гемодиализ той же продолжительности. Как гемодиализ, так и гемодиофильтрация выполнялись в бикарбонатном режиме.

Наблюдение за пациентами основной (ГДФ) и контрольной группы (ГД) проводилось в течение 1,5 мес. – 6 недель – 20 сеансов ЗПТ. Наиболее частой причиной развития терминальной ХПН, у больных основной группы был хронический гломерулонефрит (74%), хронический пиелонефрит (4%), поликистоз почек (8%), сахарный диабет (4%), системный васкулит (8%); у пациентов контрольной группы – хронический гломерулонефрит (71%), хронический пиелонефрит (14%), поликистоз почек (10%), сахарный диабет (6%). Обе группы были схожи по основным характеристикам: пол, возраст, длительность заместительной почечной терапии, междиализные прибавки массы, длительность сеанса диализа, КТ\V, URR, гемоглобин, уровень артериального давления.

Преддилюционная он-лайн гемодиофильтрация выполнялась на аппаратах Bellco Formula 2000 (Bellco S.p.a. (Италия)) с использованием дополнительного блока для одновременного производства замещающего раствора, двух специальных фильтров: по воде – Milipure, по диализирующему раствору – Forclean (Bellco S.p.a. (Италия)) и третьего фильтра для дополнительной очистки заме-

щающего раствора, входящего в состав диализатора PHF 0719 (Bellco S.p.a. (Италия)).

Для ГДФ применялись высокопроницаемые полиэфирсульфоновые гемодиалиты PHF 0719 площадью от 1,9 м² с показателями клиренса по основным веществам (скорость потока крови 300 мл/мин, диализирующего раствора 500 мл/мин, замещающего раствора – 100 мл/мин): мочевины – 244 мл/мин, креатинин – 241 мл/мин, фосфат – 220 мл/мин, Витамин В₁₂ – 185 мл/мин.

ГДФ проходила в режиме преддилюции со скоростью подачи замещающего раствора 120 мл/мин, в зависимости от скорости кровотока (в среднем скорость замещения составляла 1/2 – 1/3 от кровотока). За одну процедуру объем инфузии субстрата составлял 32±3,4л.

Пациентам основной группы, получавшим заместительную почечную терапию гемодиалитацией, было выполнено суточное кардиомониторирование на аппарате «Кардиотехника 4000+АД» (Институт кардиологической техники, ЗАО «Инкарт»). Суточное кардиомониторирование осуществлялось в течение 24 часов, исключая время, в течение которого проводился сеанс ГДФ. В основной группе исследование проводилось перед началом и по окончании 6-недельного периода наблюдения.

В начале и по окончании наблюдения пациентам выполнялись стандартные биохимические обследования крови до и после процедур, данные о результатах которых заносились в исследовательскую карту.

Определение липидного спектра (холестерин, α -холестерин, триглицериды) проводили энзиматическим колориметрическим методом. Кроме того, определялись ЛП(α) иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактива Randox на приборе ADVJA-1650 (Bayer, Германия), и АпоА₁ и АпоВ – методом кинетической иммунонефелометрии с использованием реактивов Beckman Coulter на приборе Array-360 (Beckman).

Определение общего гомоцистеина в плазме крови больных производили посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии по оригинальной методике, разработанной в лаборатории биохимии НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова [21].

В качестве интегрального показателя воспалительного стресса определяли С-реактивный белок количественным high-sensitivity иммунотурбодиметрическим методом с использованием гиперчувствительного реактива Roche Tina Quant (Швейцария) на приборе ADVJA-1650 (Bayer, Германия).

Помимо рутинного определения в плазме крови пациентов фосфат-иона, ионизированного каль-

ция и общего кальция, проводили определение паратиреоидного гормона с помощью интактного иммунохимического анализа с использованием электрохемилюминесценции с применением реактива »Roche Diagnostics» на анализаторе «Elecsys 1010» (Hoffmann-La Roche (Германия))

Помимо объективного обследования больных, включавшего в себя целый ряд биохимических и инструментальных показателей, исходя из поставленных целей, в настоящей работе проводили субъективную оценку качества жизни больных, получавших терапию гемодиалитацией. Все пациенты, получавшие заместительную почечную терапию гемодиалитацией, до начала наблюдения и по его окончании были опрошены при помощи опросника SF-36 [22].

Результаты обрабатывались с использованием программы Statistica 6.0 и представлены в виде $X \pm SD$. Оценка достоверности различий средних величин и относительных показателей проводилась с использованием t-критерия (критерия Стьюдента). Применялись ранговые корреляции Спирмена, критерии Вилкоксона, Манна-Уитни. Критический уровень достоверности принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе нашей работы, у пациентов ГДФ и ГД проводился динамический контроль за показателями степени очистки в ходе сеанса заместительной почечной терапии. Для этого использовались стандартные показатели КТ/V и URR%. Несмотря на то, что используемый нами метод – преддилюционная он лайн ГДФ – подразумевает под собой введение замещающего раствора непосредственно в кровь больного перед диализатором и тем самым снижает должный градиент концентрации, большие объемы ультрафильтрации, достигавшие 40 л за один сеанс, позволили достичь значимых изменений указанных выше показателей: URR 62.5±9.15; 71.1±8.53; $p=0.001$. КТ/V 1.29±0.34; 1.67±0.45; $p=0.002$.

Пациентам из основной группы проводилось суточное мониторирование АД в междиализный период в начале и по окончании шестинедельного периода наблюдения. В ходе сравнения пациентов основной группы (ГДФ) по уровню ночного снижения диастолического давления в начале и по окончании периода наблюдения было выявлено увеличение группы дипперов с 22% до 55%, как за счет снижения количества пациентов в группе нондипперов (с 62% до 38%), так и за счет уменьшения численности найтпикеров (с 16% до 5%).

В целом это отразилось на показателях степени ночного снижения систолического и диастоли-

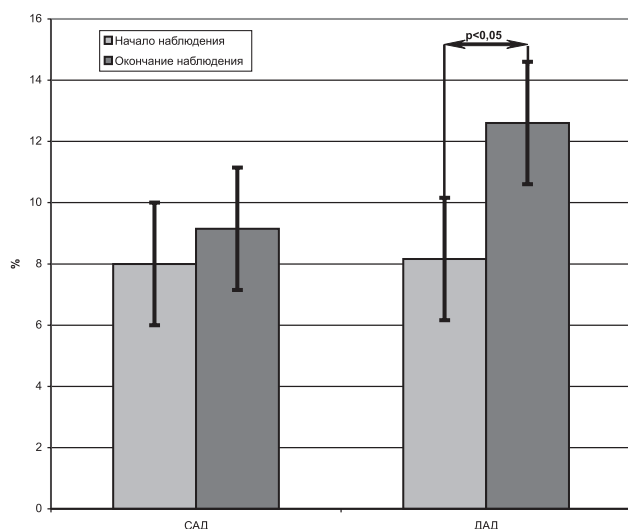


Рис. 1. Степень ночного снижения систолического и диастолического артериального давления при ведении больных на ГДФ в начале и в конце периода наблюдения.

Таблица 1
Эффективность воздействия ГДФ на уровень АпоА1

	Среднее значение		Z-критерий	p
	Пациенты на ГДФ	Пациенты на ГД		
АпоА1	0,06	0,01	-2,31	0,02

Таблица 2
Распределение пациентов основной группы (ГДФ) по уровню общего гомоцистеина в начале наблюдения и на момент окончания наблюдения (n=25)

	Начало наблюдения	Окончания наблюдения
Норма (до 15 мкмоль/л)	-	7%
Пограничная ($12 \leq \text{Гци} < 15$ мкмоль/л)	7%	7%
Умеренная ($15 \leq \text{Гци} < 30$ мкмоль/л)	35%	64%
Промежуточная ($30 \leq \text{Гци} < 100$ мкмоль/л)	58%	14%
Тяжелая ($\text{Гци} > 100$ мкмоль/л)	-	-

Таблица 3
Динамика концентрации общего гомоцистеина в плазме крови у пациентов ГДФ (n=25)

Показатель	Содержание, ммоль/л $\bar{X} \pm \text{SD}$	p(t-тест)
Гци (до)	$30,95 \pm 13,4$	0,01
Гци (после)	$25,19 \pm 11,15$	

ческого артериального давления следующим образом (рис. 1).

Оценка нарушений липидного обмена включала в себя развернутый анализ липидного спектра крови с определением АпоА1, АпоВ и ЛП(а). После окончания наблюдения статистически значимые изменения были отмечены в показателях $\pm$ -холестерина ($p < 0.05$) и, соответственно, коэффициента

атерогенности ($p < 0.05$). При оценке эффективности воздействия типа ЗПТ методом непараметрического статистического анализа выявлено достоверное влияние ГДФ на уровень АпоА1 по сравнению с ГД (табл. 1).

Изучение концентрации гомоцистеина у пациентов, получавших терапию ГДФ, выявило следующие изменения (табл. 2).

В ходе нашего наблюдения за больными было выявлено достоверное снижение уровня общего гомоцистеина в группе больных, получавших терапию ГДФ (табл. 3).

В нашем наблюдении в группе больных, получавших терапию ГДФ, исходный уровень альбумина был достоверно выше ($35,49 \pm 4,6$; $32,33 \pm 2,4$; $p < 0,05$) по отношению к контрольной группе. После шести недель наблюдения достоверных различий в двух группах не выявлялось ($34,24 \pm 6,2$; $33,57 \pm 3,7$; $p > 0,05$), что было обусловлено умеренным увеличением уровня альбумина крови (с $32,33 \pm 2,4$ до $33,57 \pm 3,7$; $p > 0,05$) в группе больных, получавших лечение гемодиализом, и со снижением концентрации альбумина в крови в группе пациентов, лечившихся ГДФ ($35,49 \pm 4,6$; $34,24 \pm 6,2$; $p > 0,05$). Показатели уровня общего белка значимых отличий на момент начала периода наблюдений не имели: $64,96 \pm 5,02$ для пациентов, получавших терапию ГДФ против $65,38 \pm 4,44$ для контрольной группы больных. За время наблюдения весь контингент пациентов в основной и контрольной группах получал стандартную нутритивную поддержку «Нутрикомб» (B. Braun, Германия). По истечении периода наблюдения достоверные отличия фиксировались как в основной группе до и после проведения курса ГДФ терапии ($64,96 \pm 5,02$; $62,56 \pm 4,61$; $p < 0,05$), так и в сравнении с контрольной группой ($62,56 \pm 4,61$; $66,38 \pm 4,7$; $p < 0,05$).

У всех пациентов определяли сывороточную концентрацию фосфат-иона перед подключением к аппарату искусственная почка и по окончании процедур ГД и ГДФ. При оценке динамики элиминации фосфат-иона в начале наблюдения и в конце проводимого исследования – по истечении 6-недельного срока – значимых различий выявлено не было. Как ГДФ ($2,19 \pm 0,76$ против $1,16 \pm 0,34$ в начале наблюдения, $p < 0.00001$; $1,86 \pm 0,62$ против $0,94 \pm 0,24$ по окончании наблюдения; $p < 0.001$), так и ГД ($0,94 \pm 0,24$ против $1,86 \pm 0,53$ в начале наблюдения, $p < 0.0001$; $1,03 \pm 0,29$ против $0,99 \pm 0,29$ по окончании наблюдения, $p < 0.001$) приводят к значительному снижению фосфат-иона в крови. Степень этой коррекции одинакова, однако по завершении курса терапии ГДФ было отмечено значимое снижение

Таблица 4

Додиализный уровень фосфат-иона в основной (ГДФ) группе пациентов в начале и по окончании наблюдения (t-тест для связанных выборок)

Показатель(ммоль/л)	Пациенты ГДФ (n=25) X±SD	p
Додиализный фосфат в начале наблюдения	2,19±0,76	0,015
Додиализный фосфат по окончании наблюдения	1,86±0,62	

Таблица 5

Содержание ПТГ в плазме крови пациентов ГДФ с вторичным гиперпаратиреозом в начале и по окончании периода наблюдения

Показатель	Пациенты ГДФ (n=10) X±SD	p
ПТГ в начале наблюдения	229.48±72.96	0,038
ПТГ по окончании наблюдения	202.07±85.00	

вышенным уровнем паратиреоидного гормона, была выделена отдельная подгруппа (n=10) с выраженными клинико-лабораторными проявлениями вторичного гиперпаратиреоза. Получены достоверные различия уровня ПТГ (табл. 5).

В качестве интегрального параметра, характеризующего состояние микровоспаления (inflammation) у пациентов, мы выбрали С-реактивный белок, в настоящее время считающийся наиболее адекватным показателем воспаления. Результаты определения СРБ в сыворотке крови больных high-sensitivity иммунотурбидиметрическим методом представлены в табл. 6.

Как следует из табл. 6, после окончания курса ГДФ было достигнуто достоверное снижение сывороточной концентрации СРБ.

В ходе нашей работы проводился динамический контроль показателей красной крови. На начальном этапе наблюдения за больными основной

Таблица 6

Содержание СРБ в сыворотке крови пациентов, получавших терапию ГД и ГДФ

Показатель	Пациенты ГДФ (n=25) X±SD	Пациенты ГД (n=21) X±SD	p (t-критерий)
СРБ до начала наблюдений	5.34 ±7.30	7.2 ±8.86	0.36
СРБ после окончания наблюдений	2.77 ±3.51	7.87 ±8.30	0.00011

и контрольной групп достоверных различий по показателям уровня гемоглобина и гематокрита выявлено не было. По истечении 6-недельного срока средние значения концентрации гемоглобина и гематокрита оказались достоверно выше у больных основной группы по сравнению с больными, получавшими терапию ГД. (табл. 7).

Таблица 7

Содержание гемоглобина крови и гематокрит пациентов ГДФ и ГД на момент окончания наблюдения

	Пациенты ГДФ (n=25) X±SD	Пациенты ГД (n=21) X±SD	p (t-критерий)
Гемоглобин	96,7±14,5	84,0±17,7	0,010
Гематокрит	30,5±4,7	26,2±4,4	0,003

Исходя из целей нашей работы, всем пациентам проводилось тестирование по опроснику SF-36 в начале и по окончании периода наблюдения.

Использование непараметрического критерия Вилкоксона для парных сравнений выявило достоверность изменений за время проведения исследования по 5 показателям: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; общее состояние здоровья; жизненная активность; психическое здоровье (табл. 8).

Таблица 8

Показатели качества жизни в группе пациентов ГДФ

Показатель	Пациенты ГДФ (n=25) X±SD		Z	p
	Начало наблюдения	Окончание наблюдения		
Физическое функционирование	38,63±19.24	48,18±26.29	2,02	0,04
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	2,27±7.53	31,81±41.96	2,02	0,04
Интенсивность боли	38,36±25.16	42,09±14.03	0,94	0,34
Общее состояние здоровья	25,9±11.36	38,36±14.36	2,52	0,01
Жизненная активность	30,9±12.41	45,9±18.00	2,80	0,005
Социальное функционирование	43,8±14.84	51,1±21.25	1,82	0,07
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	33,3±44.72	51,5±43.11	1,82	0,06
Психическое здоровье	47,9±16.66	62,9±16.88	2,66	0,007

и ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; общее состояние здоровья; жизненная активность; психическое здоровье (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время адекватным диализным лечением можно называть такую терапию, которая ликвидирует

додиализной гиперфосфатемии (табл. 4).

Принимая во внимание, что в основной группе наибольший интерес представляли пациенты с по-

все признаки и симптомы уремии и полностью социально реабилитирует больного.

Среди распространенных методов измерения

дозы диализа наиболее точным является оценка эффективного клиренса мочевины за сеанс диализа, выраженного как фракция объема распределения мочевины у каждого пациента

В ходе нашей работы проводилась динамическая оценка обоих показателей дозы диализа: KT/V и URR . Достоверные различия между основной и контрольной группой были получены как при оценке суммационного эффекта, так и при однократных измерениях в начале и в конце проводимого исследования. Несмотря на падение градиента концентрации перед диализатором из-за вводимого в кровеносное русло субституата мы добились хороших показателей очистки, достоверно отличавшихся от таковых в контрольной группе, за счет значительных объемов массобмена, а также существенной площади самого гемодиализатора.

Одна из важнейших проблем гемодиализной терапии – коррекция артериального давления – затрагивает, по разным оценкам, от 55 до 95% диализной популяции в зависимости от целевого уровня АД и от особенностей ведения больных в разных диализных центрах [23,24]. При этом объемзависимый механизм развития повышенного артериального давления рассматривается как ведущий (до 50-75% больных)[25] в патогенезе артериальной гипертензии. В силу особенностей техники проведения ГДФ удаётся предупреждать интрадиализную гипотонию, повышая гемодинамическую стабильность при более высокой скорости ультрафильтрации [26]. Позитивный эффект ГДФ связан также с более выраженным периферическим вазомодулирующим эффектом, который определяется отрицательным тепловым балансом [27] и целым рядом иных факторов, в том числе интенсивным удалением вазодилатирующих медиаторов [28]. В нашем наблюдении отмечалась лучшая гемодинамическая коррекция показателей систолического и диастолического артериального давления в группе пациентов, получавших предилуционную on-line гемодиализацию. Были зафиксированы как стабилизация уровня артериального давления в междиализный период, так и отсутствие интрадиализных гипотоний на протяжении всего периода наблюдения.

Следует отметить, что по результатам анализа показателей степени ночного снижения артериального давления [29] в основной группе пациентов первоначально большинство больных относились к нон-дипперам. По окончании периода наблюдения в ходе повторного мониторингирования артериального давления выявлены достоверные различия степени ночного снижения диастолического давления. По данному показателю пациентов

можно было бы отнести к группе дипперов, однако отсутствие достоверных изменений по систолическому давлению не позволило это сделать в силу малой выборки.

На современном этапе с внедрением новых, более совершенных диализных технологий и методов медикаментозной коррекции, что привело к значительному увеличению продолжительности жизни больных на диализе, все более актуальным становится вопрос повышения качества жизни данной категории больных [30].

Полученные нами данные указывают на достоверные различия по 5 параметрам из 8 опросника SF-36, с их достоверным возрастанием у пациентов основной группы. Остальные три показателя – физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием и общее состояние здоровья, относятся к физическим компонентам здоровья и могут характеризовать общую физическую активность больного. Подобные изменения характеризуют гемодиализацию как более физиологичный метод заместительной почечной терапии. Это подтверждается достоверным возрастанием показателей из группы психологических компонентов здоровья – жизненной активности и психического здоровья.

Комплексный подход к оценке воздействия гемодиализации требовал детального наблюдения за динамическими изменениями показателей липидного спектра.

Полученные в ходе нашего наблюдения данные указывают на возрастание уровня ЛПВП. Основная функция ЛПВП – обратный транспорт ХС из периферических тканей в печень для дальнейшего катаболизма, что напрямую связывает этот показатель с коэффициентом атерогенности [31]. При оценке эффективности воздействия ГДФ на показатели липидного спектра было выявлено достоверное изменение апопротеина A1 структурного белка ЛПВП в сторону его возрастания. До конца механизм этих изменений не вполне ясен. Однако следует учитывать общее положительное влияние самой ГДФ на функционирование печени, за счет элиминации более широкого спектра токсических веществ, и снижением общей интоксикационной нагрузки.

Одновременно с этим проводилось определение фактора риска атерогенеза – гомоцистеина.

Полученные результаты указывали на достоверное снижение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови больных основной группы, по сравнению с контрольной. Мы не исключаем, что применение предилуционного варианта гемодиализации с введением больших объемов заме-

щающего раствора в кровеносное русло пациента до диализатора могло привести к диссоциации цистеиновой связи между димером гомоцистина и белком-переносчиком и последующей элиминацией свободного гомоцистеина через высокопроницаемую мембрану. Кроме того, была выявлена прямая корреляционная зависимость между плазменным уровнем альбумина и концентрацией общего гомоцистеина. У пациентов, получавших терапию ГДФ, было зафиксировано снижение уровня альбумина плазмы, что могло отразиться на концентрации общего Гци.

Хорошо известно, что развитие нутритивных нарушений характерно для больных ХБП. Высокий риск возникновения белково-энергетической недостаточности у данного контингента связан с целым рядом причин.

Данные нашего исследования совпадают с результатами ведущих мировых исследований [32, 33]. За 1,5 месяца наблюдений – мы отмечали общее снижение концентрации альбумина в основной группе. Несмотря на то, что исходно больные, получавшие терапию on-line ГДФ, отбирались с заведомо более высоким уровнем альбумина, достоверно отличавшимся от показателей контрольной группы больных, по окончании наблюдения различий между этими двумя группами не выявлялось. Эти изменения были сформированы за счет снижения плазменной концентрации альбумина в основной группе. Одновременно с этим, отмечалось и снижение уровня общего белка с итоговыми достоверными различиями за счет снижения этого показателя в основной группе. В ходе корреляционного анализа была выявлена прямая зависимость между площадью использующейся мембраны и потерями альбумина. Таким образом, можно утверждать, что использование высокопроницаемых гемофильтров на первых этапах назначения ЗПТ on-line ГДФ оказывает влияние на плазменную концентрацию альбумина и общего белка. Поскольку молекулярная масса альбумина составляет 66000 Да сложно полагать, что молекула подобного размера способна проникнуть через высокопроницаемую мембрану. Однако при возможных конформационных изменениях белковой молекулы в условиях субуремии – нельзя исключать возможности возникновения ситуаций, при которых будет обеспечиваться ее элиминация через гемодиализный фильтр.

В ходе стандартной процедуры гемодиализа попадание микробных или вирусных тел в организм пациента практически невозможно; применение гемодиализа не исключает возможность диффузирования олигопептидов и бактериальных

эндотоксинов в кровь за счет механизмов обратной диффузии и фильтрации, что приводит к активации моноцитов, нейтрофилов и факторов комплемента. В результате этого в организме пациента формируется состояние, обозначаемое в современной нефрологической литературе термином хронический воспалительный стресс [34]. На настоящем этапе развития клинико-лабораторной диагностики общепризнано, что именно С-реактивный белок является основным маркером микровоспаления [35].

В нашей работе определение С-реактивного белка проводилось высокочувствительным количественным иммуноферментным методом. Достоверные изменения показаны для уровня СРБ в группе больных, получавших терапию ГДФ ($p=0,02$). Исходя из его физико-химических свойств, можно предполагать, что часть молекулярного пула, циркулирующего в плазме крови больного, может быть элиминирована через высокопроницаемую мембрану. Кроме того, экспрессию синтеза СРБ в печени стимулирует ИЛ-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α , опосредованно участвуют в регуляции синтеза этого белка. Молекулярная масса этих пептидов значительно ниже массы СРБ и находится на пограничном уровне между средне- и высокомолекулярными веществами (24-17 кДа). Удаление этих предикторов микровоспалительного стресса более существенно при применении конвекционных методик.

В настоящее время причины анемии при ХПН изучены достаточно полно. Показано, что ведущим звеном в патогенезе является относительный дефицит ЭПО [36,37]; существенный вклад вносят уремические ингибиторы эритропоэза [38,39,40]. Кроме этих двух основных факторов подавления эритропоэза значимы и другие: дефицит железа [15, 41], медиаторы микровоспаления [42], гиперпаратиреоз [43].

В ходе нашего наблюдения за показателями гемограммы, были выявлены достоверные различия уровня гемоглобина и гематокрита на момент окончания периода наблюдения за счет возрастания этих величин в основной группе. При этом дополнительной терапии, направленной на стимуляцию эритропоэза, больные не получали, а, следовательно, подобную динамику, в первую очередь, можно связать со снижением общетоксической супрессии на красный кроветворный росток. Следует отметить, что гемоконцентрация как причина возрастания уровня гемоглобина и гематокрита была исключена, поскольку одновременно осуществлялся контроль за уровнем междиализных прибавок массы тела пациентов.

Вторичный гиперпаратиреоз является одной из серьезных причин заболеваемости и смертности больных на диализе. Известно, что гиперпаратиреоз представляет собой типичное осложнение диализа, в основе которого лежит задержка фосфатов, гипокальциемия и дефицит активных метаболитов витамина D [44]. Пациент, получающий диализную терапию, обычно имеет положительный баланс фосфора в организме. Именно поэтому гиперфосфатемия и ее последствия в виде вторичного гиперпаратиреоза и кальцифилаксии представляют собой частое осложнение длительной заместительной терапии. В связи с этим особое значение приобретают новые методы, в частности ГДФ on line, позволяющие увеличить пул фосфора, удаляемый на процедуре.

Полученные в ходе нашего исследования данные указывают на схожие скорости элиминации фосфата за время процедур ГД и ГДФ в начале и по окончании периода наблюдения. Это объясняется молекулярной массой фосфат-иона – его способностью к элиминации через полупроницаемую мембрану на диализе. Однако в ходе сравнения додиализного уровня фосфат-иона в начале и по окончании периода наблюдения были выявлены достоверные различия показателей за счет снижения плазменного уровня фосфат-иона в основной группе больных. Кроме того, выделение подгруппы с повышенным уровнем ПТГ среди пациентов, получавших терапию ГДФ, выявило достоверное снижение его плазменной концентрации. Это может свидетельствовать о том, что несмотря на избыточную продукцию, элиминация среднемолекулярного паратиреоидного гормона преобладает при применении преддилюционной он-лайн гемодиализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение преддилюционной он-лайн гемодиализации в течение 1.5 месяцев оказывает общее положительное влияние в виде улучшения показателей качества жизни, стабилизации гемодинамики, улучшения показателей красной крови и кальций-фосфорного обмена, что позволяет применять данный метод в качестве реабилитационной процедуры у больных с ТПН, получающих регулярные сеансы гемодиализа. Вместе с тем, при длительном применении ГДФ необходим дополнительный контроль за показателями нутритивного статуса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J*

Kidney Dis 1990; 15 (5): 458-482

2. Phelan P, O'Kelly P, Walshe J et al. The importance of serum albumin and phosphorous as predictors of mortality in ESRD patients. *Ren Fail* 2008; 30 (4): 423-429

3. Cruz D, de Cal M, Ronco C. Oxidative stress and anemia in chronic hemodialysis: the promise of bioactive membranes. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 89-98

4. Ostermann M. Cardiac arrests in hemodialysis patients: An ongoing challenge. *Kidney Int* 2008; 73 (4): 907-908

5. Barri Y. Hypertension and kidney disease: a deadly connection. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10 (1): 39-45

6. London G, Marchais S, Guerin A et al. Arterial hypertension, chronic renal insufficiency and dialysis. *Nephrol Ther* 2007; 3 [Suppl 3]: S156-161

7. Culleton BF, Wilson PW. Cardiovascular disease: risk factors, secular trends, and therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S5-S15

8. Kunz K, Petitjean P, Lisri M et al. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic HD patients: is homocysteine the missing link? *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14 (8): 1934-1942

9. Bostom A.G, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52 (1): 10-20

10. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: 72-77

11. Haas T, Hillton D, Dongard G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1991; 6 [Suppl 2]: 108-113

12. McCarley PB, Arjomand M. Mineral and bone disorders in patients on dialysis: physiology and clinical consequences. *Nephrol Nurs J* 2008; 35 (1): 59-64

13. Akgul A, Bilgic A, Sezer S et al. Low total plasma homocysteine level in relation to malnutrition, inflammation, and outcome in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008; 18 (4): 338-346

14. Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 1975; 51 (597): 450-452

15. Eckard KU. Anaemia correction – does the mode of dialysis matter. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15(9): 1278-1280

16. Chanard J, Brunois IP, Melin JP et al. Long-term result of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs* 1982; 6 (3): 261-266

17. Leypoldt JK, Schmidt B, Gurland HJ. Net ultrafiltration may not eliminate backfiltration during hemodialysis with highly permeable membranes. *Artif Organs* 1991; 15 (3): 164-170

18. Henderson LW. The beginning of Hemofiltration. *Contribution to Nephrology* 1982; 32: 1-20

19. Lysaght MJ. The History of Hemofiltration. *Hemofiltration*. Springer-Verlag, 1986; 1-17

20. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H et al. On-line hemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 60-67

21. Жлоба АА, Блашко ЭЛ. Определение общего гомоцистеина в плазме крови методом обращеннофазной жидкостной хроматографии с использованием колонок C₈ и C₁₈. *Уч записки СПбГМУ им акад И.П. Павлова* 2004; 11 (2): 20-25

22. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. *SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide*. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, 1993; 19-22

23. Rahman M, Fu P, Sehgal AR et al. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (2): 257-265

24. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ et al. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001; 21 (4): 280-288

25. Смирнов АВ, Рыков ВГ, Суглобова ЕД. Артериальная гипертензия, как фактор риска повышенной летальности у больных, получающих лечение методом хронического ге-

модификации, и подходы к ее коррекции. *Нефрология* 2003; 7 (3): 7-13

26. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F et al. EBP guideline on hemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 2]: ii22-44

27. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B et al. Reduction of hypotensive side effects during online-hemodiafiltration and low temperature hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (6): 1616-1622

28. Santoro A, Mancini E, Canova C et al. Thermal balance in convective therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: vii41-vii45

29. Butkevich A, Phillips RA, Sheinart KF et al. The effects of various definitions of dipping and daytime and night-time on characterization of 24h profiles of blood pressure. *Blood Press. Monit* 2000; 5:19-22

30. Ahlman J. *Quality of life of the dialysis patient in Replacement of renal function by dialysis*. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, eds. Kluwer, Dordrecht/Boston/London, 1996: 460-477

31. Щербак ИГ. *Биологическая химия*. Изд-во СПбГМУ, СПб, 2005: 350-369

32. Basile C. The effect of convection on the nutritional status of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: vii46-vii49

33. Desmeules S, Levesque R, Jaussent I et al. Creatinine index and lean body mass are excellent predictors of long-term survival in hemodiafiltration patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1182-1189

34. Kaysen GA. Role of inflammation and its treatment in ESRD patients. *Blood Purif* 2002; 20 (1): 70-80

35. Назаров ПГ. *Реактанты острой фазы воспаления*. Наука, СПб., 2001; 125-133

36. Cotter D, Zhang Y, Thamer M et al. The effect of epoetin dose on hematocrit. *Kidney Int* 2008; 73 (3): 347-53

37. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 4]: iv2-iv9

38. Ермоленко ВМ, Иващенко МА. *Уремия и эритропоэтин*. Медицина, М., 1999; 86-89

39. Константинов ЮВ, Гуревич КЯ, Абдурахимов СМ. *Оценка адекватности хронического диализа*. Санкт-Петербург, 1999. 1-29

40. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L et al. Clinical relevance of cytokines production in hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S104-111

41. Lin CL, Huang CC, Yu CC et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002; 20 (4): 349-356

42. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-1555

43. Meytes D, Bodin E, Ma A et al. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981; 67: 1263-1269

44. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium-phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (4): 607-617

Поступила в редакцию 24.06.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© А.М.Воронцов, Е.Д.Суглобова, А.П.Пацовский, М.Н.Никанорова, М.С.Храброва, О.В.Анисимова, Ю.М.Степаненко, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:541.8]:542.943.5

*А.М. Воронцов¹, Е.Д. Суглобова², А.П. Пацовский¹, М.Н. Никанорова¹,
М.С. Храброва², О.В. Анисимова¹, Ю.М. Степаненко¹*

ИССЛЕДОВАНИЕ КИНЕТИКИ ОЗОНОЛИЗА РАСТВОРЕННЫХ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ОТРАБОТАННОМ ДИАЛИЗИРУЮЩЕМ РАСТВОРЕ

*A.M. Vorontsov, E.D. Suglobova, A.P. Patsovsky, M.N. Nicanorova,
M.S. Khrabrova, O.V. Anisimova, U.M. Stepanenco*

THE INVESTIGATION OF OZONOLYSIS OF SOLUTED ORGANIC SUBSTANCES IN WORKED OUT DIALYSIS SOLUTION

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности Российской Академии наук, ² Научно-исследовательский институт Нефрологии Санкт-Петербургского Государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Разработка метода оценки эффективности гемодиализа без определения концентрации азотсодержащих метаболитов в крови пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 16 пациентов, получавших стандартный бикарбонатный диализ на аппаратах Bellco Formula 2000, Hospal Integra, Fresenius 4008 В в течение 3,5 – 4,5 часов. Фиксировались такие показатели, как артериальное давление, вес, коэффициент ультрафильтрации, концентрация креатинина, мочевины, калия, кальция, натрия и фосфата крови, степень снижения мочевины, эффективность гемодиализа, которую оценивали по величине Kt/V. Методом озонохемилюминесценции на приборе OSM-2 определяли содержание органических веществ в пробах отработанного диализирующего раствора в ходе сессии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Получены кривые озонлиза для всех проб отработанного диализата. Рассчитаны коэффициенты корреляции интенсивности озонохемилюминесценции отработанного диализата и биохимических показателей крови пациентов. Показано, что ранговая корреляция Спирмена между отношениями интенсивностей хемилюминесценции мочевины и креатинина достоверна и достаточно сильна, коэффициент Пирсона также является достаточно значимым, ранговая корреляция Кендалла также достоверна. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Использование в практике гемодиализа подобного метода потенциально возможно и позволило бы индивидуализировать процедуру.

Ключевые слова: озонохемилюминесценция, эффективность гемодиализа, отработанный диализирующий раствор.

ABSTRACT

THE AIM of the study: to develop a method of hemodialysis evaluation without determination of the concentration of nitrogen-including metabolites in blood samples of patients. **PATIENTS AND METHODS.** 16 patients, receiving a standard bicarbonate dialysis were evaluated on the Bellco Formula 2000, Hospital Integra, Fresenius 4008 apparatus during 3,5-4,5 hours. Such data as arterial pressure, weight, ultra filtration coefficient, creatinine, uremic acid, potassium, calcium, sodium and phosphate blood concentration, the degree of uremic acid decrease, efficiency of hemodialysis was recorded and evaluated on the Kt/V basis. By ozonchemoluminiscating method on the OSM-2 apparatus the amount of organic substances in the samples of worked out dialysis solution during the session was determined. **RESULTS.** The received curves of ozonolysis for all samples of used material were received. The coefficients of the correlation of the intensiveness of ozonocheluminiscation of the used dialysis material and biochemical blood values of the patients were counted up. It was shows that Spirman range correlation between the relationship of the intensity of chemoluminisation and uremic acid and creatinine is reliable rather strong, the Pirson coefficient is also rather valuable, the Rendell range correlation is also reliable. **CONCLUSION.** The use in hemodialysis practice of such method is potentially possible and individualize the procedure.

Key words: ozonocheluminiscation, effectiveness of hemodialysis, used dialysis solution.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск адекватных показателей эффективности гемодиализа и разработка методов его мониторинга – одно из важнейших направлений в области

развития заместительной терапии при терминальной почечной недостаточности.

Для определения дозы диализа в настоящее время чаще всего используется индекс Даугирдаса [1]. Оценка показателя Kt/V требует определения концентрации мочевины в крови пациента до и после сеанса гемодиализа, которое, хотя и являет-

Суглобова Е.Д. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, НИИ Нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, E-mail: ed.suglobova@mail.ru

ся рутинным [2,3], но остается достаточно трудоемким. При этом получаемые результаты далеко не всегда отражают истинное положение вещей, поскольку контроль процесса очищения организма от токсичных веществ в ходе сессии в настоящее время невозможен. Важным вопросом в этой сфере остается создание системы индивидуального мониторинга за эффективностью гемодиализа при каждой процедуре [4-6].

Целью настоящего исследования является разработка «бескровного» экспресс-метода оценки эффективности гемодиализа.

Для решения проблемы контроля процесса гемодиализа предложено использовать метод озонхемилюминесценции (ОХЛ), применяемый для исследований растворенного органического вещества природных вод [7-9].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования вошли 16 пациентов хронического гемодиализа, находящиеся на данном виде заместительной почечной терапии от 6 до 14 лет.

Гемодиализ проводили на аппаратах Bellco Formula 2000, Hospal Integra, Fresenius 4008 B.

Продолжительность сеанса составляла от 3,5 до 4,5 часов, скорость потока крови (230 – 270) мл/мин, скорость потока диализата 500 мл/мин.

Пробы отработанного диализата отбирали через 3, 10, 30, 60, 120, 180 минут от начала диализа и в конце процедуры.

У всех пациентов определяли вес, артериальное давление (систолическое, диастолическое, среднее), коэффициент ультрафильтрации, концентрацию креатинина, мочевины, калия, кальция, натрия и фосфата крови, а также степень снижения мочевины и эффективность гемодиализа, которую оценивали по величине Kt/V .

Отбор проб производился из сливного крана аппарата «искусственная почка» в течение 20 секунд. Объем пробы составлял 100 мл. Проба не разбавлялась, анализ пробы производился в течение (2-3) часов после отбора. Озонолиз отработанного диализата проводили на анализаторе «OSM-2». Статистическая обработка материала выполнялась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (SPSS v10.0.7 for Windows) и программы EXCEL.

Анализатор «OSM-2» – новая разработка НИ-ЦЭБ РАН. Он предназначен для непрерывного контроля содержания органических веществ в природных и сточных водах и представляет собой регистратор оптического излучения, возникающего в результате химических реакций озона с содержащимися в исследуемой пробе примесями органической природы. Поскольку интенсивность хими-

люминесценции при постоянстве смешиваемых потоков воды и озонсодержащей смеси пропорциональна концентрации озонируемого органического вещества, прибор позволяет производить количественную оценку общего содержания органических соединений в пробе в режим on-line.

На рис.1 представлена структурная схема системы регистрации озонхемилюминесцентных процессов в пробе воды, реализуемая в анализаторе «OSM-2».

Для проведения озонхемилюминесцентного анализа содержания органических веществ в водной среде выполняется следующая процедура [10]:

– из емкости 5 с помощью шлангового насоса 7 прокачивается дистиллированная вода

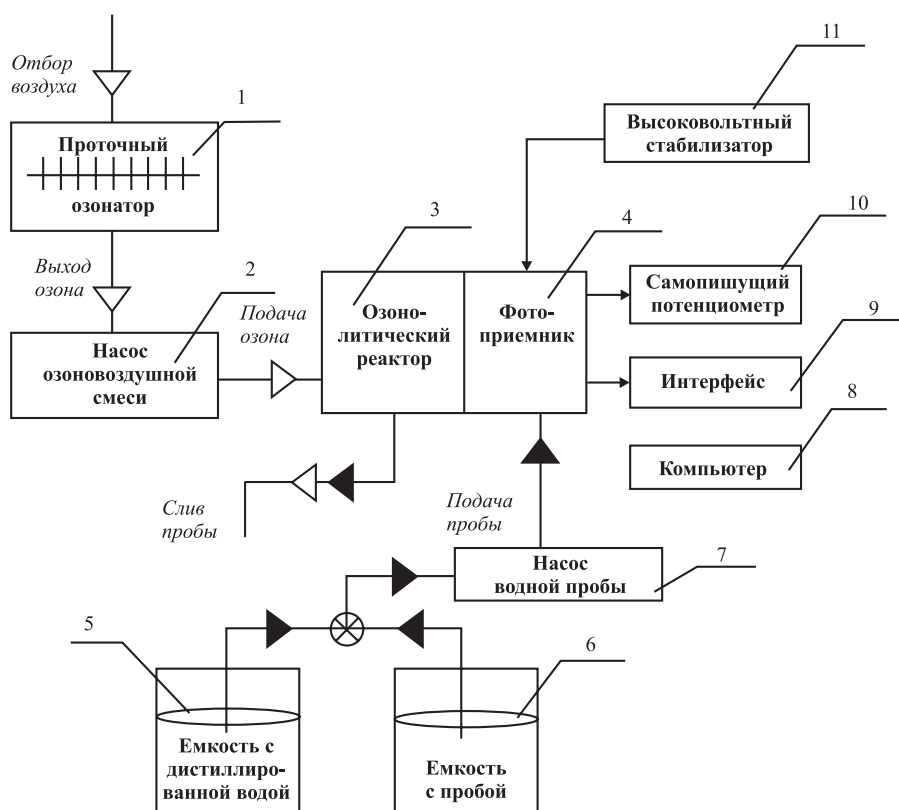


Рис.1. Структурная схема системы регистрации озонхемилюминесцентных процессов.

через проточную ячейку озонолитического реактора 3;

– в емкость 5 заливается проба (до 100 см³) и подается насосом 7 с объемной подачей 50 см³/мин в проточную ячейку озонолитического реактора 3. В эту же ячейку шланговым насосом 2 с объемной подачей 100 см³/мин подается озоноздушная смесь из проточного озонатора 1. При смешении потоков жидкой пробы с потоком озоноздушной смеси в ячейке 3 возникает хемилюминесценция, интенсивность которой измеряется фотоэлектронным умножителем. Пропорциональный интенсивности света электрический сигнал фотоприемника 4 зависит от содержания окисляемых озонем органических соединений в пробе воды и регистрируется через интерфейс 9 компьютером 8 или самопишущим потенциометром 10.

При измерении «в потоке» (on line) шланговый насос 7 подает пробу в ячейку 3 не из емкости 5, а из контролируемого объекта.

При исследовании проб отработанного диализирующего раствора мы работали в режиме дожигания «Burning down». Этот режим предназначен для получения информации о качестве воды в отдельных отобранных для анализа пробах. В режиме Burning down анализируется сигнал фототока при обработке озонем малого объема пробы, оказавшегося в камере смешения в результате останова насоса. В процессе окисления содержащихся в воде органических примесей (дожигания) сигнал фототока сначала резко, а затем медленнее падает. Прибор вычисляет и запоминает значение площади под кривой изменения фототока за то время, пока сигнал падает от 100 до 5 % от исходного значения. Площадь под этой кривой пропорциональна суммарному содержанию легкоокисляемых и трудноокисляемых компонентов в пробе, а форма кривой дает возможность оценить их относительное содержание. Собранные данные переносятся в компьютер.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведен озонохемилюминесцентный анализ отработанного диализата.

Получены кривые озонлиза, одна из которых приведена на рис. 2. В качестве аналитических параметров были использованы: интенсивность озонохемилюминесценции ($I_{\text{ОХЛ}}$), возникающая при обработке пробы озоноздушной смесью и общая площадь под кривой озонлиза, соответствующие интегральному показателю – суммарному содержанию растворенных органических веществ в пробе.

По полученным результатам значений макси-

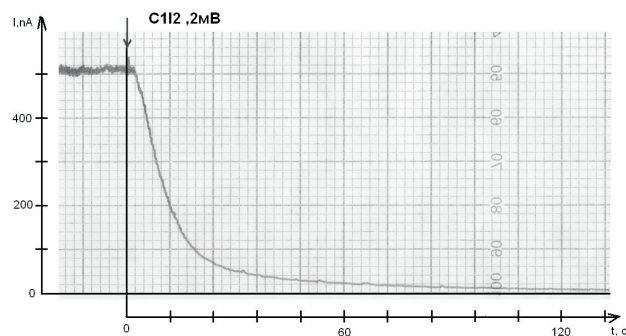


Рис. 2. Кривая озонлиза пробы отработанного диализирующего раствора.

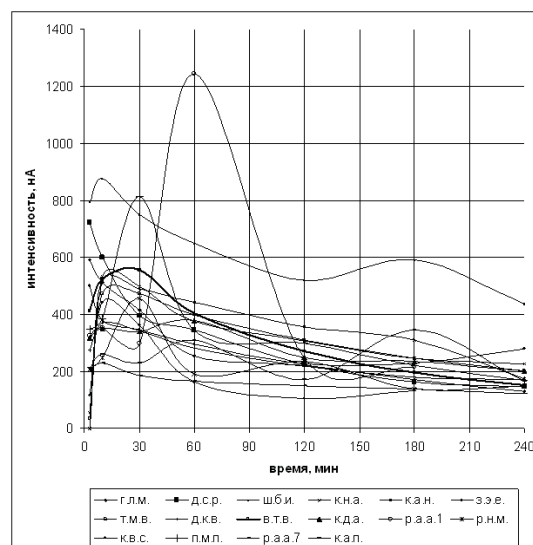


Рис. 3. Интенсивность озонохемилюминесценции в течение сеанса гемодиализа.

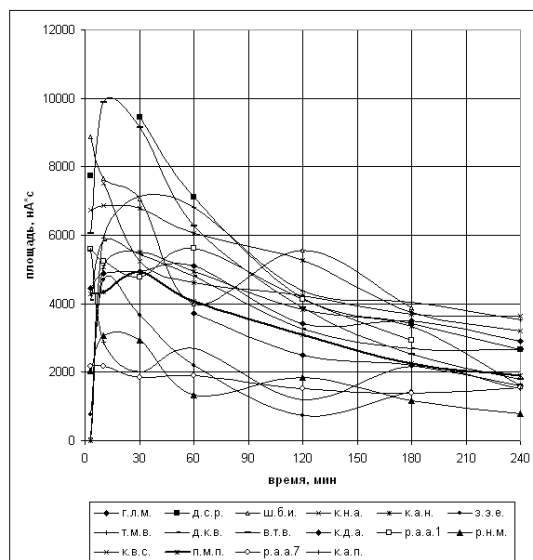


Рис. 4. Общее содержание органического вещества, определенное в пробе при помощи озонлиза в течение сеанса гемодиализа. Фамилия, имя и отчество пациента зашифрованы заглавными буквами.

имальной интенсивности ОХЛ и общей площади под кривыми озонлиза, построены графики зависимостей, представленные на рис. 3 и 4.

**Корреляционные взаимосвязи между интенсивностью
озонхемилуминесценции отработанного диализата
и биохимическими показателями крови пациентов гемодиализа**

Интенсивность ОХЛ	Отношение биохимических показателей	r Пирсон(p)	τ Кендалл(p)	rs Спирмен(p)
Макс.	Мочевина до	0,798	0,678	0,815
	Мочевина после	(0,005)	(0,001)	(0,000)
Конечная	Креатинин до	0,684	0,567	0,760
	Креатинин после	(0,007)	(0,005)	(0,002)

ОХЛ – озонхемилуминесценция.

Рассчитаны коэффициенты корреляции интенсивности озонхемилуминесценции отработанного диализата и биохимических показателей крови пациентов гемодиализа, которые представлены в таблице. Для линейной корреляции Пирсона был проведен анализ на нормальность распределения (нормальность установлена во всех случаях). Как видно из таблицы, коэффициент Пирсона является достаточно значимым. Ранговая корреляция Спирмена показала, что связь между отношениями интенсивностей хемилуминесценции мочевины и креатинина достоверна и достаточно сильна.

Ранговая корреляция Кендалла не так высока, как Пирсона и Спирмена, но также достоверна.

ОБСУЖДЕНИЕ

Впервые в процессе исследования выявлено, что метод озонлитического контроля растворенного органического вещества может быть использован не только для мониторинга окружающей среды, но и в медицинских целях, в частности, для экспресс-контроля эффективности гемодиализа.

Озонлитическая деструкция отработанных диализирующих растворов позволяет провести интегральное количественное определение органических компонентов, диффундирующих через диализную мембрану. Поскольку традиционно при оценке эффективности гемодиализа основным параметром является отношение концентраций мочевины в крови пациента до и после гемодиализа, которое входит также в формулу Даугирдаса, наибольший интерес вызвали именно взаимосвязи между интенсивностью хемилуминесценции и указанным концентрационным показателем. Высокие коэффициенты корреляции, представленные в таблице, подчеркивают возможность оценки эффективности гемодиализа по результатам анализа отработанного диализата без дополнительного забора крови у пациента. Следует отметить, что, кроме

отношения содержания мочевины, достоверность корреляционных взаимоотношений интенсивности хемилуминесценции обнаружена только для отношения содержания креатинина. В связи с этим особый интерес представляет селективное определе-

ние азот- и углеродсодержащих компонентов, дающих интенсивное свечение при озонлизе, однако для подобного аналитического эксперимента требуется дополнительное методическое обеспечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Потенциальное использование в практике гемодиализа несложных и недорогих аппаратов, подобных «OSM-2», позволит индивидуализировать процедуру и учесть влияние на эффективность заместительной терапии многочисленных составляющих: применяемой диеты, лекарственных препаратов, изменения состояния пациента вследствие обострения сопутствующих заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Даугирдас ДТ. *Руководство по диализу*. Триада, Тверь, 2003; 45-54
2. Тиц НУ. *Энциклопедия клинических лабораторных тестов*. Лабинформ, М., 1997; 277-279; 337-338
3. Карпищенко АИ. *Медицинские и лабораторные технологии. Справочник*. Интермедика, СПб., 1998, Том 1; 101-105
4. Ледебо И. *Ацетатный или бикарбонатный диализ*. Веселые картинки. М., 1999; 425
5. Стецюк ЕА. *Основы гемодиализа*. Гэотар-Мед, М., 2001; 320
6. Короткова ОВ. Диализ-контроль – прибор для оптимизации гемодиализа. *Медицинская техника* 2006; 11-15
7. Воронцов АМ. Обобщенные показатели состояния в системе индексов качества природных сред: проблемы и перспективы. *Экологическая химия* 2004; 14 (1): 1-10
8. Пацовский АП, Кривцова ГБ, Воронцов АМ. Исследование сонолюминесценции в потоке водной пробы. Сборник трудов НИЦЭБ РАН по результатам Межрегиональной конференции молодых ученых «Актуальные проблемы экологической безопасности и устойчивого развития регионов» 15-16 ноября 2006 г. НИЦЭБ РАН СПб 2006; 118-125
9. Воронцов АМ, Никанорова МН, Мелентьев КВ. Экспресс-контроль суммарного содержания органических веществ в водной среде методом озонхемилуминесценции. В: Кондратьев СА, ред. *Водные объекты Санкт-Петербурга*. ФруминГТ, СПб, 2002: 73-79
10. Дэвидсон Дж. *Биохимия нуклеиновых кислот*. Мир, М., 1976; 412

Поступила в редакцию 27.05.2008 г.
Принята в печать 22.10.2008 г.

© А.М.Шутов, В.А.Серов, А.М.Гердт, Е.В.Курзина, Д.В.Серова, 2008
УДК 616.12-005.3:616.125-008.313.2/.3]-02:616.61-036.12

А.М. Шутов¹, В.А. Серов¹, А.М. Гердт¹, Е.В. Курзина¹, Д.В. Серова¹

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРЕДРАСПОЛАГАЕТ К ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.M. Shutov, V.A. Serov, A.M. Gerdt, E.V. Kurzina, D.V. Serova

CHRONIC KIDNEY DISEASE PREDISPOSES TO ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

¹Кафедра терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось уточнение связи между снижением функции почек и фибрилляцией предсердий (ФП) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 340 больных с ХСН (200 – мужчин, 140 – женщин, средний возраст – 58 ± 13 лет). Причиной ХСН у 44 (13%) была артериальная гипертензия, у 112 (33%) – ИБС, у 184 (54%) – их сочетание. У 66 (19%) больных был сахарный диабет и 180 (53%) больных перенесли инфаркт миокарда. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD. 30 больных имели пароксизмальную/персистирующую ФП и 27 – постоянную фибрилляцию предсердий. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** СКФ составляла $68,8 \pm 20,9$ мл/мин/1,73 м² ($19,2 - 149,7$ мл/мин/1,73 м²) и у 114 (34%) больных была < 60 мл/мин/1,73 м². У большинства больных – 250 (74%) фракция выброса левого желудочка была сохранена (ФВ $> 50\%$). Больные со сниженной функцией почек имели больше диаметр левого предсердия. СКФ была меньше у больных с ФП, чем без ФП ($58,8 \pm 14,2$ против $69,1 \pm 18,8$ мл/мин/1,73 м², соотв., $p < 0,001$). Логистический регрессионный анализ показал, что ХБП (Относительный риск: 2,3; доверительный интервал: 95%; 1,2-4,3), функциональный класс ХСН (ОР: 1,8; ДИ: 95%; 1,0-3,1) были независимо ассоциированы с фибрилляцией предсердий. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, наличие фибрилляции предсердий у больных с ХСН ассоциировано со снижением функционального состояния почек – больные с ХБП должны рассматриваться как пациенты, угрожаемые по развитию фибрилляции предсердий.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to certain the interrelation between the decrease of kidney function and atrial fibrillation (AF) in patients with chronic heart failure (CHF). **PATIENTS AND METHODS.** 340 patients with CHF (200 – male, 140 – female, mean age 58 ± 13 years) were evaluated. The cause of CHF in 44 (13%) patients was arterial hyperpressure, in 122 (33%) – IHD, in 184 (54%) their combination. 66 (19%) had diabetes and 180 (53%) had myocardial infarction. The speed of glomerular filtration (SGF) was counted by MDRD formulae. 30 patients had paroxysmal/ persisting AF and 27 – persistent atrial fibrillation. **RESULTS.** SGF was $68,8 \pm 20,9$ ml/min/1,73 cm² ($19,2 - 149,7$ ml/min/1,73 m²) and in 114 (34%) patients it was < 60 ml/min/1,73 m². In most patients – 250 (74%) of the left ventricular ejection fraction stayed the same (EF $> 50\%$). Patients with decreased kidney function had higher diameter of the left ventricular. SGF was lower in patients with AF, than without AF ($58,8 \pm 14,2$ against $69,1 \pm 18,8$ ml/min/1,73m², accordingly, $p < 0.001$). Logistical regression analysis showed that CKD (relative risk: 2,3; reliable interval: 95%; 1,2 – 4,3), functional class CHF (OR: 1,8; RI: 95%; 1,0-3,1) were independently associated with atrial fibrillation. **CONCLUSION.** So the presence of atrium fibrillation in patients with CHF is associated with decrease of the functional state of the kidneys – the patients with CKD should be perceived as patients at risk for the atrial fibrillation development.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, atrium fibrillation.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет от 0,4 до 1% [1,2], достигая 8% у людей старше 80 лет [3]. У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) распространенность ФП существенно выше и колеблется от 4% при I функциональ-

ном классе ХСН [4], до 50% при IV ФК ХСН [5].

Данные о распространенности ФП у больных с хронической болезнью почек (ХБП) немногочисленны. Так, I. Atar и соавт. [6], из 275 больных на хроническом гемодиализе ФП диагностировали у 30(11%). S. Genovesi и соавт. [7], наблюдали ФП у 132(27%) из 488 больных, получающих лечение гемодиализом.

Причины ФП разнообразны и освещены в ряде обзоров, касающихся, в том числе больных, полу-

Шутов А.М. 432063, г. Ульяновск - 63, а/я 4595. Тел.: (8422) 55-27-08 (раб), факс: (8422) 56-00-82, E-mail: amshu@mail.ru

Таблица 1

Характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью

Параметры	Значение
Больные с ХСН	340
Мужчины	200 (59%)
Женщины	140 (41%)
Возраст	58±13 лет
Причина ХСН:	
Артериальная гипертензия	44 (13%)
Ишемическая болезнь сердца	112 (33%)
Сочетание АГ и ИБС	184 (54%)
Функциональный класс ХСН	
I ФК	112 (33%)
II ФК	177(52%)
III ФК	34 (10%)
IV ФК	17 (5%)
Сахарный диабет	66(19%)
Перенесли инфаркт миокарда	180(53%)
Фибрилляция предсердий	57(17%)
Пароксизмальная/персистирующая	30
Постоянная	27

чающих почечную заместительную терапию [8,9]. Большинство исследователей к факторам, предрасполагающим к ФП, относят увеличение левого предсердия [7] и изменения миокарда левого предсердия [10]. Известно, что одной из причин увеличения левого предсердия является диастолическая дисфункция левого желудочка [11], между тем, в основе ХСН у больных с ХБП в большинстве случаев лежит диастолическая дисфункция [12,13]. Частой находкой при ФП является фиброз предсердий [14]. Известно, что формирование фиброза в миокарде является также характерной особенностью изменений сердца у больных с ХБП [15].

В этой связи представляет интерес проанализировать, влияет ли умеренное снижение функции почек на частоту фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 340 больных (200 – мужчин, 140 – женщин) с ХСН в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст – 58±13 лет). ХСН диагностировали и оценивали согласно Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), 2006 [16]. Характеристика больных представлена в табл. 1. Фракция выброса левого желудочка составила 56,9±10,5%. У большинства больных – 250 (74%) ФВ была больше 50%. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study equation), хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002 [17]. Скорость клубочковой фильтрации составила 68,8±20,9 мл/мин/1,73м². В зависимости от СКФ больных разделили на 2 группы: первую составили 114 больных, у которых СКФ была < 60 мл/мин/1,73м², вторую – 226 больных, у которых СКФ была ≥ 60 мл/мин/1,73м².

Всем больным проведена эхокардиография в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле Teichholz. Определяли фракцию выброса (ФВ). Систолическую функцию считали сохранной при ФВ больше 50% [16].

Результаты обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента для несвязанных переменных, или Манна-Уитни, если распре-

деление отличалось от нормального, проводился однофакторный корреляционный анализ, многофакторный логистический регрессионный анализ. Кроме того, достоверность различия определяли по критерию χ^2 . Использовали компьютерную программу SPSS 13. Показатели представлены как $X \pm SD$ или Медиана (Me) и интерквартильный размах (25-75%), рассчитывали относительный риск (ОР) и доверительный интервал (95% ДИ). Различия считали статистически значимым при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

СКФ составила 68,8±20,9 мл/мин/1,73м² (от 19,2 до 149,7 мл/мин/1,73м²), при этом, у 114 (34%) больных СКФ была <60 мл/мин/1,73м². Фибрилляция предсердий наблюдалась у 57 (16,8%) больных. В табл. 2, представлена характеристика основных клинических проявлений у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП. Больные с ХБП были старше по возрасту, преобладали женщины, среди них было больше больных СД и чаще встречалась ФП. Кроме того у больных с ХБП был ниже уровень гемоглобина. В то же время уровень гемоглобина у больных ХСН с фибрилляцией предсердий и с синусовым ритмом достоверно не различался (139,4±16,9 г/л и 136,8±17,2 г/л, соответственно, $p=0,6$).

Фракция выброса левого желудочка составила 56,9±10,5%. Большинство больных – 250 (74%) имели ХСН с сохранной фракцией выброса. Фракция выброса была меньше у больных с ХБП (52,8±11,9% и 55,7±9,9%, соотв., $p=0,03$). У больных с ХБП был больше диаметр левого предсердия (39,4±4,2 мм и 38,3±3,9 мм, соотв., $p=0,02$). СКФ была ниже у больных с ХСН с фибрилляцией пред-

Клинические параметры у больных с ХСН в зависимости от наличия хронической болезни почек

Таблица 2 ИБС. Скорость клубочковой фильтрации была значительно ниже у больных с ХСН, имевших ФП. Наличие ХБП и тяжесть ХСН (ФК ХСН) независимо от пола и возраста больных были ассоциированы с ФП.

Параметр	ХБП, n=114	Без ХБП, n=226	P
Возраст, годы	61,1±0,47	55,5±10,9	<0,001
Женщины/Мужчины	n=76/n=37	n=81/n=145	$\chi^2=9,77$; p=0,002
Число больных с фибрилляцией предсердий	n=30	n=27	$\chi^2=7,97$; p=0,005
Число больных сахарным диабетом	n=25	n=32	$\chi^2=2,43$; p=0,1
Гемоглобин, г/л	135,5±18,7	143,0±14,0	<0,001
САД, мм рт.ст.	152,0±24,6	150,5±25,3	0,6
ДАД, мм рт.ст.	91,7±11,4	91,1±12,7	0,7

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

сердий (рис.1). В то же время не наблюдалось достоверной разницы в величине СКФ в группах больных с пароксизмальной/персистирующей и постоянной формами ФП ($58,0 \pm 13,2$ мл/мин/1,73м² и $61,3 \pm 14,5$ мл/мин/1,73м², соотв., p=0,6).

Наблюдалась обратная связь между СКФ и возрастом больных ($r=-0,34$; p<0,001), а также функциональным классом ХСН ($r=-0,34$; p<0,001). Вариационный ряд СКФ был разделен на квартили, функциональный класс ХСН был выше у пациентов с низкой СКФ (рис.2), частота ФП увеличивалась с уменьшением СКФ (рис.3). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что наличие ХБП (ОР:2,3; ДИ:95%; 1,2-4,3) и функциональный класс ХСН (ОР:1,8; ДИ:95%; 1,0-3,1) были независимо ассоциированы с фибрилляцией предсердий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами ХСН у обследованных больных были ИБС или артериальная гипертензия, а также их сочетание. Нами не обнаружено разницы в частоте ФП у больных артериальной гипертензией или

ХБП увеличивается с возрастом, ранее нами было показано, что 36% больных с ХСН в возрасте 65 лет и старше имеют ХБП [18]. Фибрилляция предсердий и ХБП это прежде всего проблемы старших возрастных групп.

У больных с ФП при морфологическом исследовании часто находят фиброз предсердий [14]. Пусковым механизмом развития фиброза предсердий может быть его дилатация [19] за счет индукции образования фактора роста соединительной ткани (CTGF) [20]. У обследованных нами больных с ХСН диаметр левого предсердия был больше при наличии ХБП. Увеличение диаметра левого предсердия и изменения миокарда левого желудочка часто наблюдаются у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, что способствует развитию фибрилляции предсердий [11]. Следует учесть, что именно диастолическая дисфункция лежит в основе большинства случаев ХСН у больных с ХБП [21].

Кальциноз митрального клапана и околоклапанных структур часто наблюдается у больных, по-

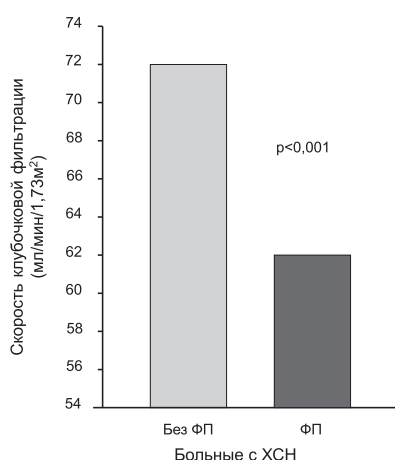


Рис.1. Скорость клубочковой фильтрации у больных с хронической сердечной недостаточностью.

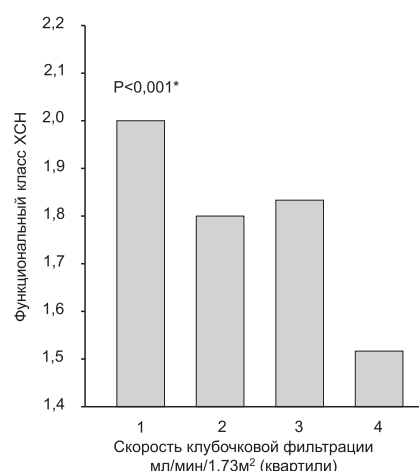


Рис.2. Скорость клубочковой фильтрации (квартили) и функциональный класс хронической сердечной недостаточности. * - при сравнении 1 и 4 квартилей.

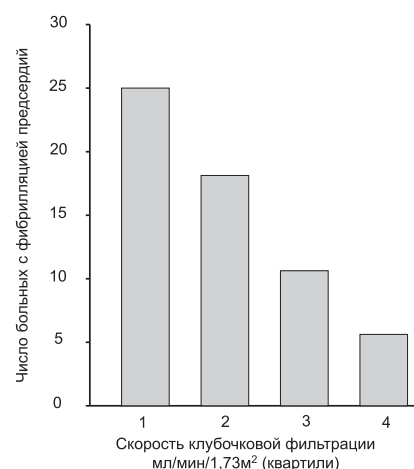


Рис.3. Скорость клубочковой фильтрации (квартили) и частота фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью.

лучающих почечную заместительную терапию, и нередко наблюдается у больных с умеренно сниженной функцией почек, являясь одной из причин увеличения левого предсердия [22]. Увеличение левого предсердия является независимым предиктором фибрилляции предсердий у больных, получающих лечение гемодиализом [7].

У больных с ХСН, имеющих ХБП, чаще наблюдается митральная регургитация [23], последняя, как известно, за счет объемной перегрузки ведет к ремоделированию левого предсердия. В пожилом и старческом возрасте дегенеративные изменения клапанов сердца являются одной из причин ремоделирования сердца, в частности, увеличения левого предсердия [24]. Обследованные нами больные с ХСН и ХБП были старше по возрасту, чем пациенты без ХБП, однако, результаты многофакторного регрессионного анализа свидетельствуют о наличии независимой от возраста связи между фибрилляцией предсердий и ХБП, а также, как было показано нами ранее, между митральной регургитацией и ХБП [23].

Наличие ХБП и увеличение диаметра левого предсердия являются независимыми предикторами летального исхода у больных ХСН с систолической дисфункцией [25], но даже у этих больных предиктором неблагоприятного исхода является тяжесть диастолической дисфункции [26,27]. Большинство обследованных нами больных имели ХСН с сохранной фракцией выброса. Ряд авторов считают, что плохой прогноз у больных с сочетанием ХСН и ХБП связан с большей выраженностью у этой группы диастолической дисфункции [28]. Снижение функции почек неблагоприятно влияет на прогноз больных с ХСН, так относительный риск смерти составляет 2,85 при сравнении больных, относящихся к нижнему и верхнему квартилям СКФ (СКФ <44 мл/мин и СКФ >76 мл/мин, соотв.) [29].

Для больных с ФП характерна активация системы ренин-ангиотензин [30], между тем активация системы ренин-ангиотензин характерна и для больных ХБП, а блокада этой системы составляет основу современной нефропротективной терапии [31].

Установлено, что оксидативный стресс и наличие воспаления способствуют развитию фибрилляции предсердий [32,33]. Почечная дисфункция ведет к оксидативному стрессу, повышению содержания ADMA, активации воспаления с увеличением циркулирующих цитокинов, дислипидемии, что обуславливает связь между снижением функции почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями [34,35].

Больные с ХБП нередко имеют анемию, что подтверждает и наше исследование, однако, содержание гемоглобина существенно не различалось у больных ХСН с ФП и без ФП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие фибрилляции предсердий у больных с ХСН ассоциировано со снижением функционального состояния почек – больные с ХБП должны рассматриваться как пациенты, угрожаемые по развитию фибрилляции предсердий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18):2370–2375
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155(5):469–473
3. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74(3):236–241
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327(10):685–691
5. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429–1435
6. Atar I, Kona D, Azikel S et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol* 2006;106(1):47–51
7. Genovesi S, Pogliani D, Faini A et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):897–902
8. Grandea A. Atrial Fibrillation and Dialysis. A Convergence of Risk Factors. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(8):766–769
9. Kocheril AG. Arrhythmia issues in patients with renal disease. *Semin Nephrol* 2001;21(1):57–65.
10. Schneider C, Malisius R, Krause K et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1397–1409
11. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1636–1644
12. Шытов АМ, Машина ТВ, Мардер НЯ и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ* 2005;7(2):140–144
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. Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):230–234
15. Amann K, Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia – only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 (Suppl 7):6–11
16. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2007;39(1):4–41
17. 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

18. Шутов АМ, Тармонова ЛЮ. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью. *Тер. архив* 2007; 79(12): 47-51

19. Lee YA, Liang CS, Lee MA, Lindpaintner K. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(20): 11035-11040

20. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110(19):3129-135

21. Шутов АМ, Мардер НЯ, Хамидулина ГА, Машина ТВ. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9(4):35-40

22. Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтярева ОА и др. Кальциноз клапанного аппарата сердца и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(1):46-52

23. Шутов АМ, Курзина ЕВ, Серов ВА, Ивашкина ТН. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 19-23

24. Горохова СГ. Оценка влияния дегенеративных изменений клапанов сердца на структуру и функцию левого желудочка у больных сердечной недостаточностью пожилого возраста. *Клин геронтол* 2000;11-12:18-25

25. Bruch C, Reinecke H, Rothenburger M et al. Transmitral flow patterns and the presence of chronic kidney disease provide independent and incremental prognostic information in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Soc*

Echocardiogr 2007; 20(8):989-997

26. Acil T, Wichter T, Stypmann J et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2005;103(2):175-181

27. Bruch C, Klem I, Breithardt G et al. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2007;100(5):860-865

28. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure-impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol* 2007;118(3):375-380

29. Hillege HL, Girbes AR, De Cam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-210

30. Goette A, Staack T, Rocken C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1669-1677

31. Brenner BM. AMGEN International Prize: the history and future renoprotection. *Kidney Int* 2003;64(4):1163-1168

32. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108(24):3006-3010

33. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104(24):2886-2891

34. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(Suppl 1):S117-S131

35. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(1):7-13

Поступила в редакцию 23.06.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© А.И.Гоженко, О.П.Горобець, В.С.Гойдик, С.К.Серветский, Р.В.Гуменюк, 2008
УДК 616-097-022:616.6

А.И.Гоженко¹, О.П.Горобець¹, В.С.Гойдик², С.К.Серветский², Р.В.Гуменюк²

МОЧЕВОЙ СИНДРОМ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ В СТАДИИ СПИДА

A.I. Gozhenko, O.P. Gorobets, V.S. Goydyk, S.K. Servetsky, R.V. Gumenyuk

THE URINARY SYNDROME IN HIV-INFECTED PATIENTS IN THE STAGE OF AIDS

¹ Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, ² Одесский областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом, г. Одесса, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в изучении мочевого синдрома у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа и выяснение причин и следствий его развития. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Нами проанализирован характер изменений состояния почек у 100 больных, находившихся на стационарном лечении Одесского областного Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. О наличии мочевого синдрома судили по появлению белка, эритроцитов, лейкоцитов и цилиндров в моче. Учитывали так же концентрацию креатинина и мочевины в крови. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При оценке состояния почек установлено, что наличие мочевого синдрома является частым проявлением ВИЧ-инфекции. Так, мочевой синдром выявили у 71 больного (71%). Основной клинической формой, при которой зарегистрированы проявления мочевого синдрома, является пиелонефрит. Вместе с тем, мочевой синдром выявлен у 19 больных, у которых клинически не диагностирован пиелонефрит. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, у больных СПИДом одним из основных сопутствующих заболеваний является пиелонефрит, а мочевой синдром наблюдается у подавляющего большинства больных (71%). Мочевой синдром регистрируется у части пациентов более трех месяцев, что свидетельствует о формировании хронической болезни почек у больных СПИДом.

Ключевые слова: мочевой синдром, ВИЧ-инфекция, СПИД, хроническая болезнь почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation is the evaluation of urinary syndrome in HIV-infected patients in the stage of AIDS and in determining the causes and results of its development. **PATIENTS AND METHODS.** We evaluated the state of kidney changes in 100 patients, at the Regional Center of prophylactics and fight against AID of Odessa. The presence of urinary syndrome was judged after the determination of protein, erythrocytes, leucocytes and cylinders values in urine. The concentration of creatinine and uremic acid was also kept in mind. **RESULTS.** The evaluation of the state of the kidney function showed that the presence of urinary syndrome was an often clinical sign of HIV-infection. So the urinary syndrome was noted in 71 patient (71%). The main clinical form where the signs of urinary syndrome are registered is pielonephritis. With that, the urinary syndrome is noted in 19 patients, without clinical signs of pielonephritis. **CONCLUSION.** So in patients with AIDS one of the main concomitant pathology is pielonephritis, and urinary syndrome is noted in the majority of patients (71%). The urinary syndrome is registered in part of the patients for more than three month, which supports the formation of chronic kidney disease in patients with AIDS.

Key words: urinary syndrome, HIV-infection, AIDS, chronic kidney disease.

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ-инфекции является одной из наиболее острых проблем, представляющих угрозу здоровью населения и наносящих значительный экономический ущерб. По официальному заключению экспертов ВОЗ, ВИЧ-инфекция в начале 90-х годов прошлого столетия приняла характер пандемии [1,2]. В России в 2005 г. было документально зафиксировано 300 000 случаев ВИЧ-инфекции. При этом реальное количество ВИЧ-инфицированных международные эксперты оценивают в

800 000-1 500 000 человек. По данным объединённой Программы ООН по ВИЧ/СПИДу и ВОЗ, в настоящее время более 40 млн. человек в мире страдают этой инфекцией, ежедневно происходит заражение 14 тыс. человек. По уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2006г. Одесская область занимала 23 ранговое место среди 27-ми административных территорий Украины, в 2007г. в области было зарегистрировано 1470 новых случаев ВИЧ-инфекции (61,3 на 100 тыс. населения против 34,4 в Украине) [1-3].

Проведенные отечественными иммунологами исследования продемонстрировали снижение показателей иммунитета у жителей ряда регионов Ук-

Гоженко А.И. 65039, г. Одесса, ул. Канатная 92, Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта, тел.: 8048-722-53-64, факс: 8048-728-14-52; E-mail: medrans2@rambler.ru

раины; на этом фоне увеличивается количество больных с хроническими воспалительными заболеваниями, в том числе мочеполовой системы. Хронические инфекции мочеполовой системы являются многочисленной группой в структуре нефрологических заболеваний и занимают второе-третье место среди инфекций организма [4,5].

Известно, что синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД), этиологически связанный с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), представляет собой тяжелое расстройство иммунной системы с неизменным летальным исходом. Развитие клинической картины в ходе ВИЧ-инфекции определяется глубоким избирательным истощением популяции CD4⁺-клеток [6-11]. Течение ВИЧ-инфекции на всех клинических стадиях – от бессимптомного вирусоносительства до клинически развернутой стадии СПИДа – имеет характер системной патологии. В связи с этим, можно полагать, что почки могут быть одним из органов-мишеней при СПИДе.

Одним из основных клинических проявлений патологии почек является наличие мочевого синдрома. К его главным симптомам относят: протеинурию, цилиндрурию, лейкоцитурию и эритроцитурию. Мочевой синдром является маркером как заболеваний почек, так и весьма часто встречается при патологии различных органов и систем: заболевания легких, печени, сердечно-сосудистой системы и т.д. При этом наличие мочевого синдрома и особенно протеинурии рассматривается как результат, с одной стороны, изменений, происходящих в системе белкового гомеостаза, а с другой, как главное – воздействие на почки инфекционного агента или токсических веществ, аутоиммунного и другого повреждения. В связи с этим степень выраженности мочевого синдрома можно рассматривать как один из критериев тяжести развития основного заболевания. Вместе с тем, функциональное состояние почек и мочевого синдрома у больных СПИДом изучен недостаточно.

В связи с этим цель работы заключалась в изучении мочевого синдрома у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИДа и выяснение причин и следствий его развития.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проанализирован характер функциональных изменений почек у 100 больных, находившихся на стационарном лечении Одесской областного Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. При анализе материала учитывали клинический диагноз, клиническую стадию ВИЧ-инфекции, патогенетическую стадию ВИЧ-инфекции, оппорту-

нистические инфекции, сопутствующие заболевания, данные иммунологических исследований, инструментальные и лабораторные методы обследования, исследование функционального состояния почек, лечение, анамнез. Все больные получали базовую терапию и симптоматическое лечение в зависимости от сопутствующей патологии. Применялись препараты ВААРТ в схемах, предусмотренных протоколами МОЗ: комбивир, ламивудин, эпивир, виросепт, сталувудин. Из 100 исследуемых больных умерло 36 человек.

О наличии мочевого синдрома судили по появлению белка, эритроцитов, лейкоцитов и цилиндров в моче. Учитывали также концентрацию креатинина и мочевины в крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика изучаемой группы была следующей: из 100 ВИЧ-инфицированных больных в возрасте от 20 до 30 лет было 23% от общего количества больных; от 30 до 40 лет – 43% больных; от 40 до 50 лет – 33%, от 50 лет и выше – 1%. Из них мужчин – 64%, женщин – 37%, городских жителей – 79%, сельских – 21%. У всех обследованных больных диагностирована ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа на основании клиники и иммунологического исследования.

При анализе патогенетической стадии ВИЧ-инфекции по степени иммунологической недостаточности, в зависимости от абсолютного количества CD4⁺-Т-лимфоцитов, из 100 больных во II стадии было 7 человек, в III стадии – 21 больной, в IV стадии – 51, в V стадии – 21 больной.

Одновременно, у ВИЧ-инфицированных больных были выявлены следующие заболевания: гепатит (у 93% больных), пиелонефрит (у 81% больных), ВИЧ-ассоциированная энцефалопатия – 61%, токсоплазмоз – 42%, цитомегаловирусная инфекция – 51%, герпес – 20%, Эпштейн-Барр инфекция – 4% больных.

Одним из основных клинико-лабораторных признаков вовлечения почек в патологический процесс является наличие мочевого синдрома.

При оценке функций почек установлено, что наличие мочевого синдрома является частым проявлением ВИЧ-инфекции. Так, мочевой синдром выявили у 71 больного (71%) (рис.1). При этом протеинурия была определена у 61 больного, что составляет 61%. У 37 (37%) больных выявлялась лейкоцитурия, количество лейкоцитов было в пределах 3-5-8 в поле зрения. Эритроциты в моче находили у 28 больных (28%), их количество колебалось в пределах 2-3-5 в поле зрения. Цилиндрурия была у 47 больных (47%), бактерийурия составила 82%.

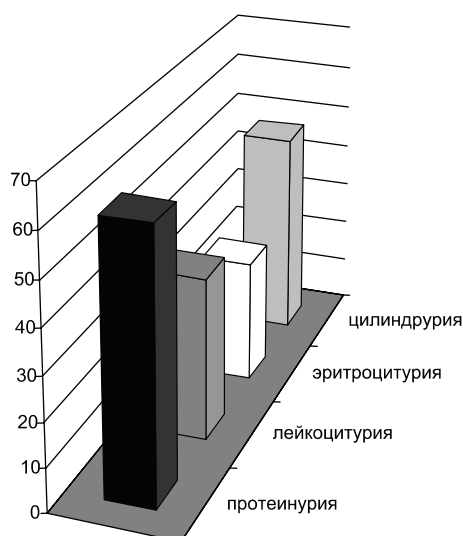


Рис. 1. Структура мочевого синдрома у больных СПИДом.

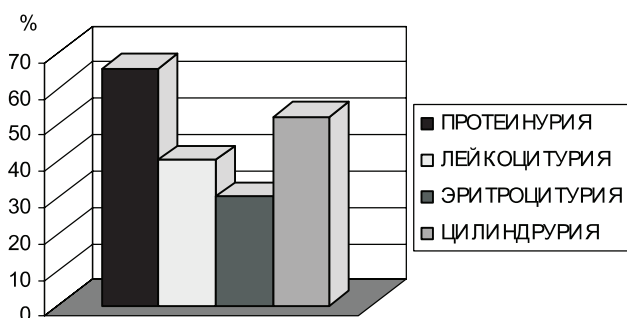


Рис. 2. структура мочевого синдрома у больных СПИДом с пиелонефритом.

Количество больных находившихся на стационарном лечении менее 3-х месяцев составило 73 человека, из которых у 34 выявили признаки мочевого синдрома. При этом протеинурия была выявлена у 41 больного, что составляет 56,16%. У 22 (30,14%) больных выявлялась лейкоцитурия, количество лейкоцитов было в пределах 3-5-8 в поле зрения. Эритроциты в моче находили у 16 больных (22%), их количество колебалось в пределах 2-3-5 в поле зрения. Цилиндрурия была у 32 больных (44%). Бактериурия определена у 55 больных, что составляет 75,34%. Признаки мочевого синдрома отсутствовали у 29 больных (39,72%). Следовательно, все симптомы мочевого синдрома наблюдали у 46,57% больных.

Кроме этого, количество больных находившихся на стационарном лечении более 3-х месяцев составило 27 человек. При этом протеинурия была выявлена у 20 человек, что составляет 74%. У 15 (55,5%) больных выявлялась лейкоцитурия. Эритроциты в моче находили у 12 больных (44%), их количество колебалось в пределах 2-3-5 в поле зрения. Цилиндрурия была у 15 больных (55,5%), бактериурия определялась у 27 больных (100%). Сле-

довательно, мочевого синдрома отсутствовал только у 3-х человек (11,11%).

Основной клинической формой, при которой выявляли мочевого синдром, является пиелонефрит. Диагноз пиелонефрит установлен клинически и подтвержден лабораторными и инструментальными исследованиями. При анализе этой группы больных получены следующие данные: протеинурия была выявлена у 53 человек, что составило 65,4%; у 32 (40%) больных выявлялась лейкоцитурия, количество лейкоцитов было в пределах 3-5-8 в поле зрения; эритроциты в моче были у 24 больных (30%), их количество колебалось в пределах 2-3-5 в поле зрения; цилиндрурия выявлена у 42 больных (52%) (рис.2). Бактериурия была определена у 65 больных, что составляет 80,25%. Таким образом, у 17 (20,98%) больных пиелонефрит не сопровождался всеми симптомами мочевого синдрома. Кроме этого, количество больных находившихся на стационарном лечении более 3-х месяцев составило 20 человек (24,69%), из них мочевого синдром был у 19 (95%), а менее 3-х месяцев – 61 больной (75,3%), из которых мочевого синдром выявлен у 41 (67,21%).

Вместе с тем, мочевого синдром выявлен у 19 больных, у которых клинически не диагностирован пиелонефрит. Так, установлено, что мочевого синдрома наблюдался у 11 больных СПИДом (57,89%). При этом у 6 (31,57%) больных пиелонефритом мочевого синдрома нами наблюдался на протяжении до 3-х месяцев. У 5 (45,45%) больных пиелонефритом мочевого синдром отмечался более 3-х месяцев. Следовательно, из 71% больных с наличием мочевого синдрома у 60% больных выявили пиелонефрит.

Итого, из 27 больных, у которых мочевого синдрома наблюдался более чем три месяца у 19 (70,37%), его отмечали при пиелонефрите.

Наряду с мочевым синдромом из 100 больных СПИДом было отмечено повышение уровня креатинина у 21 больного, при этом он находился в следующих пределах: от 120 до 150 ммоль/л – у 7 больных, от 150 до 200 ммоль/л – у 6 больных, от 200 – 300 ммоль/л – 4 больных, от 300 до 500 ммоль/л – 3 больных, более 600 ммоль/л – 1 больной. У всех больных с увеличением концентрации креатинина в плазме крови отмечается наличие мочевого синдрома. Причем у 18 (85,71%) больных регистрировался пиелонефрит.

Бактериурия была обнаружена у 82% больных, при этом она имела следующие показатели: «+» – 48% больных, «++» – 21%, «+++» – 13% больных. У 14% больных бактериурии не было.

В зависимости от иммунологической недоста-

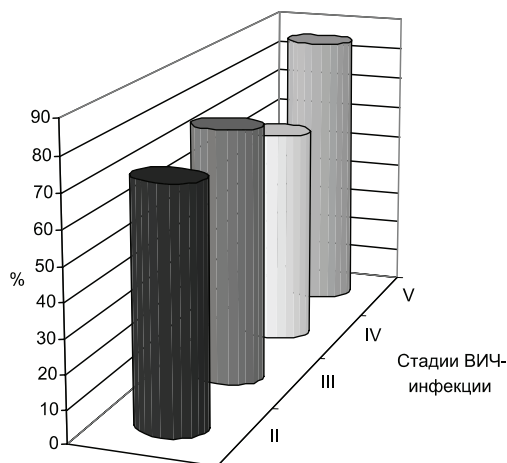


Рис. 3. Частота мочевого синдрома у больных СПИДом в зависимости от патогенетической стадии ВИЧ-инфекции.

точности, мочевого синдром был выявлен в следующих стадиях: во II – 5 больных (71,43%), в III – 16 (76,19%), в IV – 33 (64,7%) и в V – 18 (85,71%) больных (рис.3). Пиелонефрит был обнаружен в следующих патогенетических стадиях: во II – 5 больных (71,43%), в III – 17 (80,95%), в IV – 42 (76,36%) и в V – 17 (80,95%) больных. Бактериурия была выявлена у всех больных, находившихся во II стадии (100%), у 19 больных (90,47%) в III стадии, 39 (70,9%) – IV стадия, 18 (85,71%) – V стадия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты изучения функциональных особенностей почек у больных СПИДом позволяет прийти к заключению о том, что мочевого синдром наблюдается у большинства больных СПИДом, а пиелонефрит занимает второе место среди сопутствующих заболеваний. Причем, согласно клиническим и лабораторным данным у большинства пациентов при СПИДе развивается пиелонефрит, однако в 11% случаев зарегистрирован бессимптомно протекающий мочевого синдром. Таким образом, симптомы поражения почек в целом выявлены нами у 92% больных. Следовательно, патология почек может рассматриваться как одно из основных осложнений СПИДа, причем она выявляется часто уже на II стадии иммунологической недостаточности, и в целом увеличивается с ее степенью. Безусловно, что у большей части больных повреждение почек имеет инфекционный характер и развивающийся вследствие угнетения иммунитета пиелонефрит является основной нозологией. Генез мочевого синдрома у больных СПИДом, у которых не диагностирован пиелонефрит, может быть как результатом многочисленных нарушений органов и систем при СПИДе (особенно печени с последующей диспротеинемией и про-

теинурией), так и латентно протекающего пиелонефрита. Между тем, широкое и успешное применение антиретровирусных препаратов значительно продолжило жизнь больных СПИДом. Как следствие, острая патология почек у этой категории больных стала приобретать хронический характер. Действительно, по нашим данным из 100 больных на стационарном лечении находилось более 3-х месяцев 27 человек, из которых у 23 весь период лечения регистрировался мочевого синдром.

Исходя из современных представлений о хронизации заболеваний почек, можно утверждать, что у этих пациентов формируется хроническая болезнь почек [12]. Конечно, в большинстве случаев она является следствием пиелонефрита, хотя нельзя исключать и другой нозологический генез. Данное заключение полностью подтверждается тем, что у 21 пациента отмечено повышение уровня креатинина в сыворотке крови, свидетельствующее о формировании почечной дисфункции. Хотя нельзя исключить внепочечные факторы, однако, вполне обоснованно можно считать такое повышение следствием снижения скорости клубочковой фильтрации, что согласуется с наличием мочевого синдрома у этих больных. В связи с этим надо полагать, что высокая вероятность инфекционной патологии почек у больных СПИДом закономерно будет обуславливать развитие хронической болезни почек, особенно в связи с успехами в лечении основного заболевания и продлением жизни больных.

Таким образом, своевременная диагностика и лечение почечной патологии у больных СПИДом является необходимым элементом тактики их ведения и профилактики развития хронической болезни почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных СПИДом одним из основных сопутствующих заболеваний является пиелонефрит, а мочевого синдром наблюдается у подавляющего большинства больных (71%). Мочевого синдром регистрируется у части пациентов более трех месяцев, что свидетельствует о формировании хронической болезни почек у больных СПИДом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Онищенко Г.Г. Основные направления деятельности по противодействию эпидемии ВИЧ/СПИДа в Российской Федерации. *Иммунология* 2006; 27(6): 356-361
2. Соколова Ю.В., Сизякина Л.П. Особенности секреции цитокинов и их рецепции в динамике ВИЧ-инфекции. *Иммунология* 2007; 28(6): 324-327
3. Бочкова Л.В., Немцов А.В. Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу в Одеській області. *Інфекційний контроль* 2007; 4: 3-10

4. Дріаньська ВЄ, Драннік ГГ, Степанова НМ та ін. Стан імунітету у хворих н хронічні інфекції сечової системи. *Український журнал нефрології та діалізу* 2007; 14(2): 13-17
5. Павлюк СО. Патогенетичне взаємовідношення вірусної і бактеріальної інфекції нирок. *Урологія* 2006; 8(1): 35-39
6. Бойчук СВ, Мустафин ИГ, Макарова МВ и др. Механізми реплікації ВІС-1 в CD 4⁺ -лімфоцитах: роль антигенпрезентуючих кліток. *Іммунологія* 2008; 28(4): 196-199
7. Запорожан ВМ, Аряєв МЛ. *ВІЛ-інфекція і СНІД*. Здоров'я, Київ, 2004; 13-30
8. Макашева ЕВ, Морозова ЕВ, Иванова НИ и др. Результаты иммунологического контроля ВИЧ-положительных пациентов. Иммунологические маркеры, исследуемые для характеристики и прогноза течения ВИЧ-инфекции в Кемеровском областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. *Иммунология* 2007; 28(3): 132-133
9. Меньшиков ИВ, Бедулева ЛВ. Идиотип-антиидиотипические взаимодействия в патогенезе СПИДа. *Иммунология* 2006; 27(5): 316-321
10. Черноусов АД, Петрова ТВ, Пичугина ЛВ и др. Индукция клеточной латентности ВИЧ комбинацией высокоэффективной антиретровирусной терапии и интерферонов у пациента с исходной с3-стадией ВИЧ-инфекции (клинический случай, шестилетнее наблюдение). *Иммунология* 2006; 27(5): 266-269
11. Черноусов АД, Петрова ТВ, Пичугина ЛВ и др. Посттерапевтическая клеточная латентность ВИЧ у пациента с исходной рахвернутой картиной СПИДа. *Иммунология* 2007; 28(6): 327-331
12. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6 (4): 11-17

Поступила в редакцию 20.05.2008 г.
Принята в печать 22.10.2008 г.

© П.А.Казарян, А.С.Баблоян, К.В.Егизарян, 2008
УДК 616.61-008.64-036.92-092:534.121.2

П.А. Казарян^{1,2}, А.С. Баблоян³, К.В. Егизарян⁴

МЕМБРАННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

P.A. Kazarian, A.S. Babloyan, K.V. Egizarian

THE MEMBRANE ASPECTS OF PATHOGENESIS OF END STAGE RENAL DISEASE

¹ Гематологический центр им. проф. Р.О.Еоляна, ²кафедра фармацевтической химии Ереванского государственного университета, ³кафедра педиатрии и детской хирургии N1 Ереванского государственного университета, ⁴клинико-лабораторный отдел Медицинского центра «Арабикр», Ереван, Армения

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить особенности изменения коэффициентов фосфолипид-фосфолипидных соотношений и интенсивности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов крови больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследовались мембраны эритроцитов крови 44 больных ХПН в возрасте от 18 до 70 лет. Контролем служила кровь практически здоровых 22 доноров той же возрастной группы. Фракционирование индивидуальных ФЛ проводили методами тонкослойной хроматографии. Активность ПОЛ определяли по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что в эритроцитарных мембранах крови больных ХПН наблюдается резкое повышение коэффициента соотношения ЛФХ/ФХ, ФИ/ФХ и снижение - ФХ/ФК, ФЭ/ФК с одновременным усилением интенсивности процессов ПОЛ. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Изучение состояния фосфолипидных и белковых компонентов биомембран может дать дополнительную информацию о липид-липидных и липид-белковых взаимоотношениях, играющих существенную роль в патогенезе ХПН.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, патогенез, эритроциты, гемодиализ, липиды, фосфолипиды, АТФазы.

ABSTRACT

THE AIM. To evaluate the features of the coefficient changes of phospholipid - phospholipid ratio and intensity of POL processes in erythrocyte membrane of ESRD patients. **PATIENTS AND METHODS.** The membranes of erythrocytes of 44 ESRD patients at the age of 18 to 70 years old were evaluated. As the control we used the blood of 22 practically healthy donors of the same age group. The fractioning of individual PL was done by means of thin layer chromatography. The activity of POL was determined by the reaction of the malone dialdegid (MDA) with tiobarbiturate acid. **RESULTS.** Was determined that in erythrocyte membranes of ESRD patients was significant increase in coefficient ratio of LPH/PH; PI/PH and decrease - PH/PA, PA/PA with simultaneous increase in the intensiveness of POL processes. **CONCLUSION.** The evaluation of the state of phospholipids and protein components of biomembranes can give additional information on lipid-lipid interconnection, which plays an important role in pathogenesis of ESRD.

Key words: end stage renal disease, pathogenesis, erythrocytes, hemodialysis, lipids, phospholipids, ATPase.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, в патогенезе хронической болезни почек, а также её осложнений важную роль играют нарушения антиоксидантного статуса организма, ведущие к токсическому повреждению клеточных мембран и углублению синдрома эндогенной интоксикации [1, 2]. Установлено [3, 4], что гиперлипидемия весьма распространена у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), в том числе и у тех, кто подвергается гемодиализу. В отличие от картины, наблюдаемой в случае нефротического синдрома, при почечной

недостаточности гипертриглицеридемия встречается гораздо чаще, чем гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия возникает, по-видимому, в результате нарушения процессов липолиза, что происходит скорее всего из-за ингибирования липопротеинлипазы невыявленными до настоящего времени факторами, присутствующими в уремической плазме [3,5,6]. С другой стороны, нарушение липидного обмена имеет место и при развитии амилоидоза почек. Установлено [3], что весьма частым признаком выраженного амилоидоза является гиперлипидемия. Повышение содержания холестерина с нарушением соотношения липопротеидов и увеличением β-липопротеидов, триглицеридов крови может быть весьма значительным,

Казарян П.А. 375014, Республика Армения, Ереван, ул. Г.Нерсисяна 7, Гематологический центр им. проф. Р.Еоляна; тел.: +37410 28-38-90, +37491 300616; E-mail: ghazarpa@yahoo.com

хотя и не столь высокой степени, как при хроническом нефрите нефротического типа.

Гиперхолестеринемия обычно сохраняется у истощенных больных так же, как в уремической стадии вместе с высокой протеинурией и отеками. Такие сочетания массивной протеинурии, гипопро-теинемии с гипоальбуминемией, гиперхолестеринемии и отеков, составляющие классический нефротический синдром, являются весьма характерными для амилоидоза почек.

Вместе с тем роль нарушения метаболизма мембранных липидов, в частности, фосфолипидов (ФЛ), а также интегральных белков в механизмах патогенеза ТПН изучена недостаточно. Существует тесная связь между концентрационными изменениями мембранных фосфатидов-глицеридов, в частности, фосфатидилхолинов (ФХ), лизофосфатидилхолинов (ЛФХ), фосфатидилэтаноламинов (ФЭ), фосфатидилсеринов (ФС) и деятельностью Na/K- и Mg-АТФаз [7, 8]. Определенную роль играют также фосфатидилинозиты (ФИ) и фосфатидные кислоты (ФК). Следовательно, для нормальной деятельности интегральных белков – системы АТФаз и обеспечения липид-белкового взаимодействия необходима структурная целостность плазматической мембраны.

Трудности своевременной диагностики и терапии ТПН, а также оценки эффективности проводимого лечения заключаются в отсутствии информативных биомаркеров, характеризующих общность факторов нарушенных метаболических процессов. Следовательно, поиск высокоинформативных биохимических параметров и разработка на их основе чувствительных диагностических критериев оценки поражений этих систем и эффективности проводимой терапии представляются весьма актуальными.

Вышеизложенное послужило основанием для исследования основных фосфолипидных компонентов и коэффициентов их соотношений, а также скорости процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в мембранах эритроцитов крови до и после гемодиализа у больных ТПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследовались мембраны эритроцитов крови 44 больных ХПН в возрасте от 18 до 70 лет. Контролем служила кровь практически здоровых 22 доноров той же возрастной группы.

Фракционирование индивидуальных ФЛ проводили методами тонкослойной хроматографии [9] в модификации П.А.Казаряна [10]. В каждой фракции определяли содержание неорганического фосфора [11].

Изменение коэффициентов соотношений ЛФХ/ФХ, ФЭ/ФХ, ФИ/ФХ, ФХ/ФК, ФЭ/ФК и ФС/ФК в эритроцитах крови при ТПН до и после гемодиализа ($\bar{X} \pm m$)

ФЛ соотношения	Норма	До гемодиализа	После гемодиализа
ЛФХ/ФХ	0,09±0.01	0,44±0.03 P<0.001	0,15±0.01 P ₁ <0.01 P ₂ >0.05
ФЭ/ФХ	0,40±0.03	0,46±0.04 P>0.5	0,38±0.02 P ₁ >0.02 P ₂ >0.05
ФИ/ФХ	0,14±0.01	0,32±0.02 P<0.01	0,12±0.01 P ₁ <0.01 P ₂ >0.5
ФХ/ФК	22,20±1.14	3,3±0.19 P<0.001	10,04±1.03 P ₁ <0.01 P ₂ <0.05
ФЭ/ФК	8,61±0.70	1,5±0.02 P<0.001	3,92±0.20 P ₁ <0.01 P ₂ <0.01
ФС/ФК	3,40±0.21	2,5±0.09 P<0.05	2,80±0.11 P ₁ >0.5 P ₂ >0.05

Примечание: P – по сравнению данных до гемодиализа с нормой, P₁ – по сравнению данных после гемодиализа с данными до гемодиализа, P₂ – по сравнению данных после гемодиализа с нормой.

Активность ПОЛ определяли по реакции малонового диальдегида (МДА) с тиобарбитуровой кислотой [12].

Полученные данные обрабатывали статистически с учетом критерия достоверности Фишера-Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки состояния липидных и белковых компонентов биомембран, в частности, структурно-функциональной целостности мембран эритроцитов при ХПН до и после проводимого гемодиализа нами был исследован спектр липидных компонентов мембран и их соотношений – ЛФХ/ФХ, ФЭ/ФХ, ФИ/ФХ, ФЭ/ФХ и ФС/ФК, характеризующих состояние как процессов распада, так и биосинтеза глицерофосфолипидов [13], а также их взаимопревращения [3]. Отклонения в содержании этих фосфатидов и указанных соотношений могут привести к изменению микровязкости мембранных структур и, следовательно, нарушению проницаемости биомембран в отношении ионов и веществ.

В результате проводимых нами исследований (таблица) установлено, что в эритроцитарных мембранах крови больных ТПН наблюдается резкое (многократное) повышение коэффициента соотношений ЛФХ/ФХ, ФИ/ФХ. и снижение – ФХ/ФК, ФЭ/ФК, что свидетельствует о преобладании процессов деградации важнейших мембранных фосфатидов-глицеридов. Изменение величины соотношения ФС/ФК менее выражено. Сдвиги в уровне ука-

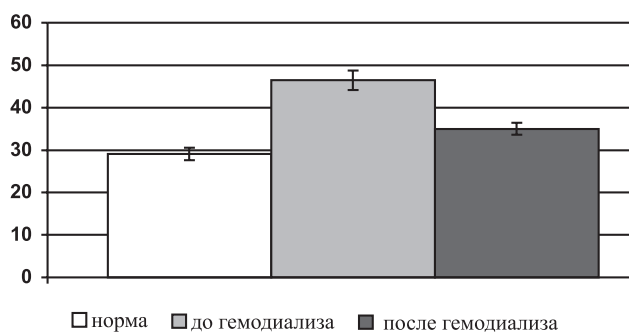


Рисунок. Изменения активности ПОЛ (в усл. ед.) в мембранах эритроцитов крови у больных ТПН до и после гемодиализа.

занных показателей могут привести к значительному изменению микровязкости липидного бислоя мембран и его функциональной активности при ТПН [3, 8].

Для выяснения механизмов, лежащих в основе нарушений спектра мембранных фосфолипидов и их соотношений при ТПН, исследовали также интенсивность процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов крови (рисунок).

Примечательно, что после проводимого гемодиализа (таблица, рисунок) наблюдается определенная нормализация большинства изученных показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Итак, в результате проводимых нами исследований установлено существенное изменение коэффициентов фосфолипид-фосфолипидных соотношений эритроцитарных мембран у больных ТПН. При этом выявлена тесная связь интенсивности течения процессов ПОЛ и уровня мембранных ФЛ эритроцитов крови. Вместе с тем функциональная активность интегральных белков биомембран, в частности, ионотранспортных ферментных систем – АТФаз, полностью зависит от их фосфолипидного окружения, количественного и качественного состава этих соединений.

Как известно, нарушение при ТПН трансмембранного потока жидкости и ионов сопровождается нарастанием внутриклеточного содержания натрия, снижением внутриклеточного калия, осмотически индуцируемой гипергидратацией клеток и падением трансклеточного электрического потенциала [14–18].

Как показали результаты наших предыдущих исследований [8], структурные изменения биомембран привели к разнонаправленным сдвигам активности ионотранспортных ферментных систем. Согласно этим данным, при ТПН наблюдается рез-

кое подавление деятельности общей АТФазы и Na/K-АТФазы, на фоне заметного повышения активности Mg-АТФазы в эритроцитарных мембранах обследованных больных, что, на наш взгляд, является решающим в механизмах существенного нарушения функциональной активности эритроцитов крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение состояния фосфолипидных и белковых компонентов биомембран может дать дополнительную информацию о липид-липидных и липид-белковых взаимоотношениях, играющих существенную роль в патогенезе ТПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Stenvinkel P, Holmberg I, Heimbürger O, Diczfalussy U. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(10): 2594–2600
2. US Renal Data System annual data report. Incidence and prevalence of ESRD. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 [suppl 2]: 34S–37S
3. Казарян ПА, Егиазарян КВ. *Новое в гематологии и трансфузиологии* 2007(6): 174–179
4. Anonymous Part 1. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:17–31
5. Белоусова ЮБ. Поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии. *Тер арх* 1997; 69(4): 12–15
6. Бибков БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2000 г. (Отчет по данным Российского регистра). *Нефрология и диализ* 2002; (3): 148–170
7. Болдырев АА. Na/K-АТФ-аза – свойства и биологическая роль. *Биология* 1998; 31
8. Егиазарян КВ, Казарян ПА, Саакян ЛС. *Вестник МА-НЭБ* 2005; 10(6): 242–245
9. Штальт Э, ред. *Хроматография в тонких слоях*. М., 1965; 506
10. Казарян ПА, Элоян ДВ. *Хроматографические методы (распределительная и адсорбционная хроматография)*. ЦОЛИУВ, М., 1982; 20–40
11. Светашев ВИ. *Микротехника анализа липидов и ее использование*. Автореф. дис... канд. хим. наук. Владивосток, 1973; 25
12. Ланкин ВЗ, Гуревич СМ, Бурлакова ЕБ. В: *Биоантиокислители*. М., 1975; 73–80
13. Казарян ПА, Элоян ДВ. *Нарушения фосфолипидного обмена*. М., 1985; 2–10
14. Калугина ГВ, Калущанцева МС, Шеха ЛФ. *Хронический пиелонефрит*. Медицина, М., 1993
15. Мартынова МИ, Морченко ЛФ, Картелишев АВ и др. *Диабетическая нефропатия*. *Педиатрия* 2003; (5): 93–94
16. Новогодцева ТП, Вязова АВ, Жукова НВ. *Клиническая лабораторная диагностика* 2006; (2): 7–9
17. Папаян АВ, Архипов ВВ. Консервативная терапия хронической почечной недостаточности у детей и подростков. *Педиатрия* 2001; (6): 80–86
18. Жмуров ВА, Фролова АБ, Ковальчук ДЕ, Швайбович СА. Структурно-функциональные нарушения мембран эритроцитов у больных с терминальной почечной недостаточностью и анемией: Влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина. *Нефрология* 2008; 12(1): 24–28

Поступила в редакцию 6.05.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© С.Х.Аль-Шукри, Макке Самер Али, В.Н.Ткачук, 2008
УДК 616.61-001-08-036.8

С.Х. Аль-Шукри¹, Макке Самер Али¹, В.Н. Ткачук¹

АНАЛИЗ ОТДАЛЁННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗАКРЫТЫЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК

S.Kh. Al-Shukri, Makke Samer Ali, V.N. Tkachuk

THE ANALYSIS OF LONG TIME RESULTS OF THE TREATMENT OF PATIENTS WITH BLUNT KIDNEY DAMAGE

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось повышение эффективности лечения пострадавших с закрытыми повреждениями почек на основании оценки отдалённых результатов проведённой при госпитализации больных терапии в зависимости от характера повреждения и метода проведённого лечения. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 259 пострадавших с закрытой травмой почки, которые были обследованы в динамике – в момент срочной госпитализации больных сразу же после травмы, в раннем и в позднем посттравматическом периодах. Консервативное лечение при первичной госпитализации было проведено 119 (45,9%) пострадавшим, а оперативное – 140 (54,1%). Обследование было комплексным и включало общеклинические, лабораторные, ультразвуковые и рентгенологические методы исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В позднем посттравматическом периоде у 59,8% обследованных был диагностирован хронический пиелонефрит, у 8,9% выявлен камень в поражённой почке, у 9,6% – посттравматические кисты почек, у 7,7% – склерозирующий паранефрит, у 3,9% – гидронефроз, у 17,0 – нефрогенная гипертензия, у 47,5 выявлено снижение функции травмированной почки. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Показания к оперативному органосохраняющему лечению пострадавших с закрытыми повреждениями почек должны быть расширены, что уменьшит количество осложнений в позднем посттравматическом периоде.

Ключевые слова: закрытая травма почек, хронический пиелонефрит, функция почек.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was the efficiency increase in of the treatment of patients with blunt kidney damage on the basis of long term results conducted during the hospitalization therapy depending on the character of damage and treatment method. **PATIENTS AND METHODS.** 259 patients with blunt kidney trauma, who were examined at the moment of urgent hospitalization immediately after the trauma, at the early and late posttraumatic period, were under observation. The conservative treatment took place in the primary hospitalization in 119 (45,9%) cases, and operative – in 140 (54,1%). The examination was complex and included clinical, laboratory, ultrasound and X-rays methods. **RESULTS.** In the late posttraumatic period a chronic pielonephritis was diagnosed in 59,8% of the patients, in 8,9% was discovered a calculi in the damaged kidney, in 9,6% post traumatic renal cysts, in 7,7% sclerotizing paranephritis, in 3,9% hydro nephritis, 17,0% nephrogenic hypertension, in 47,5% was noted the decrease in the function of the damaged kidney. **CONCLUSION.** The indications for the organ saving treatment of the patients with blunt kidney damage should be widened, which leads to decrease in the complications in the late posttraumatic period.

Key words: closed renal trauma, chronic pielonephritis, renal function.

ВВЕДЕНИЕ

Травмы органов мочеполовой системы занимают одно из ведущих мест в ургентной урологии [1-3]. От своевременно и правильно оказанной специализированной медицинской помощи пострадавшим с травмой мочеполовых органов в значительной степени зависят результаты их лечения [4].

В настоящее время ведущее место среди повреждений органов мочеполовой системы занимают закрытые травмы почек и их число с каждым годом увеличивается [5,6]. Однако проблема ока-

зания первой лечебной помощи пострадавшим с закрытыми травмами почек, а также их дальнейшее лечение являются одними из наиболее актуальных в современной урологии и вызывают широкую дискуссию [7,8].

В литературе существуют различные рекомендации по оказанию лечебной помощи при закрытой травме почки. Одни авторы придерживаются максимально консервативной тактики при закрытых повреждениях почек и оперируют больных только при угрожающем жизни кровотечении [9,10], тогда как другие [2,5,7,11,12] постоянно расширяют показания к органосохраняющим операциям при закрытых повреждениях почек. До сих пор в

Аль-Шукри С.Х. 197022, С-Петербург, ул.Л.Толстого, 17. Кафедра урологии СПбГМУ им. И.П.Павлова. Тел. (812) 234-66-57.

Таблица 1

**Характер повреждений почки и предпринятые методы лечения
сразу же после госпитализации пострадавших**

Характер повреждения почки	Всего больных		Методы лечения			
	абс.	%%	Консервативное		Оперативное	
			абс.	%%	абс.	%%
1. Ушиб почки без повреждения фиброзной капсулы	39	15,1	39	100	-	-
2. Разрыв фиброзной капсулы почки с повреждением паранефральной клетчатки	52	20,1	24	46,2	28	53,8
3. Разрыв паренхимы почки без проникновения раны в чашечно-лоханочную систему	128	49,4	56	43,7	72	56,3
4. Разрыв паренхимы почки с проникновением раны в чашечно-лоханочную систему	40	15,4	-	-	40	100
5. Размозжение почки	-	-	-	-	-	-
6. Отрыв почки от почечной ножки	-	-	-	-	-	-
Всего	259	100	119	45,9	140	54,1

литературе лишь единичные сообщения [5] посвящены отдалённым результатам лечения закрытых травм почек в позднем посттравматическом периоде в зависимости от выполненных при госпитализации пострадавших методов лечения. Не определены конкретные показания к консервативному и оперативному методам лечения закрытых повреждений почек. Представляют интерес частота и патогенез таких посттравматических осложнений, как хронический пиелонефрит, нефролитиаз, вторичное сморщивание почки, гидронефроз, кисты почек, нефроптоз, нефрогенная гипертензия, а также сроки развития этих осложнений после травмы.

Поэтому вопросы оказания неотложной помощи пострадавшим с закрытыми повреждениями почек и выбора рационального метода их лечения являются одним из наиболее актуальных, но недостаточно изученных проблем современной урологии.

Целью настоящей работы явилось повышение эффективности лечения пострадавших с закрытыми повреждениями почек на основании оценки отдалённых результатов проведённой при госпитализации больных терапии в зависимости от характера повреждения почки и метода проведённого лечения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены как данные обследования при первичной госпитализации в урологическую клинику СПбГМУ им. И.П.Павлова в 1978-2005 г.г. 259 пострадавших с закрытой травмой почки, так и анализ отдалённых результатов их лечения через 3 года и более после получения травмы. Дорожно-транспортное происшествие послужило причиной закрытой травмы почек у 151 (58,3%) пострадавшего, спортивная травма – у 36 (13,9%), падение с высоты – у 25 (9,6%), избиение – у 31 (12,0%), взрывная травма – у 4 (1,5%), производственная травма – у 6 (2,3%),

бытовая травма – у 5 (1,9%), ятрогенная травма – у 1 (0,4%) пострадавшего. Мужчин среди пострадавших было 205 (79,1%), а женщин – 54 (20,9%). Правая почка была травмирована у 136 (52,5%) пострадавших, левая – у 123 (47,5%). Средний возраст пострадавших составил $36,2 \pm 5,5$ лет. Большинство пострадавших (219 чел., что составило 84,6%), были госпитализированы в клинику в течение первых суток после получения травмы, из них 142 (54,8%) – в течение первых 6 часов после травмы. Позже других были госпитализированы пострадавшие с ушибом почки, так как они и позже обращались за медицинской помощью в связи со слабо выраженными симптомами.

Для характеристики степени повреждения почки при закрытой травме мы использовали классификацию Н.А.Лопаткина (1992), по которой закрытые повреждения почек делят на шесть групп в зависимости от характера имеющихся повреждений почечной ткани и окружающей почку паранефральной клетчатки. Степень повреждения почечной ткани является одним из критериев выбора метода лечения пострадавших с закрытой травмой почки. У 119 (45,9%) из 259 наблюдаемых нами пострадавших по поводу закрытой травмы почки было выполнено консервативное лечение, а 140 (54,1%) больным в первые часы после срочной госпитализации были выполнены экстренные органосохраняющие оперативные вмешательства: ушивание разрыва почки, дренирование околопочечной клетчатки, резекция полюса почки и др. Эти данные приведены в табл.1.

У всех наблюдаемых нами 259 пострадавших были только изолированные повреждения почек, ибо с сочетанными травмами почек и других органов пострадавшие поступают в травматические, общехирургические и нейрохирургические стационары. Кроме того, за это же время (1978 – 2005 г.г.) мы наблюдали 28 больных с полным размоз-

Таблица 2

**Частота осложнений позднего посттравматического периода
у больных с закрытыми повреждениями почек
в зависимости от предпринятого сразу же после полученной травмы метода лечения**

Осложнения позднего посттравматического периода	Всего больных (n=259)		в том числе				p
			после консерва- тивного лечения		после оператив- ного лечения		
	абс.	%%	абс.	%%	абс.	%%	
Хронический пиелонефрит	155	59,8	101	84,9	54	38,6	<0,01
Мочекаменная болезнь	23	8,9	18	15,1	5	3,6	<0,001
Посттравматические кисты почек	25	9,6	17	14,3	8	5,7	<0,05
Склерозирующий паранефрит	20	7,7	16	13,4	4	2,8	<0,01
Гидронефроз	10	3,9	8	6,7	2	1,4	<0,01
Нефрогенная гипертензия	44	17,0	33	27,7	11	7,8	<0,001
Нефроптоз	3	1,2	2	1,7	1	0,7	<0,03
Снижение функции травмированной почки	123	47,5	82	68,9	41	29,3	<0,001
Частота оперативных вмешательств по поводу осложнений позднего посттравматического периода	69	26,6	57	47,9	12	8,6	<0,001

жением или отрывом почки от почечной ножки, которым по срочным показаниям сразу же после госпитализации была выполнена нефрэктомия. Однако отдалённые результаты нефрэктомий у больных этой группы в данной работе не рассматривались.

Все наблюдаемые нами пострадавшие с закрытыми травмами почек были обследованы в динамике – в момент срочной госпитализации больных в клинику сразу же после получения травмы, в ближайшем(раннем) посттравматическом периоде после выполненного лечения перед выпиской больных из стационара, и в позднем посттравматическом периоде – через 12 мес. – 26 лет после проведённого лечения.

Обследование было комплексным и включало общеклинические, лабораторные, ультразвуковые и рентгенологические методы исследования. Всем больным при госпитализации было выполнено ультразвуковое исследование почек, которое при дальнейшем наблюдении за ними многократно повторялось. При интерпретации сканограмм обращали внимание на контуры почки, её размеры, наличие образования как вокруг почки, так и внутривисцерального. У 76 пациентов при их госпитализации и в посттравматическом периоде было выполнено цветное дуплексное сканирование сосудов почек в режиме реального времени. У всех пациентов при их госпитализации были выполнены обзорная и экскреторная урографии, радиоизотопная ренография, у 52 пострадавших – компьютерная томография. Особое внимание уделяли функциональному состоянию пострадавшей почки в динамике.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программ Statistica-6. Применяли t-критерий Стьюдента. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Консервативное лечение было проведено 119 (45,9%) наблюдаемым нами больным, в том числе всем 39 поступившим с ушибом почки, 24 (46,2%) пострадавшим с разрывом фиброзной капсулы и повреждением паранефральной клетчатки и 56 (43,7%) пациентам с разрывом почечной ткани, но без проникновения разрыва в чашечно-лоханочную систему почки. Оно заключалось в назначении строгого постельного режима на 14-20 дней, назначении кровоостанавливающих препаратов в течение 5-7 дней, назначении у 90 больных этой группы препаратов, предупреждающих развитие грубых рубцов и сращений, назначении уроантисептиков или антибиотиков в течение 10-14 дней, проведении иммуностимулирующей терапии в течение 7 дней для профилактики развития хронического пиелонефрита.

Оперативное органосохраняющее лечение сразу же после госпитализации было выполнено 140 (54,1%) наблюдаемым пострадавшим с закрытой травмой почки, в том числе 28 (53,8%) больным с разрывом фиброзной капсулы и паранефрита, 72 (54,3%) пациентам с разрывом почечной паренхимы без проникновения раны в чашечно-лоханочную систему и всем 40 больным с разрывом почечной паренхимы с проникновением раны в чашечно-лоханочную систему почки. Оперативные вмешательства заключались в ушивании раны почки с тампонадой раны гемостатической губкой или фибриновой плёнкой с обязательным дренированием раны, а если имел место разрыв паренхимы с проникновением раны в чашечно-лоханочную систему почки, то и с обязательным наложением нефро- или пиелостомы.

Для ретроспективной оценки эффективности выбранного метода лечения закрытых поврежде-

ний почек имеет существенное значение изучение его результатов в позднем посттравматическом периоде. Анализ отдалённых результатов лечения закрытых повреждений почек позволил установить, что в позднем посттравматическом периоде в сроки от 12 мес. до 26 лет у 155 (59,8%) наблюдаемых нами больных был диагностирован хронический пиелонефрит, у 23 (8,9%) мы наблюдали образование камня в почке после травмы, у 25 (9,6%) были выявлены посттравматические кисты почки, у 20 (7,7%) – склерозирующий паранефрит, у 10 (3,9%) – гидронефроз, у 44 (17%) была диагностирована нефрогенная артериальная гипертензия, у 3 (1,2%) отмечено существенное опущение травмированной почки, а у 123 (47,5%) выявлено снижение функции травмированной почки. В табл. 2 приведены обобщённые данные о частоте осложнений позднего посттравматического периода у больных с закрытыми повреждениями почек в зависимости от предпринятого сразу же после полученной травмы метода лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Оказалось, что осложнения закрытых повреждений почек в позднем послеоперационном периоде были диагностированы у 169 (65,3%) из 259 обследованных и у них было выявлено 280 осложнений. Одно осложнение было выявлено у 105 пациентов этой группы, два осложнения – у 44, три осложнения – у 18 и четыре осложнения – у 2 обследованных. При этом оказалось, что после консервативного лечения осложнения в позднем посттравматическом периоде встречаются в 2,6 раза чаще, чем после выполнения у них оперативного лечения несмотря на то, что оперативное лечение было предпринято по поводу более существенно повреждения почек.

Наиболее частым осложнением позднего по-

сттравматического периода у наблюдаемых нами пострадавших был хронический пиелонефрит, который в отдалённом периоде был выявлен у 155 (59,8%) из 259 обследованных. Факторами, predisposing к развитию хронического пиелонефрита после закрытой травмы почки, являются нарушение оттока мочи из почки из-за сдавления пиелоуретерального сегмента и мочеточника гематомой или урогематомой, образование рубцовой ткани в паренхиме почки, склеротический паранефрит, сдавливающий почку снаружи, нарушение микроциркуляции в почке. Хронический пиелонефрит в позднем посттравматическом периоде был диагностирован у 101 (84,9%) больного после консервативного лечения, но только у 54 (38,6%) больных после оперативного лечения ($p < 0,001$).

Расширение чашечно-лоханочной системы почек с образованием гидронефротической трансформации было диагностировано у 10 (3,9%) наблюдаемых нами больных, при этом после оперативного лечения – у 2 (1,4%), а после консервативного – у 8 (6,7) больных ($p < 0,001$).

Склерозирующий паранефрит был выявлен в позднем посттравматическом периоде у 20 (7,7%) наблюдаемых нами больных с закрытой травмой почки, в том числе после оперативного лечения – у 4 (2,8%) больных, а после консервативного – у 16 (13,4), что в 4,8 раза чаще ($p < 0,001$).

Нефрогенную артериальную гипертензию в позднем посттравматическом периоде мы выявили у 44 (17,0%) больных, в том числе у 33 (27,7%) из 119 больных после консервативного лечения и у 11 (7,8%) больных после оперативного лечения ($p < 0,001$). Существенное значение в возникновении гипертензии имеет забрюшинная околопочечная гематома или урогематома с последующим развитием склерозирующего паранефрита и сдавлением почки.

Оперативные вмешательства, выполненные в позднем посттравматическом периоде у больных с закрытой травмой почки по поводу имеющихся осложнений

Таблица 3

Вид оперативного вмешательства	Всего	в том числе	
		после консервативного лечения (n=119)	после оперативного лечения (n=140)
Нефрэктомия	12	10	2
Пиелолитомия	10	9	1
Пластика лоханочно-мочеточникового сегмента	7	6	1
Нефропексия	2	2	-
Нефростомия с декапсуляцией почки	3	3	-
Пункция кисты почки	22	17	5
ДУВЛ	13	10	3
Всего	69(26,6%)	57(47,9%)	12(8,6%)

У 25 (9,6%) больных в позднем посттравматическом периоде мы наблюдали образование так называемых «посттравматических» кист почек. Они были выявлены у 8 (5,7%) больных после оперативного лечения и у 17 (14,3%) больных после консервативного лечения ($p < 0,001$).

Для коррекции описанных выше осложнений позднего посттравматического периода мы вынуждены были у 69 (26,6%) больных выполнить различные оперативные вмешательства, характер которых приведён в табл. 3. Операции на пострадавшей почке были выполнены у 12 (8,6%) пациентов после ранее выполненного хирургического лечения, но у 57 (47,9%) пациентов, леченных при получении травмы консервативно, что в 5,6 раза чаще ($p < 0,001$). Обращает на себя внимание частота выполнения в позднем посттравматическом периоде органоуносящей операции – нефрэктомии, которая была выполнена у 10 (8,4%) из 119 больных после консервативного лечения травмы почки, но только у 2 (1,4%) из 140 больных после оперативного лечения травмы почки ($p < 0,001$).

Функция травмированной почки в позднем посттравматическом периоде была снижена у 82 (68,9%) больных после консервативного лечения, но только у 41 (29,3%) пациента после оперативного лечения, выполненного сразу же после получения травмы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ отдалённых результатов лечения пострадавших, перенесших закрытые повреждения почек, позволяет заключить, что показания к оперативному органосохраняющему лечению пострадавших должны быть расширены, что уменьшит количество осложнений в позднем посттравматическом периоде. Показаниями к срочному органосохраняющему лечению пострадавших с закрытой

травмой почки являются как ушиб или разрыв паренхимы почки без проникновения раны в чашечно-лоханочную систему, но с продолжающимся внутренним кровотечением, нарастающей паранефральной гематомой, выраженной макрогематурией или гемотампонадой чашечно-лоханочной системы, так и разрыв почки с проникновением раны в чашечно-лоханочную систему.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА, ред. *Руководство по урологии*. Медицина, М., 1998; том 3; 10-33
2. Тиктинский ОЛ, Тиктинский НО. *Травмы мочеполовых органов*. Питер, СПб., 2002; 288
3. Bschieper Th, Kallieris D, Hauck E, Weidner W. Blunt renal trauma. *Eur Urol* 2001; 39(5): 75-79
4. Довлатян АА, Черкасов ЮВ. Травмы органов мочеполовой системы. *Урология* 2003; 4: 52-57
5. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Кувайдер М. Судьба больных, перенесших закрытые повреждения почек. В: *Актуальные вопросы урологии и андрологии*. СПб, 2001; 368-370
6. Carl P. Diagnosis and therapy of kidney trauma. *Ann Urol* 1997; 31(5): 281-287
7. Ткачук ВН. Закрытые повреждения почек. *Сов мед* 1978; 10: 52-56
8. Brown S, Hoffman D, Spiznak J. Limitation of routine spiral computized tomography in the evaluation of blunt renal trauma. *Swiss Surg* 1998; 5: 237-243
9. Баев ВА, Попов ВП, Радченко ЕН. Травма почек и мочевых путей. В: *Конференция Всероссийского общества урологов*. Ростов-на-Дону; 1993: 9-10
10. Matthews L, Spiznak J. The nonoperative approach to major blunt renal trauma. *Semin Urol* 1995; 13(1): 73-76
11. David M, Allen F, Mozzey M et al. Renal trauma: when to wait and when to operate. *Curr Opinion Urol* 1997; 7:138-141
12. Munoz D, Gutierrez C, Hidalgo F et al. Traumatic renal arterg thrombosis. *Semin Nephrol* 1998; 18(5): 558-565

Поступила в редакцию 23.09.2008 г.
Принята в печать 22.10.2008 г.

© С.Х.Аль-Шукри, И.Н.Ткачук, 2008
УДК 616.65-007.61-089-06:616.62-008.22

С.Х. Аль-Шукри¹, И.Н. Ткачук¹

ПРОФИЛАКТИКА ИРРИТАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ ПОСЛЕ ТРАНСУРЕТРАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРОСТАТЫ У БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.Kh. Al-Shukri, I.N. Tkachuk

THE PROPHYLACTICS OF IRRITATIONAL DISORDERS OF URINATION AFTER TRANSURETHRAL RESECTION OF PROSTATE GLAND IN PATIENTS WITH BENIGN HYPERPLASIA OF PROSTATE GLAND

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение влияния витапроста на частоту ирритативных расстройств акта мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находилось 704 больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которым была выполнена трансуретральная резекция простаты. 78 больных перед операцией получали витапрост-форте в комбинации с антибиотиками, а 626 – только антибиотики. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ирритативная симптоматика в послеоперационном периоде была отмечена у 3,8% больных, которые перед операцией получали витапрост, и у 10,1% больных, которые витапрост не получали. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Витапрост-форте существенно снижает частоту ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы, что позволяет рекомендовать этот препарат перед оперативным вмешательством всем больным доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, трансуретральная резекция простаты, биорегулирующее лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the study was the evaluation of the influence of vitaprost on the frequency of the irritational urination dysfunction after the transurethral prostate gland resection in patients with benign hyperplasia of the prostate gland. **PATIENTS AND METHODS.** 704 patients with benign hyperplasia of prostate gland, with transurethral resection of the prostate gland were evaluated. 78 patients received vitaprost-forte in combination with antibiotics before the operation, and 626 just antibiotics. **RESULTS.** Irritation symptoms in the post operative period were noticed in 3,8% of the patients who received vitaprost before the operation, and in 10,1% of the patients, who did not received vitaprost. **CONCLUSION.** Vitaprost-forte significantly decreases the frequency of the irritational urination disorders after transurethral resection of prostate gland in the patients with benign hyperplasia of prostate gland, which allows to recommend this medicine before the operative treatment to all patients with benign hyperplasia of prostate gland.

Key words: benign hyperplasia of prostate gland, transurethral resection of the prostate gland, bioregulating treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является самым распространенным заболеванием у мужчин пожилого и старческого возраста [1,2]. За последние 20 лет появилась возможность лечить больных с начальными стадиями этой болезни новыми и патогенетически обоснованными медикаментозными препаратами [3,4]. Однако и в настоящее время около 30 – 40%

мужчин, страдающих ДГПЖ, подвергаются оперативному лечению [5,6]. Среди всех методов оперативного лечения больных ДГПЖ наибольшее распространение получила трансуретральная резекция (ТУР) простаты [7]. Обладая высокой клинической эффективностью, ТУР предстательной железы имеет целый ряд осложнений, среди которых в послеоперационном периоде 15 – 25% прооперированных больных отмечают ирритативные расстройства мочеиспускания, которые существенно ухудшают качество их жизни [8,9]. Патогенез этих расстройств различен, однако исходны-

Аль-Шукри С.Х. 197022, С-Петербург, ул.Л.Толстого, 17. Кафедра урологии СПбГМУ им. И.П.Павлова. Тел. (812) 234-66-57.

ми причинами нарушения мочеиспускания в послеоперационном периоде у больных ДГПЖ принято считать системные нарушения микроциркуляции, ухудшение энергетического метаболизма детрузора, гормональный дисбаланс, гиперактивный мочевой пузырь [8,9], но одной из самых частых причин ирритативных расстройств является обострение воспалительного процесса в предстательной железе в послеоперационном периоде, особенно при сочетании перед операцией ДГПЖ и хронического простатита в латентной фазе воспаления [10,11].

Основными методами лечения пациентов ДГПЖ в послеоперационном периоде с целью устранения расстройств мочеиспускания продолжают оставаться назначение антибактериальной терапии и α – адреноблокаторов, проведение физиотерапевтического лечения (магнитной и лазерной терапии), однако при использовании этих методов у многих больных после ТУР не удается получить удовлетворительный результат [8,9,12]. Поэтому актуальной проблемой в настоящее время является поиск новых методов предупреждения и лечения ирритативных расстройств мочеиспускания после ТУР у больных ДГПЖ.

Ранее было доказано, что препараты биологического происхождения, выделенные из предстательной железы крупного рогатого скота (простатин, витапрост), оказывают органотропное действие на предстательную железу, снижают пролиферативную активность этого органа, усиливают синтез антигистаминовых и антисеротининовых антител, уменьшают отек предстательной железы и снижают активность воспалительного процесса в этом органе [3,13]. Витапрост в последние годы применяли как для лечения больных хроническим простатитом [14,15], так и для лечения больных, страдающих ДГПЖ [13,16].

Активным веществом витапроста является эндогенная субстанция сампрост (экстракт простаты), представляющая собой комплекс водорастворимых биологически активных пептидов, выделенных из предстательной железы быков и бычков, достигших половой зрелости. Препарат витапрост – форте выпускает в виде ректальных суппозиториях (доза по экстракту простаты – 100мг) ОАО «Нижфарм» (Россия). В 2006 году в соответствии с решением Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (№ 133 от 2 мая 2006 года) в ФГУ «НИИ урологии Росздрава» было проведено клиническое исследование витапроста – форте в качестве моноте-

рапии у больных ДГПЖ, имеющих умеренно выраженную инфравезикальную обструкцию [13]. Однако никто не применял витапрост – форте для профилактики ирритативных расстройств после ТУР у больных ДГПЖ.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния витапроста – форте на частоту ирритативных расстройств акта мочеиспускания после ТУР у больных ДГПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 78 больных ДГПЖ, которые для профилактики ирритативных расстройств мочеиспускания после ТУР перед оперативным вмешательством получали одновременно с антибактериальными средствами препарат биологического происхождения витапрост – форте в дозе 100мг 1 раз в сутки в виде ректальных суппозиториях в течение 2 месяцев. Эти больные составили основную группу.

В группу сравнения вошли 626 пациентов ДГПЖ, получавших перед ТУР только стандартную антибактериальную и противовоспалительную терапию.

Средний возраст больных основной группы составил $62,5 \pm 4,2$ года, а группы сравнения – $63,1 \pm 3,5$ года.

Клинические проявления болезни и объем предстательной железы перед оперативным вмешательством у больных основной группы и группы сравнения были аналогичными (табл. 1). Так, среднее значение суммарного балла симптоматики заболевания, рассчитанного по Международной шкале IPSS, составило у больных основной группы $27,6 \pm 3,2$ балла, а у больных группы сравнения – $28,1 \pm 2,7$ балла, объем предстательной железы перед операцией – $67,2 \pm 5,1$ см³ и $68,5 \pm 3,9$ см³, максимальная скорость потока мочи – $7,3 \pm 1,5$ мл/с и $7,1 \pm 0,9$ мл/с соответственно.

Все больные были оперированы с использованием стандартной методики ТУР предстательной железы. Для выполнения ТУР применяли резектоскопы с постоянной ирригацией (“K.Storz”) и ди-

Таблица 1

Характеристика больных ДГПЖ до лечения витапростом перед ТУР ($\bar{X} \pm m$)

Симптомы болезни	Основная группа (n=78)	Группа сравнения (n=626)
IPSS, баллы	$27,6 \pm 3,2$	$28,1 \pm 2,7$
$Q_{0.5}$, баллы	$5,1 \pm 0,5$	$5,0 \pm 0,6$
Объем предстательной железы, см ³	$67,2 \pm 5,1$	$68,5 \pm 3,9$
Количество остаточной мочи, мл.	$77,3 \pm 10,1$	$75,7 \pm 8,4$
Время мочеиспускания, с	$49,2 \pm 8,8$	$50,1 \pm 7,9$
Q_{max} , мл/с	$7,3 \pm 1,5$	$7,1 \pm 0,9$

аметром тубуса 26 – 28 Fr по шкале Шаррьера. Оперативное пособие выполняли под эпидуральной анестезией.

Больные были обследованы в динамике – перед оперативным вмешательством, в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах. При каждом обследовании проводили сбор анамнеза и физикальный осмотр пациента, регистрировали симптоматику ДГПЖ с использованием Международной шкалы суммарной оценки симптомов болезни (IPSS) и качества жизни (QoL), выполняли пальцевое исследование предстательной железы и ультразвуковое трансректальное исследование предстательной железы с доплерографией сосудов этого органа, клинические и биохимические лабораторные исследования крови и мочи, анализ крови на простатспецифический антиген, определение объема предстательной железы и количества остаточной мочи, выполняли урофлоуметрию. У 70 из 78 больных основной группы и у 106 из 626 больных группы сравнения перед ТУР проводили биопсию предстательной железы для получения характеристики тканей этого органа.

На основании данных анамнеза, анализов, трансректального ультразвукового исследования и морфологического исследования ткани предстательной железы, полученной как при биопсии этого органа перед ТУР, так и при выполнении этого вмешательства, у 59 (75,6%) больных основной группы и у 458 (73,2%) больных группы сравнения был диагностирован сопутствующий ДГПЖ хронический простатит.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведение предоперационной подготовки 78 больных ДГПЖ с помощью биорегуляторного пептида витапрост – форте уже перед ТУР позволило несколько снизить у них клинические проявления заболевания. После двухмесячного приема витапроста – форте у больных основной группы сумма баллов симптоматики по шкале IPSS снизилась с $27,6 \pm 3,2$ до $22,8 \pm 3,6$, скорость потока мочи возросла с $7,3 \pm 1,5$ мл/с до $9,3 \pm 0,9$ мл/с, количество остаточной мочи уменьшилось с $77,3 \pm 10,1$ мл до $60,9 \pm 8,9$ мл. Выявленную в процессе лечения витапростом – форте положительную динамику в клиническом течении ДГПЖ следует объяс-

нить уменьшением отека и снижением активности воспалительного процесса в предстательной железе за счет улучшения в ней микроциркуляции [15].

При обследовании больных в ближайшем послеоперационном периоде оказалось, что витапрост – форте снижает частоту ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты. Если в сроки до 3 месяцев и более после ТУР ирритативная симптоматика оставалась выраженной у 63 (10,1%) из 626 больных группы сравнения, которые перед операцией получали стандартную антибактериальную и противовоспалительную терапию, то из 78 больных основной группы, которые перед ТУР, кроме антибиотиков и противовоспалительных препаратов, получали и витапрост – форте, дизурия в эти же сроки после операции была отмечена только у 3 (3,8%) из них ($p < 0,01$).

При этом важно отметить, что в послеоперационном периоде дизурия у 63 больных группы сравнения была выражена более значительно, чем у 3 больных основной группы (табл. 2). Так, сумма баллов по шкале IPSS через 3 месяца после ТУР у больных группы сравнения составила $16,1 \pm 2,5$, а у больных основной группы – $5,9 \pm 0,7$ ($p < 0,01$), качество жизни – $3,9 \pm 0,6$ и $2,1 \pm 0,7$ ($p < 0,05$), функциональный объем мочевого пузыря – 148 ± 33 мл и 206 ± 41 мл ($p < 0,05$), а число мочеиспусканий за сутки – $10,9 \pm 3,4$ и 7 ± 1 ($p < 0,05$).

Мы проследили динамику симптомов ДГПЖ в послеоперационном периоде у больных, получавших перед ТУР витапрост – форте (основная группа), и у больных, получавших перед операцией только стандартную антибактериальную терапию (группа сравнения). Эти данные приведены в табл. 3. Средний балл по шкале IPSS непосредственно после удаления уретрального катетера и восстановления самостоятельного мочеиспускания (в среднем – через 7 дней после ТУР) почти соответствовал предоперационным данным как у больных основной группы, так и группы сравнения.

Таблица 2

Характеристика расстройств акта мочеиспускания в послеоперационном периоде через 3 месяца после ТУР у больных ДГПЖ с сохранившимися ирритативными симптомами ($\bar{X} \pm m$)

Симптомы	У больных группы сравнения	У больных основной группы
IPSS, баллы	$16,1 \pm 2,5$	$5,9 \pm 0,7$
$Q_{0\alpha}$, баллы	$3,9 \pm 0,6$	$2,1 \pm 0,7$
Функциональный объем мочевого пузыря, мл	148 ± 33	206 ± 41
Число мочеиспусканий за сутки	$10,9 \pm 3,4$	7 ± 1

Таблица 3

Динамика симптомов ДГПЖ на фоне оперативного лечения (ТУР) болезни ($\bar{X} \pm m$)

Симптомы болезни	Группы обследованных	До операции	В послеоперационном периоде				
			Через 7 дней	Через 14 дней	Через 1 мес	Через 3 мес	Через 6 мес
IPSS, баллы	Основная	22,8±3,6	27,3±4,1	12,1±1,8	8,3±0,7	4,0±0,5	3,2±0,6
	Сравнения	28,1±2,7	29,9±3,8	16,7±2,1	12,8±2,9	7,7±1,9	6,0±1,2
Q _{0α} , баллы	Основная	5,1±0,5	5,5±0,6	2,8±0,5	1,9±0,5	1,7±0,3	1,2±0,3
	Сравнения	5,0±0,6	5,8±0,2	3,9±0,3	3,3±0,3	2,9±0,5	2,5±0,4
Число мочеиспусканий за сутки	Основная	9,3±1,3	12,3±1,5	7,2±0,9	5,1±0,7	4,3±0,3	4,0±0,3
	Сравнения	9,6±2,0	15,9±1,1	10,3±1,2	8,7±1,0	4,4±0,9	4,2±0,5
Q _{max} , мл/с	Основная	9,3±0,9	7,4±1,8	12,8±0,7	16,9±0,8	18,7±0,9	19,9±0,4
	Сравнения	7,1±0,8	7,3±0,9	8,7±1,1	10,3±0,7	12,5±0,7	15,7±0,5

Однако в дальнейшем у пациентов, получавших перед ТУР витапрост – форте, суммарный балл симптоматики по Международной шкале IPSS снижался намного быстрее, чем у больных, получающих только стандартную антибиотикотерапию. Так, через 14 дней после операции средний балл IPSS у больных основной группы составил $12,1 \pm 1,8$, а у больных группы сравнения – $16,7 \pm 2,1$ ($p < 0,05$), через 1 месяц – $8,3 \pm 0,7$ и $12,8 \pm 2,9$ ($p < 0,01$), через 3 месяца – $4,0 \pm 0,5$ и $7,7 \pm 1,9$ ($p < 0,01$), через 6 месяцев – $3,2 \pm 0,6$ и $6,0 \pm 1,2$ ($p < 0,01$). При анализе динамики индекса качества жизни отмечена такая же закономерность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ полученных данных выявил, что наилучший эффект в отношении ирритативной симптоматики в послеоперационном периоде наблюдался у больных ДГПЖ, которые перед ТУР получали стандартную антибактериальную и противовоспалительную терапию. Ирритативная симптоматика у больных этой группы встречалась после ТУР у 10,1% из них, была наиболее выраженной и стойкой во времени. У больных ДГПЖ, которые перед ТУР наряду с антибактериальными препаратами получали и витапрост – форте, ирритативные симптомы после оперативного лечения были выявлены только у 3,8% и были слабо выраженными. В дневниках мочеиспускания больные основной группы отмечали не только значительное снижение частоты мочеиспусканий и увеличение порций мочи, но и отсутствие императивных позывов уже через 30 дней после операции.

Предоперационная подготовка больных ДГПЖ к ТУР предстательной железы с помощью витапроста – форте положительно влияет не только на частоту ирритативных симптомов в послеоперационном периоде, но и на субъективные и объективные симптомы болезни перед операцией, так как снижает средний балл симптоматики с $27,6 \pm 3,2$ до $22,8 \pm 3,6$, т.е. на 4,8 балла, увеличивает

скорость потока мочи с $7,3 \pm 1,5$ мл/с до $9,3 \pm 0,9$ мл/с и уменьшает количество остаточной мочи.

Ни у одного из 78 больных ДГПЖ в процессе предоперационной подготовки витапростом – форте не было отмечено нежелательных явлений, что свидетельствует о хорошей переносимости и безопасности препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали, что витапрост – форте существенно снижает частоту ирритативных расстройств мочеиспускания после ТУР у больных ДГПЖ. Это позволяет рекомендовать витапрост – форте у всех больных ДГПЖ перед оперативным вмешательством.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лопаткин НА (ред.). Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. М., 1999; 216
2. Emberton M, Andriole G, De la Rosette I et al. BPH. A progressive disease of the aging male. *Urology* 2003; 61: 267-273
3. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Лукьянов АЭ. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. СПб., 2000; 104
4. Souverein P, Erken I, De la Rosette I et al. Drug treatment of BPH and hospital admission for BPH-related surgery. *Eur Urol* 2003; 43: 528-534
5. Мартов АГ, Меринов ДС, Павлов ДА и др. Новые эндоскопические технологии в лечении доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2003; 2: 56-64
6. Камалов АА, Гущин БЛ, Дорофеев СД и др. Современные аспекты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Урология* 2004; 1: 30-34
7. Мартов АГ, Лопаткин НА. *Руководство по трансуретральной эндоскопической электрохирургии доброкачественной гиперплазии простаты*. М., 1997
8. Лоран ОБ, Лукьянов ИВ, Марков АВ. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с применением АПК «Андро-гин». *Урология* 2005; 3: 15-18
9. Марков АВ, Лукьянов ИВ, Лоран ОБ. Комплексная терапия ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты и аденомэктомии. *Урология* 2007; 4: 41-44
10. Ткачук ИВ, Аль-Шукри СХ. Сравнительный анализ

отдаленных результатов чрезпузырной аденомэктомии и трансуретральной резекции простаты у больных аденомой предстательной железы. В: *Актуальные проблемы урологии и андрологии: Материалы конференции*. Челябинск, 2007; 213-215

11. Мартов АГ, Меринов ДС, Корниенко СИ и др. Послеоперационные урологические осложнения трансуретральных электрохирургических вмешательств на предстательной железе по поводу аденомы. *Урология* 2006; 2: 25-31

12. Неймарк АИ, Неймарк БА. *Эфферентная и квантовая терапия в урологии*. М., 2003

13. Камалов АА, Ефремов ЕА, Дорофеев СД и др. Ви-

тапрост-форте в лечении больных с аденомой предстательной железы. *Урология* 2007;3: 39-47

14. Камалов АА, Дорофеев СД. Современные взгляды на проблему хронического простатита. *Рус мед журн* 2003; 11(4): 229-233

15. Ткачук ВН. *Хронический простатит*. М., 2006; 112

16. Мазо ЕБ, Кривоборцев ГГ, Суханов СВ и др. Эффективность и безопасность новой лекарственной формы препарата витапрост - таблетки в терапии пациентов с аденомой предстательной железы. *Урология* 2007; 6: 55-60

Поступила в редакцию 10.06.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© И.А.Корнеев, С.Ю.Глазнева, 2008
УДК 616.62-008.22-02:612.35.014.467-053

И.А. Корнеев¹, С.Ю. Глазнева¹

ВОЗРАСТНОЙ ДЕФИЦИТ АНДРОГЕНОВ И РАССТРОЙСТВА МОЧЕИСПУСКАНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

I.A. Korneev, S.U. Glasneva

THE AGE ANDROGEN DEFICIENCY AND DISORDERS OF URINATION: CLINICAL PARALLELS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ связей между клиническими и биохимическими признаками андрогенной насыщенности и показателями, характеризующими состояние предстательной железы и мочеиспускание у мужчин старшего возраста. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 55 мужчин в возрасте от 40 до 80 лет (средний возраст 61,1 ± 1,3 год) с расстройствами мочеиспускания на фоне ДГПЖ 43 (78%) и хронического простатита 12 (22%). Наряду с общеклиническими методами исследования, всем пациентам было выполнено измерение уровней простатического специфического антигена, а также общего и свободного тестостерона крови, а также ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и предстательной железы, урофлоуметрия. Пациенты заполнили анкеты IPSS и AMS, позволяющие дать количественную оценку жалоб на расстройства мочеиспускания и симптомов возрастного андрогенодефицита. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Биохимические признаки андрогендефицитного состояния были выявлены у 46 (83%) мужчин при оценке общего тестостерона крови и у 19 (35%) пациентов – при анализе уровня свободного тестостерона. В соответствии с результатами опроса по анкете AMS симптомы возрастного дефицита андрогенов обнаружены в 46 (84%) случаях. Чувствительность анкеты AMS по выявлению больных с дефицитом андрогенов составила 87%, специфичность – 11%. Более высоким значениям тестостерона крови соответствовали больший возраст больных, объем предстательной железы ($r=0,32$; $p=0,035$), большая продолжительность акта мочеиспускания ($r=0,35$; $p=0,041$), больший объем остаточной мочи ($r=0,31$; $p=0,041$), большая частота уретропиелоектазии ($r=0,28$; $p=0,068$) и хронической почечной недостаточности ($r=0,49$; $p=0,001$). Низкий уровень тестостерона крови чаще наблюдали у больных с группой крови АВ(IV) ($\chi^2=15,9$; $p=0,001$), хроническим простатитом ($r=0,26$; $p=0,095$), со склерозом предстательной железы ($r=0,25$; $p=0,096$), а также при наличии признаков воспаления в мочевых путях – примесей лейкоцитов, слизи и белка ($r=0,27$; $p=0,083$, $t=2,0$; $p=0,056$ и $t=2,59$; $p=0,015$ соответственно). Достоверность связей между показателями концентрации андрогенов в крови и числом баллов анкет IPSS и AMS оказалась ниже пороговой величины ($p>0,1$), однако, симптомы накопления оказались более выраженными у мужчин с дефицитом тестостерона ($t=2,40$; $p=0,020$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, в соответствии с полученными нами данными, существует тесная связь между андрогенной насыщенностью организма и показателями, характеризующими акт мочеиспускания, при этом ключевую роль играет состояние предстательной железы.

Ключевые слова: возрастной андрогенодефицит, расстройства мочеиспускания.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation: to analyze the connection between clinical and biomechanical characters of androgen saturation and values, characterizing the state of prostate gland and urination in older age males. **PATIENTS AND METHODS.** 55 males of the age from 40 to 80 years old (mean age 61,1 ± 1,3 years) with urination disorders, with BHPG 43 patients (78%) and chronic prostatitis 12 (22%). Besides basic clinical methods, to all patients an evaluation of the prostatic specific antigen, total and free blood testosterone, ultrasound investigation of kidneys, urinary bladder and prostate gland, urofloumetry was performed. Patients filled out the IPSS and AMS questionnaire, which allowed to give a quantative evaluation of the complaints on the urinary disorders and of the age androgen deficiency syndrome. **RESULTS.** The biochemical signs of the state of androgen deficiency were noted in 46 (83%) of the patents in the evaluation of the total blood testosterone and in 19 (35%) patents in the analysis of the free testosterone level. In accordance with the AMS questionnaire results the symptoms of the androgen age deficiency were noted in 46 (84%) cases. The sensitivity of the AMS questionnaire on the exposure of the patients with androgen deficiency was 87%, and the specificity – 11%. With the higher values of testosterone level correlated higher age of the patients, volume of the prostate gland ($r=0,32$; $p=0,035$), higher duration of urinary act ($r=0,35$; $p=0,041$), higher volume of residual urine ($r=0,31$; $p=0,041$), higher frequency of uretheropyeloectasy ($r=0,28$; $p=0,068$) and chronic renal insufficiency ($r=0,49$; $p=0,001$). The low level of blood testosterone is more frequently noted in patients with the blood group AB (IV) ($\chi^2=15,9$; $p=0,001$), chronic prostatitis ($r=0,26$; $p=0,095$), with sclerosis of prostate gland ($r=0,25$; $p=0,096$), and also with the presence of the inflammation signs at the urinary tract – leucocytes, mucosa and proteins ($r=0,27$; $p=0,083$, $t=2,0$; $p=0,056$ and $t=2,59$; $p=0,015$ accordingly). The reliability of the

Корнеев И.А. 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6/8, кафедра урологии ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова». Тел. (812)234-01-61, e-mail: korneyev@spmu.rssi.ru

connections between the values of androgen blood concentration and the score amount of the IPSS and AMS questionnaire was lower than the base value ($p > 0,1$), however, the accumulation symptoms were more expressed in men with testosterone deficiency ($t = 2,40$; $p = 0,020$). **CONCLUSION.** So in accordance with received data, there is a close connection between androgen saturation of the organism and the values, characterizing the urination act, where the prostate gland plays the key role.

Key words: age androgen deficiency, urination disorders.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы значительно возрос интерес специалистов к проблеме возрастного дефицита андрогенов у мужчин. Доказано, что это патологическое состояние широко распространено, приводит к копулятивным расстройствам и снижению качества жизни, а также тесно связано с другими заболеваниями: сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом и др [1]. Кроме того, его в основном наблюдают у мужчин старшего возраста, при котором часто встречаются вызывающие нарушение мочеиспускания заболевания предстательной железы: доброкачественная гиперплазия, рак, хронический простатит. Известно, что тестостерон обеспечивает развитие и увеличение размеров предстательной железы в пубертатном периоде [2], однако, мнения специалистов о роли андрогенов в патогенезе болезней этого органа у мужчин противоречивы [3, 4, 5]. Влияние мужских половых гормонов на мочеиспускание также изучено недостаточно полно [4]. В связи с этим представляет интерес анализ связей между клиническими и биохимическими признаками андрогенной насыщенности и показателями, характеризующими состояние предстательной железы и мочеиспускание у мужчин старшего возраста.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены материалы обследования 55 мужчин, обратившихся в клинику урологии по поводу расстройств мочеиспускания и планового обследования состояния предстательной железы. Возраст колебался от 40 до 80 лет и в среднем составил $61,1 \pm 1,3$ год. Всем пациентам было выполнено клиническое обследование: сбор анамнеза и сведений о сопутствующих заболеваниях, оценку объективного статуса, комплексное клиничко-лабораторное обследование, включая измерение уровней простатического специфического антигена, а также общего и свободного тестостерона крови, ультразвуковое исследование почек, мочевого пузыря и предстательной железы, урофлоуметрию. Кроме того, пациенты заполнили анкеты IPSS [6] и AMS [7], позволяющие произвести количественную оценку нарушений мочеиспускания и возрастных симптомов дефицита андрогенов. В систему оценки состояния больных также была введена переменная «наличие биохимичес-

кого подтверждения синдрома дефицита тестостерона», имеющая два значения – «есть» и «нет». Для интерпретации результатов клиничко-лабораторного обследования при диагностике возрастного дефицита андрогенов были использованы рекомендации Европейской ассоциации урологов [8], а также рекомендации лаборатории, в соответствии с которыми нижней границей нормальных значений уровня свободного тестостерона крови считали 225 пмоль/л [9].

Достоверность связей между признаками анализировали при помощи t-теста Стьюдента, χ^2 -теста, коэффициента ранговой корреляции Спирмена, множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Большинство обратившихся для обследования мужчин предъявляли жалобы на расстройства мочеиспускания, сумма баллов по шкале IPSS в среднем составила $14,9 \pm 1,0$. Несмотря на то, что возрастные симптомы не были причиной обращения, слабую, умеренную и тяжелую симптоматику андрогенодефицита мы наблюдали у 15 (27%), 19 (35%) и 12 (22%) больных соответственно.

21 (38%) больных имели избыточный вес – индекс массы тела варьировал от 18 до 34 и в среднем составил $25,1 \pm 0,5$, а также сопутствующие заболевания: гипертоническую болезнь, стенокардию и постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма, заболевания сосудов нижних конечностей, хроническую обструктивную болезнь легких, хронические заболевания билиарной системы, сахарный диабет I и II типов и хронический гепатит – 40 (73%), 25 (46%) и 11 (20%), 11 (20%), 22 (40%), 8 (15%), 6 (11%), 1 (2%) и 5 (10%) и 3 (6%) соответственно.

У 42 (76%) пациентов была диагностирована доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), у 18 (33%) – хронический абактериальный простатит, в том числе у 6 (11%) мужчин – со склерозом шейки мочевого пузыря. Объемы предстательной железы и остаточной мочи после мочеиспускания в среднем составили $40,9 \pm 3,2$ и $82,9 \pm 18,1$ см³ соответственно; максимальная и средняя скорости мочеиспускания, а также время мочеиспускания были равны $14,7 \pm 1,0$ и $9,0 \pm 0,8$ см/с, а также $34,9 \pm 1,8$ с соответственно. Средние значения концентрации общего и свобод-

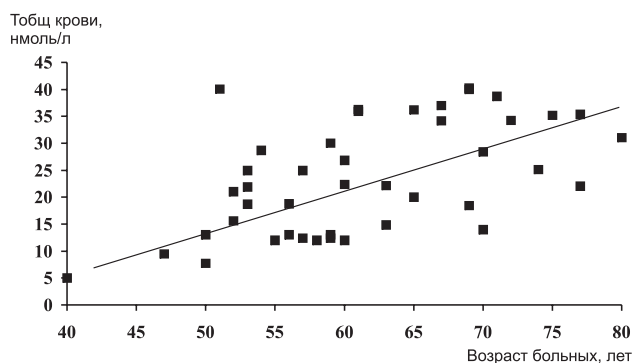


Рисунок. Зависимость между уровнем общего тестостерона крови и возрастом обследованных больных.

ного тестостерона крови, глобулина, связывающего половые стероиды и простатического специфического антигена были равны $22,9 \pm 1,5$ нмоль/л и $0,44 \pm 0,03$ ммоль/л, $48,9 \pm 4,0$ и $2,9 \pm 0,5$ нмоль/мл.

Биохимические признаки андрогендефицитного состояния были выявлены у 46 (83%) мужчин при оценке общего тестостерона крови и у 19 (35%) пациентов – при анализе уровня свободного тестостерона. В соответствии с результатами опроса по анкете AMS симптомы возрастного дефицита андрогенов обнаружены в 46 (84%) случаях. Чувствительность анкеты AMS по выявлению больных с дефицитом андрогенов составила 87%, специфичность – 11%.

Более высоким значениям тестостерона крови соответствовали больший возраст больных (рисунок), объем предстательной железы ($r=0,32$; $p=0,035$), большая продолжительность акта мочеиспускания ($r=0,35$; $p=0,041$), больший объем остаточной мочи ($r=0,31$; $p=0,041$), большая частота уретеропиелозктазии ($r=0,28$; $p=0,068$) и хронической почечной недостаточности ($r=0,49$; $p=0,001$). При помощи регрессионного анализа установлено, что зависимость между возрастом и уровнем общего тестостерона крови может быть представлена следующим ($R^2=0,3$; $F=20,2$; $p<0,001$) выражением:

$$To = 6,56 + 0,005 \times B \quad (1),$$

где

To – уровень общего тестостерона крови нмоль/л,

B – возраст больных, лет

Низкий уровень тестостерона крови чаще наблюдали у больных с группой крови АВ(IV) ($\chi^2=15,9$; $p=0,001$), хроническим простатитом ($r=0,26$; $p=0,095$), со склерозом предстательной железы ($r=0,25$; $p=0,096$), а также при наличии признаков воспаления в мочевых путях – примесей лейкоцитов, слизи и белка ($r=0,27$; $p=0,083$, $t=2,0$; $p=0,056$ и $t=2,59$; $p=0,015$ соответственно). Достоверность связей между показателями concentra-

ции андрогенов в крови и числом баллов анкет IPSS и AMS оказалась ниже пороговой величины ($p>0,1$), однако, симптомы накопления оказались более выраженными у мужчин с дефицитом тестостерона ($t=2,40$; $p=0,020$).

Обнаружена тесная связь между возрастными симптомами, выраженными суммой баллов по шкале AMS и симптомами нижних мочевых путей, оцененных в соответствии со шкалой IPSS ($r=0,51$; $p<0,001$), достоверность оказалась высокой для симптомов накопления и опорожнения ($r=0,52$; $p<0,001$ и $r=0,41$; $p<0,001$ соответственно). Кроме того, возрастные симптомы были более выражены у мужчин, имеющих биохимические признаки дефицита тестостерона ($r=0,29$; $p=0,037$), страдающих ИБС и стенокардией ($r=0,28$; $p=0,048$), с более высоким содержанием в крови палочкоядерных лейкоцитов ($r=0,32$; $p=0,011$), билирубина ($r=0,27$; $p=0,031$), липопротеидов низкой ($r=0,90$; $p=0,015$) и очень низкой ($r=0,90$; $p=0,014$) плотности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Урологические аспекты проблемы возрастного дефицита андрогенов у мужчин стали широко обсуждать сравнительно недавно, после того, как ряду исследовательских коллективов удалось убедительно продемонстрировать тенденцию к уменьшению выработки тестостерона у мужчин после 30-летнего возраста [1, 2, 5], сопровождающемуся появлению характерных симптомов [5]. Появление в арсенале специалистов высокоэффективных лекарственных средств, позволяющих удерживать показатели тестостерона крови в границах нормальных значений, открыло перспективы повышающей качество жизни заместительной гормональной терапии для мужчин старшего возраста [8].

Диагностика возрастного дефицита андрогенов должна быть основана на комплексной оценке клинических симптомов болезни и биохимическом подтверждении низкого уровня тестостерона крови [2], однако, подходы к оценке жалоб больных в настоящее время не стандартизированы, а точность лабораторной диагностики стероидных гормонов зависит от большого количества параметров, которые не всегда удается принять во внимание [3]. Кроме того, многие авторы отмечают парадоксально низкую достоверность связей между выраженностью симптомов и уровнем тестостерона крови. Отражения этих противоречий мы наблюдали и в нашей работе.

Так, несмотря на сравнительно высокую чувствительность, специфичность рекомендованной для выявления мужчин с андрогенным дефицитом

анкеты AMS составила лишь 11%. Это значительно ниже аналогичного показателя в работе J.E. Morley и соавт. (2006) [10], что, очевидно, можно, с одной стороны, связать с особенностями анкеты, а, с другой стороны, объяснить различиями обследованных больных. Анкета AMS была создана для оценки возрастных симптомов и содержит вопросы, характеризующие соматические, психологические и сексологические аспекты жизни. Попытка использовать эту анкету для выявления возрастного дефицита андрогенов зарубежными авторами оказалась успешной: чувствительность и специфичность диагностики позволили широко рекомендовать применение шкалы AMS в клинической практике [8]. Большинство обследованных нами пациентов имело избыточный вес и страдало от сопутствующих заболеваний, кроме того, они могли иметь не связанные с дефицитом тестостерона причины нарушения психологического и сексологического компонентов, например, обусловленные расстройствами мочеиспускания. При этих условиях анкетирование неизбежно привело к большому числу ложноположительных результатов, что могло быть следствием специфики заболевания обследованных нами пациентов, так и отражением особенностей больных с расстройствами мочеиспускания в целом. Кроме того, достоверность связей между величиной суммарного показателя вопросника АМС и уровнями общего и свободного тестостерона оказалась ниже порогового значения ($p > 0,1$), его удалось преодолеть только при использовании упрощенного показателя «наличие биохимического подтверждения синдрома дефицита тестостерона» ($t=2,20$; $p=0,032$). Следует продолжить наблюдения, чтобы установить целесообразность применения анкеты АМС у мужчин с расстройствами мочеиспускания, а также наметить пути повышения специфичности анкетирования у этого специфического контингента больных.

Интерпретация лабораторных показателей общего и свободного тестостерона крови с позиций современных рекомендаций диагностики возрастного дефицита андрогенов в нашем исследовании нередко оказывалась противоречивой. На основании накопленного опыта в клинической практике, наряду с определением свободного тестостерона иммуноферментным методом, мы рассчитываем уровень свободного тестостерона крови по номограмме Vermeulen и соавт. (1999) [9]. При наличии симптомов гипогонадизма и низких нормальных значений уровня тестостерона крови мы обсуждаем с пациентами возможность применения заместительной гормональной терапии.

Несмотря на то, что поводом для обращения к врачу-урологу у обследованных нами мужчин являлись расстройства мочеиспускания и стремление выполнить контрольное обследование состояния предстательной железы, более трети из них имели снижение уровня тестостерона крови, сопровождающееся соответствующими симптомами. Это подтверждает мнение специалистов о том, что мужчины, как правило, не воспринимают возрастной дефицит андрогенов как самостоятельное заболевание и считают, что жалобы обусловлены возрастом [2]. Болезнь оставалась бы нераспознанной, если бы врач не инициировал соответствующую беседу и не назначил бы обследование. В нашем исследовании, как и в большинстве работ других авторов, отмечена тесная связь между дефицитом тестостерона, сахарным диабетом II типа, ожирением, гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Очевидно, что междисциплинарный подход и осведомленность врачей различных специальностей о методах диагностики и лечения больных с возрастным дефицитом андрогенов позволят оказать пациентам необходимую помощь.

В соответствии с полученными нами данными, существует тесная связь между андрогенной насыщенностью организма и показателями, характеризующими акт мочеиспускания, при этом ключевую роль играет состояние предстательной железы. У обследованных мужчин, большинство из которых страдали ДГПЖ, большим значениям уровня тестостерона крови соответствовали большие размеры простаты, и, следовательно, клинические признаки обструкции мочевых путей. Наша работа добавляет аргументы в пользу сторонников осторожного использования андрогенов у мужчин с ДГПЖ и рассматривающих обструкцию нижних мочевых путей на фоне этого заболевания как противопоказание к заместительной гормональной терапии тестостероном.

Низкому уровню тестостерона соответствовали меньшие размеры предстательной железы, а также асептическое воспаление этого органа, в том числе и с исходом в склероз шейки мочевого пузыря, сопровождающееся характерными изменениями в моче. Эти наблюдения укладываются в современные представления о гормональной регуляции простаты, согласно которым гипогонадизм может служить фоновым процессом для развития воспаления с последующей дисплазией, простатической интраэпителиальной неоплазией и злокачественной трансформацией [11]. Коррекция дефицита андрогенов у этой категории пациентов представляется оправданной со многих позиций, возможно,

что она также позволит снизить тяжесть ирритативных симптомов нижних мочевых путей, вызванных воспалением простаты или непосредственно гипогонадизмом [1,2].

Любопытным наблюдением, идущим вразрез с существующими представлениями о возрастном дефиците андрогенов, является увеличение концентрации тестостерона крови с возрастом мужчин. Вероятным объяснением этого является преобладание среди обследованных пациентов ДГПЖ, а также положительные достоверные корреляции между размерами простаты, возрастом больных и уровнем тестостерона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в нашей работе были исследованы особенности диагностики и клинической картины возрастного дефицита андрогенов у мужчин с расстройствами мочеиспускания. Принимая во внимание, что такие пациенты составляют большинство обращающихся для планового обследования к урологу, следует учитывать выявленные особенности в клинической практике.

Благодарность

Авторы выражают глубокую благодарность к.м.н. Козлову В.В. за помощь в статистической обработке материалов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Корнеев ИА. Сексуальная функция у мужчин с сопутствующими урологическими заболеваниями. *Урология* 2005; (3): 18-22
2. Дедов ИИ, Калинин СЮ. *Возрастной андрогенный дефицит у мужчин*. Практическая медицина, М., 2006; 239
3. Корнеев ИА. Достоверность методов оценки уровня тестостерона и резистентность андрогеновых рецепторов при диагностике возрастного дефицита андрогенов у мужчин. *Андрология и генитальная хирургия* 2007; (2): 6-9
4. Лоран ОБ, Вишневский ЕЛ, Вишневский АЕ. *Лечение расстройств мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией простаты α -адреноблокаторами*. Медицина, М, 1998; 124
5. Ponholzer A, Temml C, Mock K, Marszalek M, Obermayr R, Madersbacher S. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in 2869 men using a validated questionnaire. *Eur Urol* 2005; 47(1): 80-85
6. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett AT. The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 1992; 48(5):1549-1557
7. Heinemann LAJ, Zimmermann T, Vermeulen A, Thiel CA. New 'Aging Male's Symptoms' (AMS) Rating Scale. *The Aging Male* 1999; 2: 105-114
8. Neischlag E, Swerdloff R, Behre HM et al. Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males. ISA, ISSAM, and EAU recommendations. *Eur Urol* 2005; 48(1): 1-4
9. Vermeulen A, Verdonik L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3666-3672
10. Morley JE, Perry HM 3rd, Kevorkian RT, Patrick P. Comparison of screening questionnaires for the diagnosis of hypogonadism. *Maturitas* 2006; 54(3): 305-306
11. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов*. Питер, СПб., 2000; 100-220

Поступила в редакцию 3.09.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© И.А.Корнеев, О.Д.Ягмуров, А.С.Аль-Шукри, Е.С.Завьялова, 2008
УДК 616.62-006.6-036.8:612.181

И.А. Корнеев¹, О.Д. Ягмуров², А.С. Аль-Шукри¹, Е.С. Завьялова¹

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ АНГИОГЕНЕЗА ОПУХОЛИ В ТЕЧЕНИИ ПЕРЕХОДНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

I.A. Korneev, O.D. Yagmurov, A.S. Al-Shukri, E.S. Zavialova

THE PROGNOSTIC ROLE OF TUMOR ANGIOGENESIS IN THE COURSE OF TRANSITIONAL CELL CANCER OF URINARY BLADDER

Кафедры ¹ урологии и ² патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: изучить особенности ангиогенеза переходно-клеточных опухолей мочевого пузыря и сопоставить их с клиническими данными, степенью дифференцировки и глубиной инвазии опухоли. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены материалы клинического обследования 16 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря. Сосуды образцов опухолевой ткани были окрашены иммуногистохимическим методом с использованием антител к CD34. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Глубина инвазии рака Tis, Ta, T1, T2, T3, T4 и TX была выявлена в 1 (6%), 2 (13%), 1 (6%), 6 (36%), 2 (13%), 2 (13%), 2 (13%) случаях соответственно, а степень дифференцировки G1, G2 и G3 – в 6 (36%), 6 (36%) и 4 (28%) случаях соответственно. С понижением степени дифференцировки переходно-клеточных карцином число микрососудов в опухолевой ткани возрастало ($r=0,68$; $p=0,04$; $rs=0,56$; $p=0,023$; $N=6,55$; $p=0,038$; $F=9,41$; $p=0,003$). Опухоли с умеренной и низкой степенью дифференцировки достоверно различались по плотности микрососудов ($t=2,94$; $p=0,019$). Сравнительное изучение опухолевой ткани со степенями дифференцировки G1 и G3 показало, что они отличались по числу микрососудов в поле зрения в наибольшей степени ($t=4,34$; $p=0,002$; $U=0,00$; $p=0,011$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Проведенное исследование дает основание считать, что определение ангиогенной активности карцином мочевого пузыря может быть полезным для прогноза течения заболевания. Определение интенсивности кровоснабжения опухоли позволило нам сделать вывод о том, что оно тесно связано со степенью дифференцировки переходно-клеточных карцином и может быть рекомендовано в качестве клиничко-морфологического критерия, дополняющего существующую классификацию переходно-клеточного рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: переходно-клеточный рак мочевого пузыря, ангиогенез, прогноз.

ABSTRACT

THE AIM of the study to investigate the special features of angiogenesis of transitional cell cancer of urinary bladder and correlate them with clinical data, degree of differentiation and deep invasion of the tumor. **PATIENTS AND METHODS.** The retrospective analysis of clinically investigated 16 patients with transitional-cellular tumor of urinary bladder was conducted. The vessels of the tumor tissues were colored by means of immunohistochemical method with the use of CD34 antibodies. **RESULTS.** The depth of the invasion of the tumor Tis, Ta, T1, T2, T3, T4 and TX was detected in 1 (6%), 2 (13%), 1 (6%), 2 (13%), 2 (13%), 2 (13%) cases accordingly, and the stage of the differentiation G1, G2 and G3 – in 6 (36%), 6 (36%) and 4 (28%) cases accordingly. With the lower stage of the differentiation of transitional cell carcinoma the amount of micro-vessels in the tumor tissues increased ($r=0,68$; $p=0,04$; $rs=0,56$; $p=0,023$; $N=6,55$; $p=0,038$; $F=9,41$; $p=0,003$). Tumors with moderate and low stage of the differentiation were reliably different by the density of micro-vessels ($t=2,94$; $p=0,019$). The comparative study of tumor tissue with the stages of differentiation G1 and G2 showed that they differ in the number of micro-vessels in the observation field in the greatest extent ($t=4,34$; $p=0,02$; $U=0,00$; $p=0,011$). **CONCLUSION.** The conducted investigation allows to make the conclusion that the determination of the angiogenic activity of carcinoma of the urinary bladder can be a valuable factor for prognosis of the disease course. The determination of the intensity of the blood flow of the tumor allows us to suppose that it is closely connected with the differentiation stage of the transitional cell carcinoma and could be recommended as a clinico-morphological criteria, supplementing the current classification of the transitional-cellular tumor of urinary bladder.

Key words: transitional-cellular tumor of urinary bladder, angiogenesis, prognosis.

ВВЕДЕНИЕ

Рак мочевого пузыря относится к наиболее частым злокачественным новообразованиям и составляет 2-5% от всех злокачественных новообразований человека. В структуре онкологической заболеваемости он занимает 11-е место и дости-

гает 10-15 случаев на 100 000 человек в год [1]. Выбор метода лечения больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря в настоящее время базируется на традиционных прогностических факторах: глубине инвазии и степени дифференцировки. Очевидно и то, что эти признаки не могут полноценно предсказать дальнейшее течение болезни. В настоящее время исследователями ведется

Завьялова Е.С. 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого д.17, тел. 8-921-759-24-04, e-mail: dr.zavialova@mail.ru

поиск клинико-морфологического критерия, который позволил бы получить дополнительную прогностическую информацию и точнее спрогнозировать биологическое поведение карцином. Несмотря на эти усилия, до сих пор вопрос остается открытым.

Прогноз течения заболевания зависит от опухолевой прогрессии и вероятности появления метастазов. Эти характеристики тесно связаны с ангиогенезом опухоли, который необходим для ее дальнейшего роста и развития. Исследователями установлено, что одним из ключевых этапов инвазии и метастазирования злокачественных образований является активация ангиогенеза опухоли. Она обусловлена гипоксией опухолевой ткани, вследствие которой начинается продукция ангиогенных факторов: эндотелиального фактора роста сосудов, фактора роста фибробластов и других. Образование новых сосудов включает дегенерацию базальной мембраны сосудов, активацию эндотелиоцитов, их миграцию за пределы сосуда с последующей пролиферацией на месте [2].

Количественным отражением интенсивности ангиогенеза является плотность микрососудов опухоли, которые подсчитывают после окраски сосудов иммуногистохимическими методами, используя антитела к фактору VIII, CD34 или CD31. Было установлено, что повышенная плотность сосудов характерна для более агрессивных опухолей с худшим прогнозом [3]. Прогностическая ценность изучения плотности микрососудов была показана при исследовании рака желудка, молочной железы и предстательной железы [4–6]. Большинство авторов, исследовавших кровоснабжение переходноклеточных карцином, пришли к выводу, что пациенты с высокой плотностью микрососудов имеют достоверно больший риск рецидивирования опухоли и меньшую продолжительность жизни по сравнению с теми, у кого этот показатель меньше [7]. Опубликованы данные, согласно которым плотность микрососудов является независимым прогностическим фактором прогрессии заболевания для инвазивных опухолей, а также ее взаимосвязь с наличием скрытых метастазов в лимфатических узлах [8,9]. Однако в литературе существуют разногласия относительно прогностической ценности ангиогенеза опухолей. Так, некоторые авторы не выявили взаимосвязи между плотностью микрососудов и прогнозом карцином мочевого пузыря [10]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение роли ангиогенеза переходноклеточных опухолей мочевого пузыря и сопоставление их с клиническими данными, степенью дифференцировки и глубиной инвазии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно изучены материалы клинического обследования 16 больных переходно-клеточным раком мочевого пузыря, проходивших лечение в урологических клиниках СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова и ВМА им. С.М. Кирова и находившихся на диспансерном наблюдении. 10 (62%) пациентам была произведена трансуретральная резекция, 3 (19%) выполнена радикальная цистэктомия, у 3 (19%) больных опухоль мочевого пузыря была неоперабельной. Соотношение мужчин и женщин было 15:1, средний возраст пациентов составил 66 ± 9 лет. Минимальный размер опухоли был 1 см, максимальный – 8 см, средние размеры составили $2,8 \pm 2,6$ см. У половины больных карциномы были одиночные, другая половина имела множественные опухоли. У 3 (19%) пациентов оперативные вмешательства были выполнены по поводу рецидивных карцином, у 13 (81%) опухоли были первичными.

Из материала, взятого во время операции, приготавливались гистологические срезы толщиной 5 – 7 мкм, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Затем проводилось при увеличении $\times 600$ обзорное гистологическое исследование изучаемых структур с выявлением глубины инвазии и степени дифференцировки рака. Иммуногистохимические реакции проводились с антителами к CD34 фирмы «Дакко», Дания.

Полученные данные обзорного гистологического и иммуногистохимического исследования сопоставлялись с результатами диспансерного наблюдения за пациентами в течение 5 лет. Средний срок наблюдения составил 51 ± 32 месяца. За время наблюдения рецидивы были выявлены у 7 (44%) больных, средний срок безрецидивного промежутка составил 7 ± 6 месяцев, 7 (44%) пациентов умерли вследствие опухолевой прогрессии и рецидивирования.

При статистической обработке результатов учитывались параметры распределения. Анализировались корреляционные связи между признаками с использованием коэффициента корреляции Пирсона, непараметрического rs-теста, Н-критерия Краскала-Уоллеса и однофакторного дисперсионного анализа, а сравнение средних величин – с помощью t-критерия Стьюдента и непараметрического U-теста Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При обзорном гистологическом исследовании препаратов было выявлено, что глубина инвазии рака Tis, Ta, T1, T2, T3, T4 и TX была выявлена в 1 (6%), 2 (13%), 1 (6%), 6 (36%), 2 (13%), 2 (13%), 2

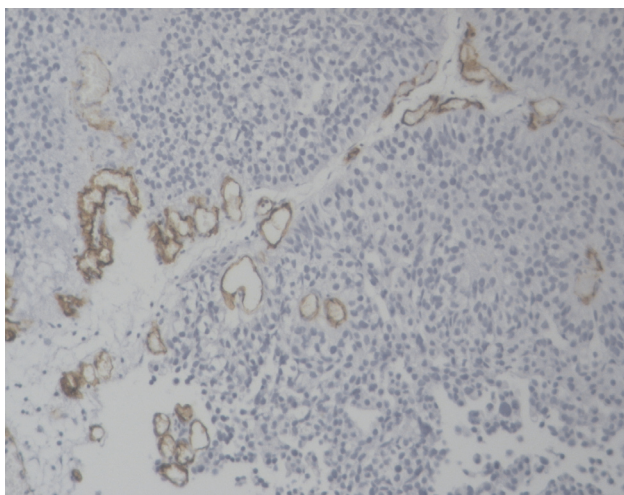


Рис. 1. Переходно-клеточный рак мочевого пузыря, контрастированы микрососуды. Микрофотография. Окраска гематоксилин-эозин и иммуногистохимическая окраска к фактору CD34 эндотелия, увеличение $\times 400$.

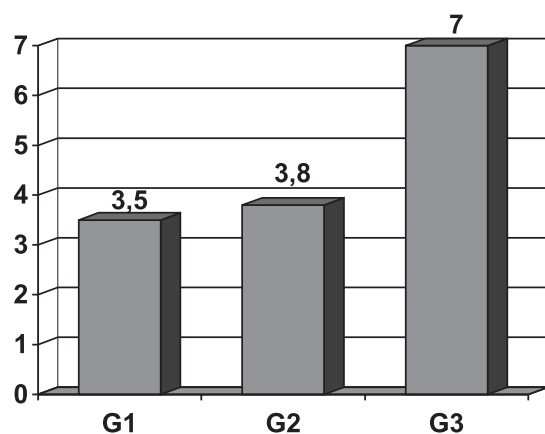


Рис. 2. Зависимость плотности микрососудов от степени дифференцировки опухолевой ткани.

(13%) случаях соответственно, а степень дифференцировки G1, G2 и G3 – в 6 (36%), 6 (36%) и 4 (28%) соответственно.

В результате исследования было установлено, что образцы опухолевой ткани отличались друг от друга по плотности микрососудов. При анализе распределения было выявлено, что для плотности микрососудов были характерны правосторонняя асимметрия и островершинное распределение. Такое распределение этого признака свидетельствует о том, что с одной стороны вариабельность этого признака была относительно небольшой, а с другой – что на фоне средних значений были высоко васкуляризированные карциномы с высокой плотностью сосудистой сети.

Не было выявлено корреляционных взаимосвязей между клиническими данными пациентов, наличием и быстротой рецидива, выживаемостью больных и плотностью микрососудов опухолей. Однако наблюдалась тенденция в значениях корреляции между числом микрососудов в поле зре-

ния и локализацией опухоли на правой стенке ($r=0,52$; $p=0,069$).

Полученные данные были сопоставлены с классификационными категориями – глубиной инвазии и степенью дифференцировки опухолей. Обнаружена зависимость числа микрососудов в поле зрения от степени дифференцировки опухолевой ткани. С ее понижением число микрососудов в поле зрения возрастало ($r=0,68$; $p=0,04$; $rs=0,56$; $p=0,023$; $N=6,55$; $p=0,038$; $F=9,41$; $p=0,003$).

Анализировались различия между подгруппами пациентов с разными степенями дифференцировки переходно-клеточных карцином. При этом различий в васкуляризации между карциномами со степенями дифференцировки G1 и G2 не обнаружено. Образцы опухоли с умеренной и низкой степенью дифференцировки достоверно различались по плотности микрососудов ($t=2,94$; $p=0,019$). Сравнительное изучение опухолевой ткани со степенями дифференцировки G1 и G3 показало, что они отличались по числу микрососудов в поле зрения в наибольшей степени ($t=4,34$; $p=0,002$; $U=0,00$; $p=0,011$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Концепция зависимости опухолевого роста и метастазирования от кровоснабжения опухоли была впервые сформулирована J. Folkman в 1971 г. [11]. С тех пор ангиогенез опухолей изучался многими авторами применительно к различным локализациям рака, в том числе и переходно-клеточного рака мочевого пузыря. Установлено, что кровоснабжение необходимо для перехода от преинвазивной карциномы (карцинома in situ) к инвазивной стадии рака, а также, что кровоснабжение опухоли является одним из ключевых факторов дальнейшего прогрессирования карцином, от которого зависит доставка кислорода, питательных веществ и возможность метастазирования опухоли.

По мнению большинства исследователей, плотность микрососудов опухоли является надежным прогностическим фактором выживаемости пациентов с раком мочевого пузыря. В нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи интенсивности кровоснабжения с прогнозом течения заболевания пациентов. Однако установлено, что ангиогенез тесно связан со степенью злокачественности опухоли: с понижением степени дифференцировки плотность микрососудов опухолевой ткани возрастала. Также были доказаны различия между подгруппами по степени дифференцировки карцином.

Одним из наиболее дискуссионных вопросов, касающихся рака мочевого пузыря, остается про-

блема гистологического стадирования переходноклеточных опухолей мочевого пузыря. За последние 10 лет Европейская ассоциация урологов трижды меняла свои рекомендации по определению принадлежности карцином к той или иной гистологической группе. В настоящий момент принято деление переходноклеточных опухолей мочевого пузыря на папиллярные новообразования с низким злокачественным потенциалом, высокодифференцированные и низкодифференцированные папиллярные карциномы уротелия. Тем не менее, единого мнения относительно настоящей классификации у урологов нет. Учитывая тесную взаимосвязь степени дифференцировки и плотности микрососудов опухолевой ткани, этот показатель мог бы стать одним из критериев, которые позволили бы точнее определить гистологическую градацию новообразований, что было показано в нашем исследовании. Для более убедительных результатов необходимо проведение более обширных исследований. Возможными причинами расхождения публикаций относительно прогностической ценности ангиогенеза являются использование различных реактивов, отсутствие единых стандартов при оценке результатов, а также субъективность оценки результатов исследования. Эти недостатки можно преодолеть, стандартизовав методику оценки и применяя компьютерные методы визуализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование дает основание считать, что определение ангиогенной активности карцином мочевого пузыря может быть полезным для прогноза течения заболевания. Определение интенсивности кровоснабжения опухоли позволило нам сделать вывод о том, что оно тесно связано со степенью дифференцировки переходноклеточных карцином и может быть рекомендовано в качестве клинко-морфологического критерия, дополняющего существую-

щую классификацию переходноклеточного рака мочевого пузыря.

Благодарность. Авторы выражают глубокую благодарность В. В. Козлову за помощь в статистической обработке результатов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of major cancers in 1985. *Int J Cancer* 1993; 54:594-606
2. Bergers G, Brekken R, McMahon G et al. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol* 2000; 2:737-744
3. Canoglu A, Gogus C, Beduk Y, Orhan D, Tulunay O, Baltaci S. Microvessel density as a prognostic marker in bladder carcinoma: correlation with tumor grade, stage and prognosis. *Int Urol Nephrol* 2004;36(3):401-405
4. Lazar D, Taban S, Raica M, Sporea I, Cornianu M, Goldis A, Vernic C. Immunohistochemical evaluation of the tumor neoangiogenesis as a prognostic factor for gastric cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2008;49(2):137-148
5. Bolat F, Kayaselcuk F, Nursal TZ, Yagmurdu MC, Bal N, Demirhan B. Microvessel density, VEGF expression, and tumor-associated macrophages in breast tumors: correlations with prognostic parameters. *J Exp Clin Cancer Res* 2006;25(3):365-372
6. Brawer MK, Deering RE, Brown M, Preston SD, Bigler SA. Predictors of pathologic stage in prostatic carcinoma. The role of neovascularity. *Cancer* 1994;73:678
7. Bochner BH, Cote RJ, Weidner N, Groshen S, Chen SC, Skinner DG, Nichols PW. Angiogenesis in bladder cancer: relationship between microvessel density and tumor prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(21):1603-1612
8. Dickinson AJ, Fox SB, Persad RA. Quantification of angiogenesis as an independent predictor of prognosis in invasive bladder carcinomas. *Br J Urol* 1994;74:762-766
9. Jaeger TM, Weidner N, Chew K, Moore DH, Kerschmann RL, Waldman FM, Carroll PR. Tumor angiogenesis correlates with lymph node metastases in invasive bladder cancer. *J Urol* 1995;154(1):69-71
10. Dinney CP, Babkowsky RC, Antelo M et al. Relationship among cystectomy, microvessel density and prognosis in stage T1 transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol* 1998; 160(4):1285-1290
11. Folkman J. Tumor angiogenesis: Therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-1186

Поступила в редакцию 4.09.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© И.Г.Каюков, А.В.Смирнов, М.А.Шабунин, А.М.Есаян, А.Г.Кучер, Е.С.Рысс, А.А.Кисина, Л.А.Щербак, Ю.А.Никогосян,
Л.Н.Куколева, 2008
УДК 612.126.31-008.64

*И.Г. Каюков^{1,3}, А.В. Смирнов^{2,3}, М.А. Шабунин², А.М. Есаян¹, А.Г. Кучер²,
Е.С. Рысс², А.А. Кисина², Л.А. Щербак², Ю.А. Никогосян³, Л.Н. Куколева³*

РЕДКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В ПРАКТИКЕ «ВЗРОСЛОГО» НЕФРОЛОГА:
СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ГИПОКАЛИЕМИЕЙ.
СООБЩЕНИЕ I. ГОМЕОСТАЗ КАЛИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИКА
ГИПОКАЛИЕМИЙ

*I.G. Kayukov, A.V. Smirnov, M.A. Shabunin, A.M. Esayan, A.G. Kucher,
E.S. Riss, A.A. Kissina, L.A. Sherbak, U.A. Nicogolian, L.N. Kukoleva*

RARE DISEASES IN PRACTICE OF «ADULT» NEPHROLOGISTS: CONDITIONS
ASSOCIATED WITH HYPOKALAEMIA. COMMUNICATION I. POTASSIUM
HOMEOSTASIS, CLASSIFICATION AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF
HYPOKALAEMIA

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

РЕФЕРАТ

Рассмотрены проблемы регуляции гомеостаза калия и механизмы почечного транспорта этого катиона, изменения деятельности которых могут иметь значение в развитии гипокалиемических состояний, в том числе, имеющих наследственную природу. Освещены проблемы классификации и клинических проявлений гипокалиемии.

Ключевые слова: калий, гомеостаз, почечный транспорт, гипокалиемия.

ABSTRACT

The problems of the regulation of potassium homeostasis and mechanisms of renal transport of this cation, which functional changes could have an impact in the development of hypokalaemia conditions, including genetic ones, were evaluated. An overview of classification and clinical manifestations of hypokalaemia was made.

Key words: potassium, homeostasis, renal transport, hypokalaemia.

ВВЕДЕНИЕ

В одном из своих сообщений мы уже отмечали тот факт, что «взрослые» нефрологи в своей практике все чаще сталкиваются с различными заболеваниями, чаще имеющими наследственную природу, которые до последнего времени считались прерогативой педиатров [1]. Данное положение справедливо, как для гломерулярной, так и тубуло-интерстициальной патологии. Поэтому, в настоящей и нескольких последующих лекциях мы предполагаем рассмотреть ряд наследственных и приобретенных состояний, которые объединяет одна общая черта – снижение концентрация калия в сыворотке крови. Большинство (но не все) из этих заболеваний в основе имеют генетически детерминированные нарушения мембранного транспор-

та ионов, либо в клетках почечных канальцев, либо других тканей [2-19]. В данной части сообщения мы обсудим некоторые стороны регуляции гомеостаза калия и общие вопросы этиологии, классификации и клиники гипокалиемий.

ГОМЕОСТАЗ КАЛИЯ

Общие представления. Калий – химический элемент, имеющий очень важное биологическое значение. Основные функции калия в организме следующие [14]:

- Поддержание объема клетки
- Участие в синтезе ДНК и белков
- Регуляция внутриклеточного pH
- Регуляция активности ферментов
- Участие в процессах роста клеток

Общие принципы организация системы гомеостаза калия в настоящее время достаточно хорошо известны [11, 20, 21]. Содержание калия в орга-

Каюков И.Г. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, НИИ Нефрологии СПбГМУ им акад. И.П. Павлова; тел.: (812)-346-39-26; E-mail: kaukov@nephrolog.ru

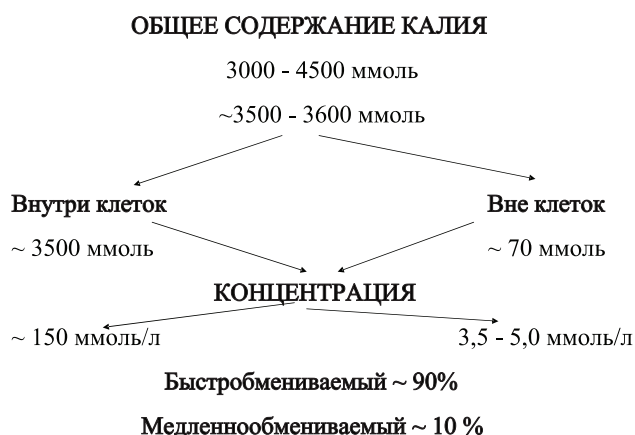


Рис. 1. Распределение калия в организме здорового взрослого человека.

низме здорового взрослого человека составляет примерно 50 ммоль/кг (3500-3600 ммоль у человека массой 70 кг). При этом он распределен крайне неравномерно. Только 2% от общего содержания находится в экстрацеллюлярном пространстве, тогда как остальной – внутри клеток (рис.1).

Калий, располагающийся внутри клеток, непрерывно обменивается с калием из внеклеточной среды. При этом около 90% внутриклеточного калия является быстрообмениваемым, а остальные 10% (в основном калий костей) – медленнообмениваемым (см. рис. 1).

Основными пулами внутриклеточного калия являются мышечный (~3000 ммоль), печеночный (~200 ммоль), эритроцитарный (~235 ммоль).

Соответственно, концентрация калия во внеклеточной жидкости (в том числе в сыворотке крови) составляет **3,5 – 5,0 ммоль/л**, тогда как концентрация этого элемента в интрацеллюлярной среде может достигать 150-160 ммоль/л (см. рис. 1).

Калий как простой химический элемент в организме никаким превращениям не подвергается. Он

поступает только с пищей, всасывается в желудочно-кишечном тракте, обменивается с калием, находящимся в организме, и выводится. Подавляющее количество калия (около 90%) экскретируется почками, около 10% – через кишечник, небольшая доля данного катиона выделяется кожей (рис. 2). Здоровый человек за сутки выводит столько калия, сколько потребляет, поэтому можно сказать, что он существует в состоянии *баланса калия*.

При обычной среднеевропейской диете взрослый человек ежедневно получает 60-120 ммоль калия с пищей и такое же количество этого элемента выводится из организма. Однако система гомеостаза калия организована так, что здоровый индивидум может нормально жить при гораздо более высоком (600-700 ммоль/сут), или намного меньшем поступлении данного катиона. В таких ситуациях просто увеличивается или уменьшается выведение калия и организм возвращается к состоянию баланса этого элемента. Тем не менее, долговременное ограничение поступления калия все же чревато негативными последствиями, поскольку почки не могут снизить выведение калия до величин менее 10-15 ммоль/сут [22]. Поэтому минимально необходимым потреблением калия принято считать 40-50 ммоль/сут [21].

Всасывание калия в тонком кишечнике зависит от трансэпителиального переноса натрия и воды и, по-видимому, не имеет специфических механизмов регуляции. Напротив, в толстом кишечнике калий может подвергаться как абсорбции, так и секреции и эти процессы имеют регуляторные механизмы, во многом аналогичные тем, которые действуют в почечном эпителии [20].

Механизмы компартментализации калия. Относительно низкая концентрация калия во внеклеточной среде и высокая – во внутриклеточной, естественно, облегчают его выход и из клетки и препятствуют поступлению внутрь клетки. Последний процесс может происходить только за счет затрат энергии и осуществляется с помощью натрий-калиевого насоса (натрий-калиевой АТФазы). Этот насос широко представлен на мембранах практически всех клеток и, используя энергию, запасенную в АТФ, перемещает через мембрану внутрь два иона калия, выводя в обмен три иона натрия (рис. 3). Понятно, однако, что калий не может бесконечно накапливаться внутри клеток, поэтому существуют и системы выхода калия из внутриклеточной среды, который осуществляется в основном по калиевым каналам разных типов. В определенных ситуациях, по-видимому, калий может не только покидать клетки по калиевым кана-

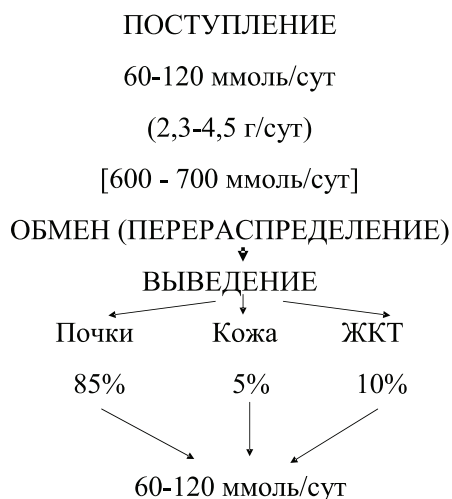


Рис. 2. Баланс калия.

Факторы, влияющие на распределение калия между вне- и внутриклеточной средой

Понижение концентрации калия во внеклеточной жидкости	Повышение концентрации калия во внеклеточной жидкости
Увеличение входа К в клетки - инсулин - β_2 -адреностимуляторы - алкалоз - минералкортикоиды - гормоны щитовидной железы - кортикостероиды - восстановление после физической нагрузки - рост органов и тканей	Уменьшение входа К в клетки - α -адреностимуляторы - ацидоз - сахарный диабет - дефицит калия - ХПН Увеличение выхода К из клеток - гиперосмолярность внеклеточной жидкости - повреждения клеток

Таблица 1 Заметим, что вся система переноса ионов через клеточные мембраны с участием Na,K-АТФазы и, соответственно, формирование МПП, хорошо работает при нормальных градиентах концентраций внутриклеточного и внеклеточного калия. Поэтому как при снижении концентрации калия во внеклеточной жидкости (гипокалиемию), так и при ее нарастании (гиперкалиемию) деятельность этой системы нарушается, меняется величина МПП, что в свою очередь отражается на состоянии и деятельности возбудимых тканей, например, миокарда или поперечно-полосатых мышц.

лам, но и перемещаться по ним в противоположном направлении. Кроме того, в некоторых специализированных тканях, например, эпителии почечных канальцев имеются и другие типы транспортеров, способных перемещать калий. Особенности ряда этих транспортеров будут более подробно рассмотрены ниже.

Посредством Na,K-АТФазы, в клетку перемещаются два положительных заряда (два катиона калия), а из клетки выходят три (три катиона натрия – см. рис. 3). Поэтому внутри клетки создается относительный дефицит положительных зарядов и внутренняя поверхность клеточной мембраны оказывается заряженной отрицательно по отношению к внеклеточной среде. Иными словами, между внеклеточной и внутриклеточной средой возникает разность потенциалов, составляющая 65-90 мВ. Эта разность потенциалов получила название «мембранного потенциала покоя» (МПП). От величины МПП решающим образом зависит такое свойство клеток как возбудимость.

Компартментализация калия в значительной мере регулируемый процесс, который может подвергаться различным воздействиям. Достаточно хорошо известны факторы и группы факторов, которые могут как увеличить, так и ограничить вход калия в клетки или даже усилить его выход из внутриклеточной среды (табл. 1).

Однако основными факторами, влияющими на распределение калия между вне- и внутриклеточной средой, по-видимому, являются инсулин и β_2 -адреномиметики. При этом β_2 -адреномиметики непосредственно стимулируют Na,K-АТФазу, усиливая вход калия внутрь клеток. Тогда как инсулин активирует Na^+/K^+ -обменник, соответственно увеличивая поступление натрия во внутриклеточную среду, а уже необходимость экспортировать этот катион из клетки приводит к стимуляции Na,K-АТФазы.

Интересно, что в обычных условиях Na^+/K^+ -обменник не активен, но его активность нарастает в особых ситуациях, например, при потреблении пищи, богатой углеводами, что, в свою очередь, стимулирует выброс инсулина [22]. Определенное значение в перераспределении калия имеют и гормоны щитовидной железы, их роль в некоторых конкретных клинических ситуациях будет подробнее рассмотрена ниже.

Механизмы почечного транспорта калия. Как бы не была велика роль перераспределительных механизмов в гомеостазе калия, реша-

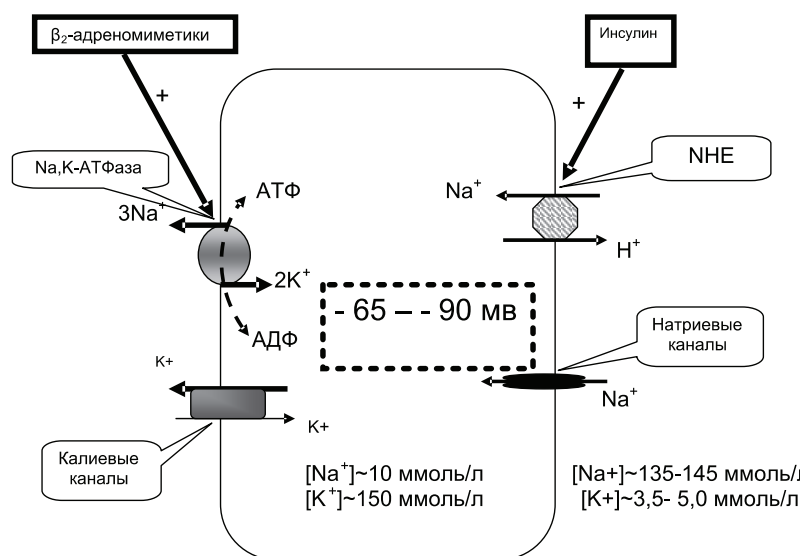


Рис. 3. Упрощенная схема компартментализации калия и генерации МПП. NHE – Na^+/H^+ - обменник.

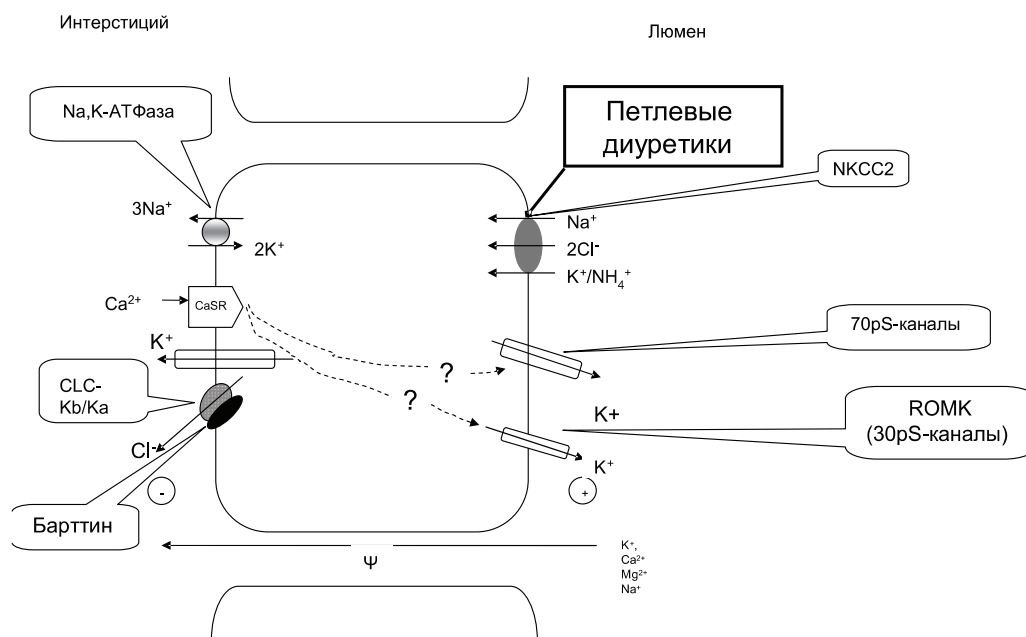


Рис. 4. Упрощенная схема транспорта ионов в ТлВПГ.

ющее значение в поддержании его баланса принадлежит почкам.

Катион калия невелик по размеру, поэтому легко фильтруется в капиллярах почечных клубочков. Исходя из средней концентрации калия во внеклеточной жидкости 4,5 ммоль/л и значения СКФ 100 мл/мин, нетрудно подсчитать, что суточный объем фильтрации калия (фильтрационный заряд калия) составит около 650 ммоль/сут, тогда как его выведение с мочой составляет в среднем около 100 ммоль/сут (см. рис. 2). Отсюда становится понятным, что около 85% от профильтрованного калия реабсорбируется в почечных канальцах, а экскретируемая фракция этого катиона равна приблизительно 15%.

Тем не менее, механизмы тубулярного транспорта калия достаточно сложны, поскольку в одних отделах нефрона он может реабсорбироваться, а в других секретироваться. Более того, реабсорбция и секреция калия могут происходить в одних и тех же участках канальцевого аппарата почек, например, в толстом восходящем колене петли Генле (ТлВПГ).

В проксимальных канальцах реабсорбируется около 65% от профильтрованного количества калия. Однако механизмы проксимальной реабсорбции данного катиона остаются неизвестными. Представленные в литературе модели этого процесса [7, 20 и др.], при более пристальном рассмотрении, едва ли могут дать удовлетворительное объяснение тем движущим силам, которые определяют столь масштабный транстубулярный перенос калия в проксимальных канальцах. Несом-

ненно, что решающую роль здесь играет Na,K-АТФаза, а участие принимают NHE, различные типы натриевых и калиевых каналов и, по-видимому, некоторые другие типы транспортеров.

При этом транспорт калия в проксимальных канальцах, скорее всего, происходит, как по трансцеллюлярному, так и парацеллюлярному путям.

Проксимальная реабсорбция калия считается практически нерегулируемым процессом. С другой стороны, нельзя отрицать то, что при ряде патологических ситуаций (например, синдром Фанкони, аминогликозидовая нефропатия) и фармакологических воздействий подавление обратного всасывания этого элемента в проксимальных канальцах может оказать существенное влияние на конечную величину его экскреции с мочой и, в итоге, спровоцировать гипокалиемию.

Следующим важным звеном почечной регуляции гомеостаза калия является ТлВПГ. На апикальных мембранах эпителия этого отдела нефрона расположен Na,K,2Cl-котранспортер (NKCC2) по механизму вторично активного транспорта вводящий в клетку один катион натрия, один катион калия и два аниона хлора (рис. 4).

Дальнейшая судьба этих ионов представляется следующей. Ионы натрия выбрасываются из клетки в основном за счет деятельности натрий-калиевого насоса, расположенного на базолатеральных мембранах нефротелия ТлВПГ (в обмен в клетку входят два катиона калия – см. рис. 4). Калий, поступивший в клетку с двух сторон (апикальной и базолатеральной мембран) по калиевым каналам различных типов либо вновь возвращается в интерстиций, либо поступает в просвет канальца. В плане тематики данного сообщения особое значение имеют калиевые каналы с низкой проводимостью (ROMK-каналы), расположенные на люменальных мембранах эпителиальных клеток ТлВПГ. Отток калия из клетки в канальцевую жидкость по этим (а возможно и по каналам других

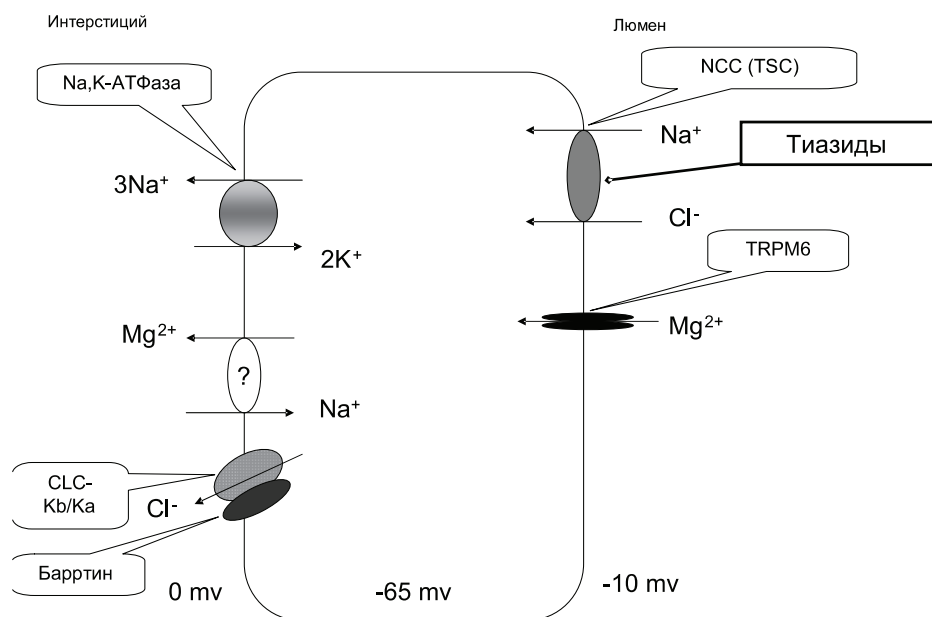


Рис. 5. Упрощенная схема транспорта ионов в дистальном извитом канальце.

типов – см. рис. 4) создает в ней избыток позитивных зарядов (см. рис. 4).

Анионы хлора, поступившие в клетку через NKCC2, выходят в интерстиций по системам хлорных каналов, представленных в данном отделе нефрона каналами типов CLC-Kb (в большей степени) и CLC-Ka (в – меньшей – см. рис. 4). Отметим, что важной составляющей (β -субъединицей), как CLC-Kb, так и CLC-Ka каналов является белок барртин, дефекты которого приводят к развитию одного из вариантов синдрома Барттера. Выход анионов хлора в интерстициальное пространство создает там локальный избыток отрицательных зарядов, что наряду с возвращением катионов калия в просвет канальца через калиевые каналы формирует так называемую люмен-позитивную трансэпителиальную разность потенциалов (Ψ – см. рис. 4). Наличие такой разности потенциалов (избыток положительных зарядов внутри канальца и отрицательных в интерстиции) является движущей силой для перемещения положительно заряженных ионов Ca, Mg, и, возможно, того же калия из тубулярной жидкости в интерстициальное пространство по парацеллюлярному пути (см. рис. 4).

Деятельность Na,K,2Cl-котранспортера подавляется петлевыми диуретиками, в том числе, фуросемидом. Воздействие этих препаратов, разрушает всю сложную систему транспорта ионов в ТлВПГ, препятствует формированию люменпозитивной трансэпителиальной разности потенциалов и, в конечном итоге, уменьшает реабсорбцию натрия, калия, хлора, кальция и магния в данном отделе нефрона. Соли, уходящие в нижележащие от-

делы нефрона, «утягивают» за собой воду. Данный механизм объясняет многие салуретические эффекты и диуретическое действие петлевых диуретиков. Заметим, что, хотя калий выходит из клеток эпителия ТлВПГ в двух направлениях (в просвет канальца и интерстиций – см. рис. 4), поступление его в интерстициальное пространство оказывается относительно большим, чем в просвет нефрона. Поэтому ТлВПГ считается местом нетто-реабсорбции калия [20]. В данной связи подавление реабсор-

бции калия в этом отделе почечных канальцев петлевыми диуретиками является важной (но не единственной! – см. ниже) составляющей их хорошо известного калийуретического эффекта.

Следующим важным участком нефрона, влияющим на уровень экскреции калия почкой, если не в физиологических условиях, то при ряде патологических состояний и фармакологических воздействий, является дистальный извитой каналец (ДИК). На апикальных мембранах клеток ДИК имеется Na,Cl-котранспортер (NCC). По структуре он очень похож на NKCC2, однако в отличие от последнего, способен вводить внутрь клетки из просвета канальца только один катион натрия и один анион хлора (рис. 5).

Возникает закономерный вопрос, какое отношение к теме данного сообщения (рассмотрение состояний ассоциированных с гипокалиемией) имеют этот транспортер и этот отдел нефрона в целом? Ответ заключается в том, что NCC подавляется тиазидовыми (или сходными с ними, например, индапамид) диуретиками. Поэтому вторым названием NCC служит – «тиазид-чувствительный транспортер» (TSC). В такой ситуации, угнетение всасывания натрия и хлора и уходящей вслед за ними воды приводит к увеличению их доставки в более дистальные отделы канальцев. В первую очередь это сказывается на деятельности главных клеток связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок, которые в ответ на увеличение поступления натрия усиливают его реабсорбцию в обмен на нарастание секреции калия. Последнее, как будет более подробно обсуждаться ниже, приводит к увеличению экскреции калия с

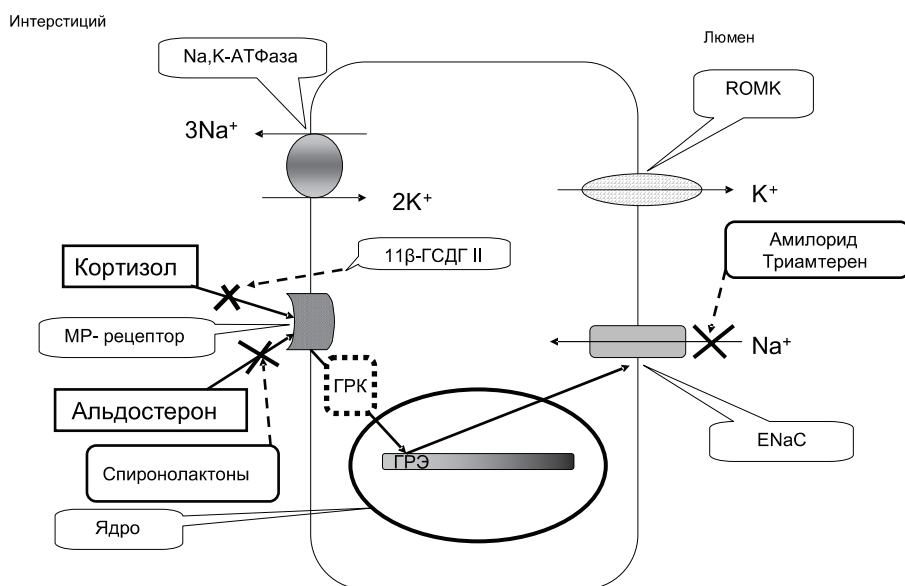


Рис. 6. Упрощенная схема транспорта калия в главных клетках связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок (объяснения в тексте).

мочой. Кроме того, генетический дефект TSC лежит в основании одного из вариантов синдрома Гиттельмана.

Важнейшим отделом нефрона решающим образом определяющим уровень экскреции калия с мочой, являются связующие канальцы и кортикальные отделы собирательных трубок. Основная роль в этом процессе принадлежит главным клеткам данных отделов почечных канальцев (рис. 6). Транспорт ионов в этих клетках заслуживает более детального рассмотрения.

Натрий, находящийся в канальцевой жидкости, может поступить внутрь клеток по системам эпителиальных натриевых каналов ENaC (см. рис. 6). При этом важно, чтобы данные каналы были активны («открыты») и имелись на люменальных

мембранах эпителия в достаточном числе. Далее, ионы натрия из внутриклеточной среды выводятся в интерстиций Na,K-АТФазой в обмен на поступление катионов калия внутрь клетки (см. рис. 6). Отсюда калий по своим каналам (скорее всего каналам ROMK-типа) поступает в тубулярное содержимое (см. рис. 6).

Система транспорта ионов в этом отделе нефрона (главные клетки) организована так, что чем больше ионов натрия «спустится» в данный участок, тем больше его войдет внутрь клетки и в обмен тем больше выйдет

калия. Этим и объясняется калийуретическое действие тиазидов, частично, петлевых и возможно диуретиков других типов, способных увеличить доставку натрия в связующие канальцы и кортикальные отделы собирательных трубок (рис. 7). Заметим, что, как уже отмечалось ранее, петлевые диуретики также подавляют нетто-реабсорбцию калия в ТлВПП, что вносит дополнительный вклад в их калийуретический эффект [20].

Механизмы регуляции гомеостаза калия. Основное значение в регуляции гомеостаза калия имеет гормон коры надпочечников – альдостерон. Данный гормон действует на главные клетки связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок. В данном отделе нефрона он увеличивает реабсорбцию натрия (вслед за натрием уходит вода) в обмен на усиление секреции калия (см. рис. 6, 7). Механизм такого эффекта альдостерона в предельно упрощенном виде выглядит следующим образом. Он первоначально связывается с минералкортикоидными рецепторами (МР-рецепторы – см. рис. 6), расположенными в цитозоле у базолатеральных мембран главных клеток, образуя гормон-рецепторный комплекс (ГРК – см. рис. 6). Далее ГРК проникает в ядро и связывается с определенной областью ДНК (гормон-рецепторный элемент – ГРЭ; см. рис. 6), что в конечном итоге активирует деятельность генов, ответственных за синтез белковых субъединиц эпителиальных натриевых каналов (ENaC – см. рис. 6). Под влиянием альдостерона число натриевых каналов на апикальных мембранах главных клеток увеличивается, что, в свою очередь, усиливает вход натрия из тубулярной жидкости внутрь клетки, активирует Na,K-

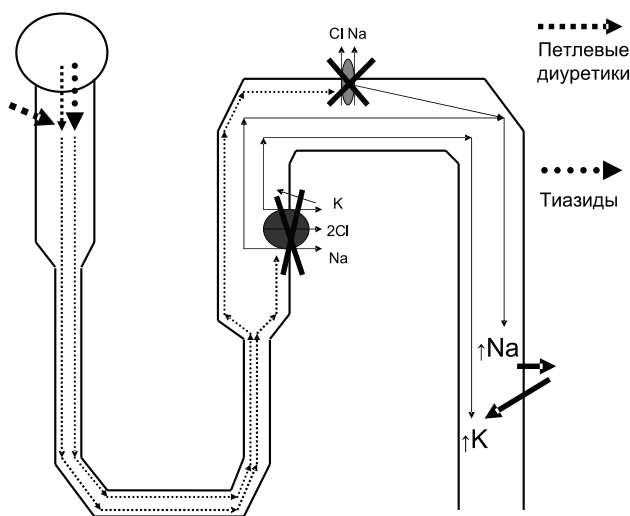


Рис. 7. Механизм калийуретического действия тиазидовых и петлевых диуретиков (объяснения в тексте).

АТФазу, в обмен нарастает вход калия через базолатеральную мембрану, а затем выход этого катиона по ROMK-каналам в просвет канальца. Помимо описанного выше эффекта, альдостерон, по-видимому, может не только увеличивать число ENaC, но и усиливать активность уже существующих, а также, непосредственно активировать Na,K-АТФазу [23].

Тем не менее, основной эффект этого минералкортикоида, связан именно с увеличением числа ENaC, поэтому он развивается не быстро (синтез белковых субъединиц транспортеров требует довольно значительного времени). Последствия этого хорошо известны практикующим врачам. Например, полное становление диуретического действия спиронолактона (верошпирона) требует, как минимум, нескольких суток. Это связано с тем, что верошпирон (конкурентный антагонист альдостерона) вместо него связывается с МР-рецептором, образуя измененный ГРК, который не способен усиливать синтез новых ENaC. Однако уже существующие еще продолжают действовать и вся система транспорта ионов работает до тех пор, пока имеющиеся каналы не деградируют.

В действии альдостерона на эпителий связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок важное значение имеет и фермент, носящий название 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа типа II (11 β -ГДСГ II – см. рис. 6). Он, по сути, «защищает» главные клетки от минералкортикоидного действия кортизола, переводя его в неактивный в данном плане кортизон (и, возможно, преднизолон в преднизон). Дело в том, что концентрация кортизола в плазме крови примерно в 100 раз выше, чем альдостерона, а его сродство к МР-рецепторам, по-видимому, больше. При отсутствии или снижении активности 11 β -ГДСГ II транспорт ионов в главных клетках связующих канальцев и собирательных трубок контролировался бы не альдостероном, а кортизолом. Такое действительно происходит при дефектах гена, ответственного за синтез 11 β -ГДСГ II или при угнетении данного фермента, глицерразиновой кислотой, в большом количестве содержащейся в корне растения солодки (лакрицы). В этих ситуациях может развиваться состояние, известное как «синдром кажущегося избытка минералкортикоидов (СКИМ)».

Помимо воздействия на эпителий собирательных трубок, аналогичные влияния в отношении транспорта натрия, калия и воды, альдостерон оказывает на эпителиальные клетки толстого кишечника и слюнных желез [23]. Кроме того, в настоящее время накоплено огромное число доказательств того, что этот гормон может оказывать

воздействия (зачастую не связанные с вмешательством в генетический аппарат – «негеномные эффекты альдостерона») не только на эпителий, но и клетки тканей других типов, например, миокард, эндотелий, ЦНС. Во многом данные эффекты носят негативный характер, усиливая, в частности, ремоделирование миокарда или сосудов и определяя повреждающее действие гормона на эти органы [23]. Однако данные стороны действия альдостерона не будут предметом нашего обсуждения.

Отметим также, что серьезные нарушения транспорта натрия и калия в кортикальных собирательных трубках могут возникать при генетических дефектах ENaC, в том числе приводящих к гипокалиемии (например, синдром Лидля). Однако эти состояния, также как СКИМ, такой своеобразный генетический дефект как гиперальдостеронизм, исправляемый глюкокортикоидами, или даже намного более распространенный первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна) мы напомним рассмотреть в одной из последующих лекций.

С практических позиций наиболее важно то, что **избыток альдостерона** (редкое исключение – состояния, сопровождающиеся резистентностью почечных канальцев к действию этого гормона) **ассоциируется с увеличением почечной экскреции калия и последующим развитием гипокалиемии**.

Конечными итогами краткого обсуждения механизмов почечного транспорта калия и регуляции данного процесса можно считать следующее. Основными участками «обработки» калия в почках являются:

- Клубочки
- Проксимальный каналец
- Толстый восходящий отдел петли Генле
- Дистальный извитой каналец
- Связующий каналец и кортикальные собирательные трубки

При этом:

- Калий практически свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах
- 65-70% от профильтровавшегося количества калия реабсорбируется в проксимальных канальцах
- Механизмы проксимальной реабсорбции калия в точности не установлены
- Проксимальная реабсорбция калия не регулируется (?)
- Подавление реабсорбции натрия в ТлВПП (петлевые диуретики) и ДИК (тиазиды) имеет важное значение в определении объема конечной почечной экскреции калия
- Объем почечной экскреции калия, решаю-

щим образом, определяется величиной его секреции в обмен на реабсорбцию натрия в главных клетках связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок

• Главным регулятором почечной экскреции калия является альдостерон, увеличивающий секрецию калия в обмен на нарастание реабсорбции натрия в связующих канальцах и кортикальных собирательных трубках.

ГИПОКАЛИЕМИЯ

Дефицит калия – одно из наиболее распространенных расстройств ионного гомеостаза, наблюдающееся в клинической практике. У более чем 20% госпитализированных больных отмечается снижение концентрации калия в сыворотке или плазме крови менее 3,5 ммоль/л, а в некоторых клинических ситуациях гипокалиемия встречается еще чаще, достигая, например, 40% у пациентов, получающих тиазидовые диуретики [21].

Классификация гипокалиемий. Общепринятой классификации гипокалиемий не существует, однако обычно пытаются подразделять эти состояния в зависимости от причин их развития [11,24]. В связи с этим можно выделить следующие варианты гипокалиемий:

- I. Псевдогипокалиемии
- II. Недостаточное поступление калия
- III. Потери калия из организма
- IV. Перераспределение калия
- V. Комбинированные причины
- VI. Гипокалиемии неясного происхождения

Псевдогипокалиемии весьма редкие состояния, которые могут встречаться при лейкоцитозах и тромбоцитозах. В этих ситуациях после забора пробы крови (в пробирке) происходит переход калия в клетки из внеклеточной среды, особенно если кровь какое-то время хранится в тепле. Тогда при последующем получении сыворотки и определении в ней уровня калия он оказывается низким. Клинически псевдогипокалиемия ничем себя не проявляет (концентрация калия во внеклеточной жидкости организма остается нормальной). Считается, что в этой ситуации лучше определять уровень калия не в сыворотке крови, а в плазме, в которой он в норме на 0,5 ммоль/л ниже [12].

Недостаточное поступление калия довольно редко может стать причиной гипокалиемии. Однако, как уже отмечалось ранее, возможности почек по консервации калия ограничены. Поэтому длительное пребывание на низкокалийевой диете может спровоцировать дефицит этого катиона в организме и последующую гипокалиемию. Гипокалиемии, связанные с недостаточным поступлением

калия, чаще наблюдаются у пожилых, особенно одиноких и нездоровых людей, у которых значительно снижены возможности социальной адаптации и имеет место низкий социально-экономический статус. Определенное значение может иметь тип диеты (рационы с малым количеством овощей и фруктов), в том числе связанный с особенностями пищевого поведения той или иной национальной или расовой группы. Например, многие афроамериканцы получают с пищей около 25 ммоль калия в сутки, тогда как средний уровень потребления этого элемента представителями городского белого населения США составляет примерно 62,5 ммоль/сут [21].

Гипокалиемии, связанные с потерями калия из организма – наиболее распространенная и клинически значимая группа гипокалиемий. Потери калия могут происходить через почки, желудочно-кишечный тракт и, в особых ситуациях, через кожу или за счет эфферентной терапии [11].

Пути и причины потерь калия из организма:

• Почечные потери калия

Гиперальдостеронизм

- первичный (синдром Конна)

- исправляемый глюкокортикоидами

- вторичный

вазореальная гипертензия (ишемическая болезнь почек – ИБП)

ренин-продуцирующие опухоли почек

синдром эктопической продукции ренина

Псевдогиперальдостеронизм

- наследственный

дефицит 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы типа II (синдром кажущегося избытка минералкортикоидов)

- приобретенный

корень солодки (глицерразин)

Нефропатии с потерей калия

- тубулоинтерстициальные нефропатии

идиопатические

инфекционные (хронический пиелонефрит)

токсические

- наследственные и приобретенные тубулопатии

синдром Барттера

синдром Гительмана

синдром Лидля

синдром Фанкони

почечный тубулярный ацидоз тип I

почечный тубулярный ацидоз тип II

Потери калия, вызванные лекарствами

- диуретики

осмотические

ацетазоламид

петлевые
тиазиды
- *антибиотики*
аминогликозиды
ампициллин
карбенициллин
клиндамицин
просроченные тетрациклины
- *стероидные гормоны*
глюкокортикоиды
пероральные противозачаточные средства
- *прочие лекарственные средства*
производные платины, хинидин, салицилаты и др.

Расстройства кислотно-основного состояния и дисэлектролитемии

- *метаболический алкалоз*
- *восстановление после диабетического кетоацидоза*
- *гиперкальциемия*
- *гипомагниемия*

Полиурия

- *нефрогенный несахарный диабет*
- *полиурическая стадия острого тубулярного некроза*

• **Потери через ЖКТ**

- *рвота*
- *диарея, в том числе злоупотребление слабительными*
- *ворсинчатая опухоль толстой кишки*

• **Потери через кожу**

- *усиленное потоотделение (?)*
- *кистозный фиброз (дефект CFTR-хлорного канала)*

• **Потери при эфферентной (заместительной почечной) терапии**

Перечисление выше причин потерь калия, не является приведением какой-либо классификационной схемы данных состояний и, тем более, не разработкой собственной классификации, а просто попыткой более-менее упорядоченного изложения данной проблемы. Однако, при решении даже этой весьма скромной задачи, встретились трудности с которыми, по-видимому, могли столкнуться и другие авторы, интересовавшиеся этим вопросом. Некоторые причины потерь калия можно было бы привести в других рубриках или указать их в нескольких. Например, синдромы Барттера и Гительмана иногда описывают как варианты вторичного гиперальдостеронизма, что отчасти справедливо, поскольку на фоне потери солей и жидкости вследствие дефектов соответствующих ионных транспортеров в почечных канальцах активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система и повышение уровня альдостерона вносит свой вклад в

увеличение почечной экскреции калия. Синдром Лидля рассматривают как вариант псевдогиперальдостеронизма, что с клинических позиций, возможно, оправдано, хотя в основе этого редкого аутосомно-доминантного заболевания лежит генетически детерминированное повышение активности ENaC. Варианты потерь калия, связанные с полиуриями, в принципе можно перенести в раздел тубулопатий. Дополнительную трудность создает то, что сама по себе длительно существующая гипокалиемия может стать причиной хронической гипокалиемической нефропатией, одним из проявлений которой и является нефрогенный несахарный диабет. Перечень подобных несоответствий можно продолжить, поэтому проблема создания обобщенной и удобной классификации причин почечных потерь калия, как и гипокалиемий в целом, по-видимому, еще ждет решения.

Перераспределительные гипокалиемии встречаются намного реже, чем гипокалиемии, связанные с потерями этого катиона. Тем не менее, в клинической практике они не являются исключением и с ними могут сталкиваться врачи самых разных специальностей.

Гипокалиемии, связанные с перераспределением калия

- Алкалоз
- Гиперинсулинизм
- β_2 -адреномиметики
- минералкортикоиды
- гормоны щитовидной железы
- кортикостероиды
- кофеин
- восстановление после физической нагрузки
- рост органов и тканей
- гипокалиемический периодический паралич
 - семейный
 - спорадический
 - тиреотоксический
 - интоксикация барием
 - вторичный (?)

Все ли причины, перечисленные выше, например, минералкортикоиды, способны вызывать перераспределительную гипокалиемию, по крайней мере, достаточно отчетливую, остается спорным.

Комбинированные гипокалиемии, как следует из изложенного выше, могут встречаться при сочетании нескольких факторов, как правило, приводящих к почечным потерям калия и переходу этого катиона внутрь клеток. Наиболее ярким примером такого рода, по-видимому, являются гипокалиемии, ассоциированные с алкалозом.

Большинство авторов при попытках разграничения различных гипокалиемических состояний

используют описанные выше подходы. Некоторые предлагают учитывать еще ряд обстоятельств и выделяют, например, *острые* и *хронические* гипокалиемии, подразделяя последние еще и по уровню артериального давления (АД) [24].

Острые гипокалиемии (длительностью менее 12 часов)

- Алкалоз (метаболический или респираторный)
- Инсулинотерапия (например, при тяжелой гипергликемии)

- β_2 -адреномиметики (например, альбутерол)

Хронические гипокалиемии (длительностью более 24 часов)

- С нормальным артериальным давлением
- увеличение потерь калия через ЖКТ

диарея

слабительные

- увеличение почечных потерь калия

диуретики

гипомагниемия

почечный тубулярный ацидоз (дистальный и проксимальный)

генетические дефекты (например, синдромы Барттера и Гительмана)

- С высоким артериальным давлением

- гиперальдостеронизм

первичный

стеноз почечной артерии

болезнь Кушинга

- нормо- или гипоальдостеронизм

активация ENaC (синдром Лидля)

злоупотребление лакрицей

Представленное выше разделение гипокалиемий представляется нам весьма полезным, хотя эту классификацию A. Rastegar и M. Soleimani [24] едва ли можно считать полной.

Наконец, во многих сообщениях просматривается тенденция к разделению гипокалиемических состояний по тяжести, хотя прямого представления такой классификации в доступной литературе мы не встретили. С клинических позиций, по-видимому, стоит выделять три степени выраженности гипокалиемии, ориентируясь на уровень концентрации этого катиона в сыворотке крови:

- Легкую (концентрация калия 3,0-3,5 ммоль/л)

- Умеренную (концентрация калия <3,0-2,6 ммоль/л)

- Тяжелую (концентрация калия <2,6 ммоль/л)

Клиника гипокалиемии. Гипокалиемия вызывает целый ряд последствий, иногда весьма серьезные и могущих стать причиной летального исхода. При этом снижение концентрации калия во внеклеточной жидкости может существенно отразиться на деятельности различных органов и систем. Ос-

новные клинические проявления гипокалиемии следующие:

Сердечно-сосудистые

- ослабление I тона

- тахикардия

- иногда ритм галопа

- снижение АД

- ортостатическая гипотония

- некоронарогенные некрозы миокарда

- снижение толерантности к сердечным гликозидам

Метаболические

- снижение толерантности к углеводам

- угнетение продукции аммиака

- развитие метаболического гипохлоремического алкалоза

Почечные

- Развитие нефрогенного несахарного диабета

- Хроническая гипокалиемическая нефропатия

- Развитие ОПН

Нейро-мышечные

- Усталость

- Парестезии

- Симптом «ватных ног»

- Параличи (парезы)

- Некрозы скелетных мышц

Желудочно-кишечные

- Запоры

- Непроходимость кишечника

- Усугубление печеночной энцефалопатии

В тяжелых случаях при гипокалиемии может развиваться тетрапарез и нарушение функции дыхательной мускулатуры, хотя такие случаи наблюдаются довольно редко. Существуют ссылки на их развитие при синдромах Барттера, Гительмана, осмотическом диурезе, гиперальдостеронизме, тяжелой диарее и некоторых других патологиях. Отдельную проблему составляет гипокалиемический периодический паралич, особенно семейный и тиреотоксический. Однако данные состояния мы предполагаем более подробно рассмотреть в следующей лекции.

Кроме того, тяжелая гипокалиемия может спровоцировать рабдомиолиз со всеми вытекающими последствиями [24].

Тем не менее, в силу особенностей трансцеллюлярного распределения калия и его роли в формировании мембранного потенциала покоя гипокалиемия (как и гиперкалиемия) наибольшее влияние оказывает на состояние возбудимых тканей и, прежде всего, на миокард. При этом гипокалиемии рассматривают как один из основных аритмогенных факторов, в том числе способный стать причиной внезапной смерти. Очевидно, что диска-

ЭКГ ПРИЗНАКИ ДИСКАЛИЕМИЙ

• Гиперкалиемия ($> 5,6$ ммоль/л) • 1. Узкие, высокие острые зубцы Т • 2. Укорочение интервала QT • 3. Уширение комплекса QRS • 4. Депрессия сегмента ST • 5. Укорочение интервала PQ (умеренная ГрК) • 6. Нарушения AV-проводимости (выраженная ГрК) • 7. Исчезновение сегмента ST • 8. Формирование монофазной кривой (очень выраженная ГрК - $[K] \sim 10$ ммоль/л) • 9. Различные виды бради- или тахикардии	• Гипокалиемия ($< 3,0$ ммоль/л) • 1. Уширение, уплощение, инверсия зубца Т • 2. Повышение, увеличение зубца U ($U > T$ на 1 мм и более в том же отведении) • 3. Слияние зубца U с зубцом Т • 4. Депрессия сегмента ST на 1 мм и более в двух или более отведениях • 5. Удлинение интервала QT • 6. Нарушения AV-проводимости • 7. -Экстрасистолы - Эктопический AV-ритм - Суправентрикулярная тахикардия - Фибрилляция желудочков
--	--

Рис. 8. Электрокардиографические признаки гипо- и гиперкалиемии.

лиемии, оказывая влияние на ММП, могут получить свое отражение при использовании столь простого и доступного метода исследования, как электрокардиография (рис. 8).

Рассматривая ЭКГ-признаки дикалиемий, стоит отметить их малую специфичность. Одни и те же изменения могут встречаться как при гипо-, так и гиперкалиемии (см. рис. 8). В то же время, вопреки распространенному среди ряда врачей мнению, гипокалиемия может быть причиной не только суправентрикулярных или желудочковых тахикардий, но и вызывать нарушения атриовентрикулярной проводимости, иногда высоких степеней. Существенно, что корригировать эти изменения можно только путем восполнения дефицита калия, что тоже может показаться не вполне обычным, поскольку у многих из нас еще со студенческих времен закрепился тезис о том, что введение солей калия при AV-блокадах противопоказано. С другой стороны, даже при выраженных гипокалиемиях, электрокардиографические изменения могут отсутствовать или ограничиваться появлением патологического зубца U [21,24].

Клинико-патологические последствия гипокалиемии – весьма интересная и обширная тема и ее обсуждение может привести, подчас, к парадоксальным заключениям. Однако объем данного сообщения не позволяет развивать ее далее. Поэтому в заключение остановимся только на ряде положений в силу их практической значимости, несмотря на то, что часть из них достаточно хорошо известна.

Хорошо известно, что при уровне сывороточного калия от 3,5 до 3,0 ммоль/л явные клинические или электрокардиографические признаки гипокалиемии почти никогда не развиваются. В то же время существует много доказательств того, что

низкое потребление калия с пищей, даже не приводящее к формальной гипокалиемии, ассоциируется с увеличением риска развития мозгового инсульта и летальности при нем, а также нарастанием уровня артериального давления. В то же время увеличение содержания калия в рационе частично нивелирует эти нежелательные последствия. Особенно негативны последствия дефицита пищевого калия и возможной гипокалиемии для гипертензивных индивидуумов и пациентов с хронической сердечной недостаточностью. У последних гипокалиемия особенно часто приводит к развитию аритмий (в том числе на фоне приема сердечных гликозидов), синкопальных состояний, остановки сердца или смерти. То же самое касается больных с другой органической патологией сердца (ИБС, инфаркты) и пожилых лиц. В то же время аритмогенный эффект легкой или даже умеренной гипокалиемии у пациентов со здоровым сердцем невелик, если вообще существует [24]. В любом случае, пациенты из групп риска, должны получать достаточное количество калия с пищей, а при необходимости использовать дополнительный прием солей калия и калийсберегающих препаратов. В данной связи возникает непростой вопрос в отношении пациентов с хронической болезнью почек. С одной стороны они склонны к развитию гиперкалиемии, вследствие снижения экскреции этого катиона по мере усугубления почечной дисфункции и необходимости приема калийсберегающих препаратов (например, ингибиторов АПФ). С другой – у таких больных резко возрастает риск нежелательных кардиоваскулярных событий и сравнительно высокие концентрации сывороточного калия могут играть здесь определенную протективную роль. В связи с этим возникает вопрос о целевых уровнях потребления калия и его концентраций в сыворотке крови на разных стадиях ХБП. К сожалению, данная проблема пока полностью не решена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каюков ИГ, Есаян АМ, Смирнов АВ, Сиповский ВГ, Кучер АГ. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: наследственный нефрит (синдром Альпорта), болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония. *Нефрология* 2008; 12(3): 99-109
2. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ, Лампатов ВВ. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. *Нефрология* 2004; (4): 11-24
3. Кисина АА, Рысс ЕС, Яковенко АА, Колосова ИМ, Каюков ИГ. Синдромы Барттера и Гиттельмана в практике «взрослого» нефролога. *Нефрология* 2006; (1): 93-98
4. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Тубулопатии в практике педиатра. Руководство для врачей. Левша, СПб., 2006; 144
5. Kramer BK, Bergler T, Stoelcker B, Waldegger S.

Mechanisms of Disease: the kidney-specific chloride channels CICKA and CICKB, the Barttin subunit, and their clinical relevance. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4(1):38-46

6. D'Souza-Li L. The calcium-sensing receptor and related diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006;50(4):628-639

7. Kleita R, Bockenhauer D. Bartter syndromes and other salt-losing tubulopathies. *Nephron Physiol* 2006; 104(2):73-80

8. Knoers NV, Levchenko EN. Gitelman syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:22

9. Zelikovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(9):1696-1700

10. Peters M, Konrad M, Seyberth HW. Hereditary hypokalemic salt-losing tubular disorders. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2003; 14(3):386-397

11. Боровой СГ. Дискалиемии. Пособие для врачей. Ренкор, СПб., 1998; 134

12. Боровой СГ, Наточин ЮВ. Дизэлектrolитемии в нефрологической практике. Часть I. XIV Санкт-Петербургский нефрологический семинар. Лекционный курс. СПб, 2006; 32

13. Jentsch TJ, Maritzen T, Zdebik AA. Chloride channel diseases resulting from impaired transepithelial transport or vesicular function. *J Clin Invest* 2005;115 (8):2039-2046

14. Lengele JP, Belge H, Devuyt O. Periodic paralyses: when channels go wrong. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23(4):1098-1101

15. Venance SL, Cannon SC, Fialho D et al. The primary periodic paralyses: diagnosis, pathogenesis and treatment. *Brain* 2006;129 (Pt 1):8-17

16. Levitt JO. Practical aspects in the management of hypokalemic periodic paralysis. *J Transl Med* 2008; 6:18

17. Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalaemic paralysis. *Postgrad Med J* 1999;75 (882):193-197

18. Kung AW. Clinical review: Thyrotoxic periodic paralysis: a diagnostic challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7):2490-2495

19. Dias Da Silva MR, Cerutti JM, Arnaldi LA, Maciel RM. A mutation in the KCNE3 potassium channel gene is associated with susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(11): 4881-4884

20. Giebisch G, Krapf R, Wagner C. Renal and extrarenal regulation of potassium. *Kidney Int* 2007;72(4):397-410

21. Cohn JN, Kowey PR, Whelton PK, Prisant LM. New guidelines for potassium replacement in clinical practice: a contemporary review by the National Council on Potassium in Clinical Practice. *Arch Intern Med* 2000;160(16):2429-2436

22. Alazami M, Lin SH, Cheng CJ, Davids MR, Halperin ML. Unusual causes of hypokalaemia and paralysis. *QJM* 2006; 99(3):181-192

23. Connell JM, Davies E. The new biology of aldosterone. *J Endocrinol* 2005;186(1):1-20

24. Rastegar A, Soleimani M. Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 2001; 77(914):759-764.

Поступила в редакцию 15.09.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

© А.М.Шутов, 2008
УДК 616.61-036.12+616.12-005.3]-08.355

А.М. Шутов¹

НЕФРОПРОТЕКЦИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. МОНОТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ АПФ ИЛИ АНТАГОНИСТАМИ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II ИЛИ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ?

A.M. Shutov

NEPHROPROTECTION IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY. ACEI MONOTHERAPY WITH ARB OR COMBINATIONAL THERAPY

¹ Кафедра терапии и профессиональных болезней, медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск, Россия

РЕФЕРАТ

При определении показаний к комбинированному лечению больных хронической болезнью почек (ХБП) ингибиторами ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов первого типа к ангиотензину II (АРА), необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии, в том числе, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Одним из возможных является междисциплинарный подход, который находит поддержку, как среди нефрологов, так и кардиологов. Необходимо широкое обсуждение возможностей и целесообразности комбинированной терапии иАПФ и АРА у больных ХБП с учетом сопутствующей патологии с выработкой мнения Российского общества нефрологов. Как следует из имеющихся данных, хроническая сердечная недостаточность не может служить причиной для отказа от такой терапии.

Ключевые слова: антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность.

ABSTRACT

In determining the indications for combination treatment of patients with chronic kidney disease (CKD) with the blockers of angiotensin I-converting enzyme (ARB) and antagonists of the angiotensin II receptors (ACEI), it is necessary to keep in mind the concomitant pathology, especially chronic heart insufficiency. Interdisciplinary approach is one of the possibilities, which is supported not only by nephrologists but also cardiologists. A wide discussion of possibilities and reasonability of combinational therapy of ARB and (ACEI) in patients with CHD keeping in mind the concomitant pathology with the statement of Russian nephrologists association is necessary. As it comes from today data, chronic heart insufficiency is not the reason for the refusal of such therapy.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, chronic heart failure, chronic kidney disease

Ключевым звеном нефропротекции является блокада ренин-ангиотензиновой системы [1,2]. Целесообразность использования для нефропротекции ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов первого типа к ангиотензину II (АРА) не вызывает сомнения [3]. Два мета-анализа, проведенные в последнее время, показали преимущества комбинированной нефропротективной терапии иАПФ и АРА, над монотерапией этими препаратами [4,5], вместе с тем, в том числе и у авторов мета-анализов, остаются сомнения относительно целесообразности комбинированной терапии.

Достаточно часто у больных хронической болезнью почек (ХБП) наблюдается сопутствующая патология, так, частота хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных, поступающих на лечение гемодиализом, достигает 37% [6]. С другой стороны 36%-60% больных с ХСН имеют ХБП [7,8]. Ежегодная летальность больных ХБП на додиализном этапе при наличии у них ХСН и анемии составляет 23% [9]. Не учитывать эти данные при определении тактики лечения ХБП нельзя.

С точки зрения экспертов Российского общества кардиологов при ХСН «... АРА можно назначать дополнительно к иАПФ, хотя предпочтение всегда должно отдаваться сочетанию иАПФ с б-АБ. Только при непереносимости б-АБ следует переходить к комбинации иАПФ плюс АРА» [10].

Шутов А.М. Ульяновский государственный университет. 432063, г. Ульяновск - 63, а/я 4595.Тел.: (8422) 55-27-08, факс: (8422) 56-00-82, e-mail: amshu@mail.ru

Между тем, у больных с хронической сердечной недостаточностью при наличии ХБП риск развития тяжелой почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, очень высок (Относительный риск 34,5; 95% ДИ; 4,23-279,43) [11], однако, это часто не принимается во внимание.

Летальность при сочетании ХСН и ХБП может быть уменьшена назначением иАПФ или АРА [12], сложнее оценить эффективность комбинированной терапии.

Помимо Российских национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), 2006 [10], существуют также рекомендации европейского общества кардиологов [13], Американской коллегии кардиологов и Американской ассоциации сердца [14], Американского общества по сердечной недостаточности [15], Канадского общества кардиологов [16] и некоторых других.

Мнение кардиологов об эффективности при ХСН ингибиторов АПФ едино, имеется хорошая доказательная база (Класс I, уровень доказательности A). Вместе с тем, роль антагонистов рецепторов к ангиотензину II при ХСН оценивается неоднозначно. Европейские кардиологи считают, что добавление АРА к ингибиторам АПФ уменьшает число госпитализаций (Класс I (A)) и летальность (Класс IIa (B)) [13]. В АСС/АНА рекомендациях отмечается что АРА могут быть добавлены к иАПФ, если сохраняются симптомы сердечной недостаточности, но данная рекомендация отнесена к классу IIb с уровнем доказательности B [14]. В рекомендациях Американского общества специалистов по сердечной недостаточности добавление АРА рекомендуется больным уже получающим иАПФ и бета-блокатор (уровень доказательности A), а также может быть рекомендовано, если больной не переносит β -блокатор (уровень доказательности C). Канадские кардиологи согласны с добавлением АРА к иАПФ при сохранении симптомов ХСН (Класс I (A)) [15].

Следует также отметить, что в совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, посвященных кардиоваскулярной патологии, использование комбинации иАПФ и АРА у больных сахарным диабетом при наличии ХСН даже не упоминается [17].

Тройная комбинация иАПФ, АРА и антагонист альдостерона для рутинного использования при ХСН не рекомендуется из-за высокого риска развития гиперкалиемии (уровень доказательности C) [14,15,16], не рекомендуется она и экспертами Российского общества кардиологов [10].

Между тем, число больных, получающих почечную заместительную терапию, неуклонно увеличивается [18], угрожающе растут затраты на лечение. В этой связи представляется, что у больных ХСН при решении вопроса о необходимости назначения АРА должно приниматься во внимание наличие у 36-60% этих больных хронической болезни почек с высоким риском развития у ряда пациентов 5 стадии ХБП. С другой стороны при определении тактики лечения ХБП необходимо учитывать наличие сердечной недостаточности. При наличии сопутствующей патологии непросто выбрать рациональный подход к лечению.

Доводом в пользу комбинированной терапии служит наличие протеинурии, во всяком случае эти больные имеют наиболее высокий риск развития терминальной почечной недостаточности и именно у них отмечена наибольшая эффективность нефропротекции при блокаде ренин-ангиотензиновой системы [19]. Как для больных ХБП, так и ХСН важным является достижение целевого артериального давления. Решая вопрос о том, какой препарат добавить к иАПФ, не лишне вспомнить о комбинации иАПФ и АРА, преимущества которой отмечаются Европейским обществом кардиологов в рекомендациях по артериальной гипертензии, но пока эксперты не относят эту комбинацию к числу наиболее рекомендуемых [20].

Безусловно необходимо учитывать возраст, так как пожилые больные, даже имея высокий риск, зачастую умирают раньше развития 5 стадии ХБП. Следует приветствовать попытки создания прогностической шкалы для больных ХБП, которая позволяла бы оценить не только риск почечной, сердечно-сосудистой, но и общей смертности [21].

Комбинированная терапия, по крайней мере с точки зрения стоимости лекарств, более затратна, фармакоэкономического обоснования ее использования пока нет.

В заключение хочется сказать, что при определении показаний к комбинированному лечению больных хронической болезнью почек иАПФ и АРА, необходимо учитывать наличие сопутствующей патологии. Одним из возможных выходов является междисциплинарный подход, который находит поддержку как среди нефрологов [22,23], так и кардиологов [16]. Необходимо широкое обсуждение возможностей и целесообразности комбинированной терапии иАПФ и АРА у больных ХБП с учетом сопутствующей патологии с выработкой мнения Российского общества нефрологов. Как видно из представленных данных, хроническая сердечная недостаточность не может служить причиной для отказа от такой терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005;67(3):799-812
2. Brenner BM. Retarding the progression of renal disease. *Kidney Int* 2003;64(1):370-378
3. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(1):7-13
4. Doultou TWR, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension* 2008;45:880-886
5. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ace inhibitor in proteinuric renal disease. A systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8-20
6. Lisowska A, Musial WJ. Heart failure in patients with chronic kidney disease. *Rocz Akad Med Bialymst* 2004;49:162-165
7. Шутов АМ, Тармонова ЛЮ. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью. *Тер архив* 2007;79(12):47-51
8. 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
9. Herzog CA, Muster HA, Li S, Collins AJ. Impact of congestive heart failure, chronic kidney disease, and anemia on survival in the Medicare population. *J Card Fail* 2004 Dec;10(6):467-742
10. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2007;39(1):4-41
11. Brosius FC, Hostetter TH, Kelepouris E et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2006;114:1083-1087
12. Berger AK, Duval S, Manske C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007 Jun;153(6):1064-1073
13. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology *Eur Heart J* 2005;26(11):1115-1140
14. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):1-82
15. Executive summary: HFSA 2006 Comprehensive heart failure practice guidelines. *Journal of Cardiac Failure* 2006;12(1):10-38
16. Arnold JMO, Liu P, Demers C et al. Canadian Cardiovascular society consensus conference recommendations on heart failure 2006: Diagnosis and management. *Can J Cardiol* 2006;22(1):23-45.
17. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28(1):88-136
18. The United States Renal Data System. The United States Renal Data System Annual Data Report 2007. Available at: www.usrds.org
19. Jafar T, Stark P, Schmid C et al. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. *Kidney Int* 2001;60:1131-1140
20. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28(12):1462-536
21. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: Progress and prospects. *Kidney Int* 2008;73:1216-1219
22. Mendelssohn DC, Toffelmire EB, Levin A. Attitudes of Canadian nephrologists toward multidisciplinary team-based CKD clinic care. *Am J Kidney Dis* 2006;47:277-84
23. Wong CF, McCarthy M, Howse ML, Williams PS Factors affecting survival in advanced chronic kidney disease patients who choose not to receive dialysis. *Ren Fail* 2007;29(6):653-659

Поступила в редакцию 12.05.2008 г.
Принята в печать 22.10.2008 г.

© Д.Паскалев, М.Лазарова, 2008
УДК 616-001.26:Рентген

Д. Паскалев¹, М. Лазарова¹

ВИЛЬГЕЛЬМ РЕНТГЕН: ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ

D. Paskalev, M. Lazarova

WILHELM RÖNTGEN: HISTORY OF THE DISCOVERY OF THE X-RAYS

¹Клиника нефрологии и диализа университетской больницы «Св. Марина» медицинского университета им. проф. П. Стоянова, г. Варна, Болгария

РЕФЕРАТ

85 лет назад, в феврале 1923 года умер Вильгельм Рентген, выдающийся немецкий физик, первооткрыватель рентгеновских лучей. Профессор Рентген (1845-1923) родился в г. Леннеп (Германия), закончил Политехнический институт в г. Цюрих (Швейцария). С 1888 г. – профессор физического факультета Университета в г. Вюрцбург. Работая в лаборатории с трубкой Крукса, 8 ноября 1895 г. профессор Рентген обнаружил невидимые лучи, способные проходить через бумагу и дерево. Он назвал эти загадочные лучи X-лучами. Рентген также обнаружил способность этих лучей воздействовать на фотографическую пленку. И что было самым невероятным, неизвестные лучи проникали через мягкие ткани и позволяли делать снимки костных структур под кожным покровом. Рентген сообщил о своем открытии в знаменитой статье, озаглавленной «Ueber eine neue Art von Strahlen» (О новом виде излучения), опубликованной в «Annalen der Physik und Chemie» (Анналы Физики и Химии), г. Вюрцбург. X-лучи были оценены по достоинству и начали использоваться в медицине уже через месяц после их описания. В 1901 г. Рентген был удостоен Нобелевской премии по физике. В его честь X-лучи получили наименование лучей Рентгена.

Ключевые слова: X – (рентгеновские) лучи, Вильгельм Рентген, история.

ABSTRACT

85 years ago, in February 1923, died Wilhelm Röntgen, a prominent German physicist, the discoverer of X-rays. Prof. Röntgen (1845-1923) was born in Lennep (Germany) and graduated from the Polytechnical Institute of Zurich (Switzerland). Since 1888 he was a professor of the Department of Physics at the University of Wurzburg. Working in the laboratory with Crux tube on November 8, 1895, prof. Röntgen discovered the presence of invisible rays, which could pass through paper and wood. So he called these mysterious rays – X-rays. Röntgen also discovered the ability of these rays to interact with photographic film. And what was most incredible, the unknown rays passed through soft tissues and allowed to do the photographs of the bone structures under the skin tissue. Röntgen announced about his discovery in a famous article named «Ueber eine neue Art von Strahlen» (About a new kind of radiation), which was published in «Annalen der Physik und Chemie» (The annals of physics and chemistry), Wurzburg. X-rays were evaluated accordingly and were used in medicine already after one month of their discovery. In 1901 Röntgen was awarded by the Nobel prize in physics. In his honor this rays were named Röntgen rays.

Key words: X-(Röntgen) rays, Wilhelm Röntgen, history.

*Памяти профессора
Луки Прачнева (1937-1999),
руководителя отделения рентгенологии
больницы «Св. Марина», Варна*

Прошло 85 лет с момента смерти Вильгельма Конрада Рентгена (рис. 1), немецкого физика, открывшего X-лучи и сделавшего тем самым epochальное научное открытие, которое навсегда изменило диагностический процесс в клинической практике.

Начало

Вильгельм Конрад Рентген родился 27 марта 1845 г. в г. Леннеп, Германия (Рис. 2). Его отец,

Dobrin Paskalev, Clinic of Nephrology and Dialysis University Hospital «St. Marina», Medical University «Prof. Dr. P. Stoyanov», 55 Marin Drinov Str., Varna, 9002, Bulgaria; Tel: +359 52 302 851, int.296; E-mail:dobrinpaskalev@yahoo.com

Фридрих Рентген был немецким торговцем, занимавшимся производством сукна, а в свободное время интересовался механикой. Мать Рентгена, Шарлотта Констанца (в девичестве Фровейн) происходила из Утрехта (Нидерланды), ее семья имела деловые контакты с Рентгенами. Вильгельм, первенец в семье, был назван в честь кайзера [1,2].

Юношей Рентген был направлен на учебу в Утрехт, где находился под опекуном родителей матери. В 1864 г. за отказ выдать одноклассника, нарисовавшего карикатуру на одного из учителей, Рентгену было запрещено посещать высшие учеб-

От Редакции. Мы решили опубликовать данную статью, несмотря на то, что она не вполне укладывается в традиционную тематику нашего журнала. Тем не менее, значимость рентгеновских методов исследования в нефрологии трудно переоценить. Поэтому мы сочли необходимым напомнить основные вехи жизни и деятельности великого ученого Вильгельма Конрада Рентгена.



Рис. 1. Вильгельм Конрад Рентген (1845–1923).

ные заведения Германии. Образование Рентген завершил частным студентом, не получив выпускной сертификат [1,3]. Эти обстоятельства вынудили молодого Рентгена переехать в Швейцарию. Осенью 1895 г. он успешно преодолел вступительные испытания и был зачислен в Политехнический институт г. Цюрих. Это было единственное учреждение, которое не требовало выпускной сер-



Рис. 2. Дом, в котором родился К. Рентген.

тификат для поступления. В 1868 г. Рентген получил диплом инженера в области механики и вскоре был приглашен стать ассистентом своего профессора по физике Августа Кундта. В следующем году он защитил диссертацию и женился на Анне Берте Людвиг, дочери владельца студенческой столовой. В течение нескольких лет после этого он следовал за своим наставником, профессором А. Кнудтом, который в то время работал в Вюрцбурге (1870-1874), Страсбурге (1875-1879) – тогда немецком городе, – и Гиссене (1875-1879). Имя Вильгельма постепенно приобретало вес в научных кругах в результате его основательных исследований в области абсорбции инфракрасных лучей, электрической проводимости и физики диэлектриков. В 1888 г. ему была предложена должность профессора и директора Института Физики в г. Вюрцбург.

Ассистентом у него был Вильгельм Вин, известный своими работами по спектральному распределению излучения нагретого тела. Именно в таких условиях в 1895 г. профессор В. Рентген сделал свое выдающееся открытие.

Предшественники

В середине 19 века немецкий физик Иоганн Хитторф конструировал стеклянные трубки, которые он заполнял разреженными газами и пропускал через них электрический разряд. Он описал флюоресценцию стекла трубки при прохождении электричества между электродами. Для изучения этого феномена в 1879 г. английский физик Вильям Крукс сконструировал трубку, которая была названа его именем. В условиях вакуума электричество проводилось через специальную спираль – индукционную катушку, позволявшую получать ток высокого переменного напряжения от низковольтного источника. Лучи, исходявшие от катода к аноду, были названы катодными лучами. Было установлено, что эти лучи изменяют свою прямолинейную траекторию в присутствии магнитного поля. Пытаясь объяснить это искажение, Крукс сделал предположение, что данные лучи представляют собой поток отрицательно заряженных частиц, однако это предположение не было принято современными физиками. Природа катодных лучей была установлена английским физиком Джоозефом Джоном Томпсоном (1856-1940, Нобелевская премия 1906 г.), который проводил свои эксперименты в лаборатории Тринити колледжа в Кембридже. Он доказал (1897), что это излучение «корпускул», которые имеют «массу меньше, чем масса любого известного элемента, и одинаковые характеристики вне зависимости от источника отрицательного электричества». Позже термин «кор-

пускула» был заменен термином «электрон», предложенным ирландским физиком и математиком Джорджем Стоуни. Таким образом, в конце 19 века ученые установили, что катодные лучи представляют собой поток отрицательно заряженных частиц, названных электронами (от древнегр. electron – янтарь).

В 1880 г. немецкий физик Е. Голдштейн, проводивший эксперименты с трубкой Крукса, наблюдал флюоресценцию на экране, защищенном от действия катодных лучей. Позже Дж. Томпсон столкнулся со свечением стекла, расположенного примерно в 1 м от аппарата, однако он не обратил особого внимания на этот феномен. К концу 19 века многие опытные физики знали о том, что фотопленка, находящаяся поблизости от катодной трубки, оказывалась засвеченной, даже если она была завернута в черную бумагу и помещена в деревянную коробку. Никто не предполагал, что это может быть результатом воздействия особых лучей, а не катодных. Некоторые, включая самого Крукса, даже критиковали производителей фотобумаги, обвиняя их в продаже бракованной продукции [4].

Открытие

Луи Пастер как-то сказал, что случай содействует хорошо подготовленному интеллекту. 8 ноября 1895 г. при включении трубки Крукса Рентген обратил внимание на появление своеобразного свечения экрана, покрытого цианидоплатинатом бария. Поскольку аппарат был упакован в черную бумагу, а шторы на окнах плотно задернуты, ученый сделал предположение о том, что это свечение было вызвано лучами нового типа. Рентген назвал их X-лучами, подразумевая такой же смысл символа «X», какой ему придается в математике. В течение нескольких недель непрерывной работы он изучил основные свойства лучей. Стало очевидно, что новое излучение не искажается в магнитном поле и способно проходить через материалы, непроницаемые для обычного света. К тому же, X-лучи проникали через мягкие ткани человека, но поглощались костями. Рентген сделал снимок правой руки своей жены Берты с 6-минутной экспозицией. Когда он проявил пленку, на свет появился первый в истории медицины рентгеновский снимок. На нем до сих пор хорошо заметны кости и массивное кольцо на четвертом пальце руки Берты (рис. 3). 28 декабря 1895 г. Рентген сообщил о своем открытии в знаменитой статье «Ueber eine neue Art von Strahlen» (О новом виде излучения), опубликованной в «Annalen der Physik und Chemie» (Анналы Физики и Химии) г. Вюрцбург [1,3-5].



Рис. 3. Снимок руки Анны Берты Рентген.

Эхо

В надежде получить компетентное мнение высококвалифицированных специалистов Рентген отправил письма, снабженные снимками руки Берты, ряду выдающихся ученых Европы. Одним из них был его старый друг из Вены Франц Эксер. Впечатленный профессор продемонстрировал снимки своим домашним гостям. Редакция престижной газеты «Die Presse» проявила интерес к эффектному открытию, и 5 января 1896 г. (воскресенье) новость разошлась по австрийской столице. 6 января о том же сообщила английская «London chronicle». Информация была передана по телеграфу венским корреспондентом. СМИ безошибочно определили то, чего сам Рентген предугадать не сумел – X-лучи будут использоваться в медицине. 20 января 1896 г. в Нью Хемпшире врачи наблюдали перелом руки некоего Addie MacCartney – первого пациента, медицинская помощь которому оказывалась с использованием нового диагностического метода [3,5,6].

2 января 1896г. профессор Рентген сделал доклад о своем открытии в Вюрцбурге перед членами Медицинской Ассоциации и академической аудиторией. В конце лекции в демонстративных



Рис. 4. Музей К. Рентгена в Германии.

целях он сделал снимок руки профессора Альберта фон Коликера (1817-1905), председателя научного общества и одного из наиболее выдающихся немецких анатомов того времени. Пожилой ученый был настолько поражен, что заявил, что никогда прежде не присутствовал на презентации открытия такой значимости как в сфере естественных, так и в сфере медицинских наук. Он предложил назвать X-лучи именем первооткрывателя [1,3].

Рентгеновские лучи быстро проникли в клиническую практику. Они использовались для визуализации костных переломов, застрявших пуль в теле человека. Почти все университетские лаборатории имели в своем арсенале катодные трубки, которые были немедленно приспособлены для медицинских целей. Некоторые компании стали производить специализированное оборудование. В конце 1896 г. судебная система США одобрила использование рентгеновских снимков в качестве вещественного доказательства [4].

В научных кругах началась непрерывная дискуссия о природе X-лучей. В 1912 г. решающую точку в этом споре поставил знаменитый немецкий физик Макс фон Лау (1879-1960, Нобелевская премия 1914 г.), доказавший электромагнитный характер излучения [7,8].

Открытие Рентгена сделало его необычайно популярным. В 1901 г. он стал первым обладателем Нобелевской премии по физике. Ученый отказался от права на патент, а денежное вознаграждение передал университету г. Вюрцбург [1,6].

Последние 20 лет своей жизни Рентген провел в Мюнхене в должности директора Института физики. Он умер от рака толстой кишки 10 января 1923 г. Тело его было кремировано и захоронено в семейном склепе в Гиссене. Перед смертью Рентген попросил уничтожить свои архивы, что создает сложности современным исследователям его работ [1] (рис. 4).

Лишь несколько десятилетий после смерти Рентгена рентгеновские лучи вместе с прогрессом компьютерной техники сделали революцию в технике визуализации. Одновременно с открытием X-лучей для изучения патофизиологии заболеваний мочевыделительной системы были разработаны и другие методы визуализации. X-лучи без применения рентгеноконтрастных веществ имели ограниченную сферу применения, в частности в диагностике нефролитиаза.

Поэтому научный интерес концентрировался вокруг разработки новых методов усиления.

Сотни исследований проводилось в стремлении найти наиболее подходящее и наименее токсичное соединение. Однако самое значимое открытие в контрастировании мочевыделительной системы пришло не из нефрологии. Все началось с открытия «бактериального химиопрепарата» в сельскохозяйственном колледже Берлина. Так появился селектан. В 1928 г. селектан испытывался в клинике L.Lichtwitz на людях с различными заболеваниями желчного пузыря и почек. В том же году М. Swick сообщил о том, что селектан оказался особенно эффективным в отношении инфекций мочевыводящей системы и менее эффективным при других инфекциях. Он пришел к выводу, что это вещество быстро элиминировалось преимущественно путем экскреции в почках. Он также установил, что почки и мочеточники становились видимыми в рентгеновских лучах. Селектан стал почечным контрастом.

В последующем появились другие способы визуализации, такие как компьютерная томография, ультразвук, радионуклидные методы, ядерно-магнитный резонанс и т.д.

Рентгенология в Болгарии – первые шаги

Первый рентгеновский аппарат начал использоваться в диагностических целях 1 мая 1903 г. в Софии в университетской больнице «Александровска». В то время директором клиники был доктор Алекси Христов (1849-1913). По его распоряжению молодой врач Васил Моллов (позже профессор Моллов) был отправлен на 3 месяца в Берлин для изучения новой техники. После возвращения в Болгарию X-лучи стали использоваться в повседневной медицинской практике. Профессор Моллов так вспоминал этот период: «Доктору А.Христову мы обязаны появлением рентгеновского аппарата в госпитале. Последний был выпущен санитарным подразделением фирмы Koch und Sterzel в Хемнице, и, несколько недель спустя, я был направлен доктором Христовым знакомиться с рентгенологией в Германию. Больница была оборудована катушкой с ртутным прерывателем который требо-

вал постоянного ремонта. Как бы то ни было, рентгеновский аппарат был собран мною по возвращении» [9].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Penesqn V. *Wonderful rays*. DI «Technique», Sofia, 1979
2. Heberling W. Geburtshauser beruhmter Aerzte. *Therapeutische Berichte* 1929, 6(11): 415-418
3. Fridmon M. *Top ten of greatest discoveries in medicine*. LIK, Sofia, 2000; 143-163
4. Cholakov V. Nobel Prizes. Scientists and Discoveries (1901-1982), Partizdat, Sofia, 1983; 44-48

5. Haggard HW. *The doctor in history*. Barnes & Noble, New York, 1996; 335-337

6. Hard M. *Top 100 of most powerful personalities in history of humanity*. Reporter, Sofia, 1994; 276-278

7. Simons G. *Top 100 most influential scientists from ancient times till nowadays*. Reporter, Sofia, 1998; 135-137; 229-231

8. Reports from the Third Congress of the International Association for the History of Nephrology. In: *History of Nephrology*. Karger, 2000; 4 (15-18): 295-299

9. Mollov V. *Through the history of Alexandrovsk Hospital .Bulgarian clinic* 1937; 9(11): 611-607

Поступила в редакцию 19.05.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В т. 12 ЖУРНАЛА НЕФРОЛОГИЯ В 2008 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Добронравов В.А., Дунаева Н.В. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С. №4, с. 9.

2. Килстейн Я.Т., Флизер Д. Пролонгированный ежедневный диализ. №2, с. 7.

3. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии: Вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. №1, с. 7.

4. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А., Кучер А.Г. Острое повреждение почек и острая почечная недостаточность: некоторые уроки международных инициатив. №3, с. 7.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. Баринев Э.Ф., Сулаева О.Н. Молекулярные механизмы функционирования канальцев почки при сахарном диабете: выбор новой стратегии профилактики и лечения диабетической нефропатии. №2, с. 29.

6. Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. насколько это актуально в наши дни? №2, с. 16.

7. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. №4, с. 28.

8. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Кардиоваскулярные эффекты альдостерона. №2, с. 36.

9. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Бучнева Н.В. Почечные механизмы нефрогенной артериальной гипертензии. №2, с. 39.

10. Кучер А.Г., Яковенко А.А., Лаврищева Ю.В., Асанина Ю.Ю. Особенности недостаточности питания и ее коррекции у больных, получающих лечение программным гемодиализом. №1, с. 14.

11. Савенкова Н.Д., Папаян А.В., Батраков Д.Ю., Горяинов А.М. Система специализированной педиатрической нефрологической помощи. №2, с. 23.

12. Смирнов А.В., Волков М.М. Роль витамина D в замедлении прогрессирования хронической болезни почек. №4, с. 20.

13. 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. №3, с. 13.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования

14. Васильев А.Н., Губарь Н.Я., Смирнов А.В., Суглобова Е.Д. Опыт применения преддилюционной он-лайн гемодиализации у больных с терминальной почечной недостаточностью. №4, с. 36.

15. 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. №3, с. 18.

16. Волков М.М., Смирнов А.В., Дегтерева О.А., Шевякова Е.В., Трофименко И.И., Панина И.Ю. Кальциноз клапанного аппарата сердца и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек. №1, с. 46.

17. Воронцов А.М., Суглобова Е.Д., Пацовский А.П., Никанорова М.Н., Храброва М.С., Анисимова О.В., Степаненко Ю.М. Исследование кинетики озонлиза растворенных органических веществ в отработанном диализирующем растворе. №4, с. 45.

18. Гоженко А.И., Горобец О.П., Гойдик В.С., Сервецкий С.К., Гуменюк Р.В. Мочевой синдром у ВИЧ-инфицированных больных в стадии СПИ-Да. №4, с. 54.

19. 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. №3, с. 24.

20. Думан В.Л., Шилов Е.М., Батанина Н.Ю., Крохина Н.Б. Факторы прогрессирования хронического гломерулонефрита с изолированным мочевым синдромом. №1, с. 29.

21. Есаян А.М., Карабаева А.Ж., Каюков И.Г. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном. №1, с. 40.

22. Жмуров В.А., Фролова А.Б., Ковальчук Д.Е., Швайбович С.А. Структурно-функциональные нарушения мембран эритроцитов у больных с терминальной почечной недостаточностью и анемией: влияние рекомбинантного человеческого эритропоэтина. №1, с. 24.

23. Казарян П.А., Баблоян А.С., Егиазарян К.В. Мембранные аспекты патогенеза терминальной почечной недостаточности. №4, с. 59.

24. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Концентрация альдостерона, состояние гемостаза и эндотелиальной функции у больных на программном гемодиализе и влияние на них терапии спиронолактоном. №2, с. 56.

25. 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. №3, с. 36.

26. 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. №3, с. 66.

27. Сибирева О.Ф., Хитринская Е.Ю., Иванчук И.И., Калюжин В.В., Зибницкая Л.И., Ткалич Л.М., Калюжина Е.В. Генетическая детерминированность повышения тромбогенного потенциала крови у больных хроническим гломерулонефритом. №2, с. 52.

28. Умаров Р.Х., Яхяева К.З., Иноятова Ф.Х. Влияние омакора на показатели липидного обмена у детей, страдающих гломерулонефритом с нефротическим синдромом. №2, с. 47.

29. Шутов А.М., Курзина Е.В., Серов В.А., Ивашкина Т.Н. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек. №1, с. 19.

30. Шутов А.М., Серов В.А., Гердт А.М., Курзина Е.В., Серова Д.В. Хроническая болезнь почек предрасполагает к фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью. №4, с. 49.

31. Шуцкая Ж.В., Башнина Е.Б., Савенкова Н.Д. Распространенность диабетической нефропатии у больных с аллельными вариантами C677T полиморфизма гена МТГФР по результатам 7-летнего катамнеза. №1, с. 36.

32. 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. №3, с. 56.

IV. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Экспериментальные исследования

33. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Нефропротек-

торный эффект блокады АТ1 рецепторов после острого нарушения уродинамики. №2, с. 66.

34. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Азарова О.В., Мотин Ю.Г. Функция почек в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза. №1, с. 69.

35. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Талалаева О.С., Лампатов В.В., Жариков А.Ю., Талалаев С.В., Булгакова Я.С. О роли процессов свободно-радикального окисления в развитии экспериментального нефролитиаза. №1, с. 58.

36. Карабаева А.Ж., Парастаева М.М., Береснева О.Н., Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. Влияние спиронолактона на течение экспериментальной хронической почечной недостаточности и гипертрофию миокарда у крыс Wistar. №1, с. 64.

37. Спасов А.А., Иежица И.Н., Харитонов М.В., Кравченко М.С., Снигур Г.Л., Писарев В.Б. - Экспериментальное обоснование эффективности солей магния в коррекции экспериментального кальций-фосфатного нефролитиаза. №3, с. 72.

38. Талалаев С.В., Лепилов А.В., Булгаков В.П., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В., Лель Н.В., Мотин Ю.Г. Обратимость структурных изменений мозгового вещества почки крыс, вызванных субхроническим приемом этиленгликоля. №1, с. 53.

39. Шорманов И.С., Шорманов С.В. Морфологические основы расстройства функции почки при нарушении притока крови к этому органу. №2, с. 61.

V. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

40. Аль-Шукри С.Х., Макке Самер Али, Ткачук В.Н. Анализ отдаленных результатов лечения пострадавших, перенесших закрытые повреждения почек. №4, с. 62.

41. Аль-Шукри С.Х., Ткачук В.Н., Иванов-Тюрин В.Г. Место эндовидеохирургии в лечении больных уретеролитиазом. №1, с. 75.

42. Аль-Шукри С.Х., Ткачук И.Н. Профилактика ирритативных расстройств мочеиспускания после трансуретральной резекции простаты у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. №4, с. 67.

43. Бекназаров Ж.Б., Таджикибаев А.Т. Новые методы хирургической коррекции при экстрофии мочевого пузыря у детей. №1, с. 79.

44. Голощапов Е.Т., Глазунова Е.В., Савенкова Т.А. Профилактика камнеобразования при двустороннем рецидивирующем нефролитиазе. №3, с. 89.

45. Голощапов Е.Т., Лукичев Г.Б., Крюкова Н.Ю. Изменения показателей кровотока в предстательной железе у больных доброкачественной гиперп-

лазией при лечении ингибитором 5-альфа редуктазы (Дутастерид). №3, с. 85.

46. Корнеев И.А., Глазнева С.Ю. Возрастной дефицит андрогенов и расстройства мочеиспускания: клинические параллели. №4, с. 72.

47. Корнеев И.А., Ягмуров О.Д., Аль-Шукри А.С., Завьялова Е.С. Прогностическая роль ангиогенеза опухоли в течении переходного-клеточного рака мочевого пузыря. №4, с. 77.

48. Кузьмин И.В., Борискин А.Г., Слесаревская М.Н., Лукина Е.Е. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у больных с гиперактивностью мочевого пузыря. №2, с. 70.

49. Таджибаев А.Т., Бекназаров Ж.Б. Дренирование мочевого пузыря после реконструктивно-пластических операций по поводу экстропии мочевого пузыря у детей. №3, с. 95.

50. Ткачук В.Н., Аль-Шукри С.Х., Цинаев М.А. Сравнительная оценка эффективности современных методов лечения коралловидных камней почек. №3, с. 79.

VI. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

51. Грене Г.-Й., Кисс Е. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 3: мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, IgA нефропатия, диабетическая нефропатия, амилоидоз, трансплантационная нефропатия. №1, с. 84.

52. Каюков И.Г., Есаян А.М., Смирнов А.В., Сиповский В.Г., Кучер А.Г. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: наследственный нефрит (синдром Альпорта), болезнь тонкой базальной мембраны, олигомеганефрония. №3, с. 99.

53. Каюков И.Г., Смирнов А.В., Шабунин М.А., Есаян А.М., Кучер А.Г., Рысс Е.С., Кисина А.А., Щербак Л.А., Никогосян Ю.А., Куколева Л.Н. Редкие заболевания в практике «взрослого» нефролога: состояния, ассоциированные с гипокалиемией. Сообщение I. Гомеостаз калия, классификация и клиника гипокалиемий. №4, с. 81.

54. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Тугушева Ф.А., Трофименко И.И., Панина И.Ю. Рекомендации Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского универси-

тета им. акад. И.П. Павлова: определение, классификация, диагностика и основные направления профилактики хронической болезни почек у взрослых. №2, с. 75.

VII. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

55. Смирнов А.В., Есаян А.М., Трофименко И.И., Шумилина А.А., Яковенко А.А. Случай развития геморрагического альвеолита у пациентки с волчаночным нефритом. №3, с. 110.

VIII. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

56. Паскалев Д., Кирчева А., Радоинова Д., Лазарова М. Рене Лазенек (1781–1826): изобретатель стетоскопа. №1, с. 98.

57. Паскалев Д., Лазарова М. Вильгельм Рентген: история открытия рентгеновских лучей. №4, с. 96.

58. Паскалев Д., Лазарова М. Георг Гантер – основоположник перитонеального диализа. №2, с. 94.

IX. ДИСКУССИИ И ИНФОРМАЦИЯ

59. Рецензия. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. «Альдостерон. Физиология, патофизиология, клиническое применение антагонистов». Феникс, Ростов-на-Дону, 2007 – 396 с. №2, с. 99.

60. Шутов А.М. Нефропротекция у больных хронической болезнью почек с хронической сердечной недостаточностью. монотерапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II или комбинированная терапия? №4, с. 93.

X. ЮБИЛЕИ

61. Гоженко Анатолий Иванович (к 60-летию со дня рождения). №1, с. 104.

62. К юбилею Владимира Яковлевича Плоткина. №1, с. 103.

XI. УКАЗАТЕЛИ

63. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т. 12 журнала Нефрология в 2008 г. №4, с. 101.

64. Именной указатель. №4, с. 104.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

- Азарова О.В. 34
 Аль-Шукри А.С. 47
 Аль-Шукри С.Х. 40, 41, 42, 50
 Анисимова О.В. 17
 Асанина Ю.Ю. 10, 13, 32
- Баблюян А.С.** 23
 Баринов Э.Ф. 5, 33
 Батанина Н.Ю. 20
 Батраков Д.Ю. 11
 Башнина Е.Б. 31
 Бекназаров Ж.Б. 43, 49
 Береснева О.Н. 36
 Бовкун И.В. 13, 32
 Борискин А.Г. 48
 Боровская Е.А. 19
 Брюханов В.М. 7, 34, 35, 59(рецензия)
 Булгаков В.П. 38
 Булгакова Я.С. 35
 Бучнева Н.В. 9
- Вадюхина М.В.** 32
 Васильев А.Н. 14
 Владимирова Ю.Ф. 19
 Волков М.М. 12, 15, 16
 Воронцов А.М. 17
- Гердт А.М.** 30
 Глазнева С.Ю. 46
 Глазунова Е.В. 44
 Гоженко А.И. 18, 61(о нем)
 Гойдик В.С. 18
 Голощапов Е.Т. 44, 45
 Горобец О.П. 18
 Горяинов А.М. 11
 Грене Г.-Й. 51
 Губарь Н.Я. 14
 Гуменюк Р.В. 18
- Дегтерева О.А. 15, 16, 26
 Добронравов В.А. 1, 3, 4, 19, 54
 Дулаев А.В. 25
 Думан В.Л. 20
 Дунаева Н.В. 1
- Егизарян К.В.** 23
 Есаян А.М. 6, 8, 21, 24, 36, 52, 53, 55
- Жариков А.Ю.** 7, 34, 35
 Жмуров В.А. 22
- Завьялова Е.С. 47
 Зверев Я.Ф. 7, 34, 35, 38, 59(рецензия)
 Зибницкая Л.И. 27
- Иванов-Тюрин В.Г.** 41
 Иванчук И.И. 27
 Ивашкина Т.Н. 29
 Иежица И.Н. 37
 Иноятова Ф.Х. 28
- Казарян П.А.** 23
 Калюжин В.В. 27
 Калюжина Е.В. 27
 Карабаева А.Ж. 8, 21, 24, 36
 Каюков И.Г. 3, 4, 8, 21, 24, 25, 36, 52, 53, 54
 Килстейн Я.Т. 2
 Кирчева А. 56
 Кисина А.А. 53
 Кисс Е. 51
 Ковальчук Д.Е. 22
 Корнеев И.А. 46, 47
 Коростелева Н.Ю. 26
 Кравченко М.С. 37
 Крохина Н.Б. 20
 Крюкова Н.Ю. 45
 Кузьмин И.В. 48
 Кузьмин О.Б. 9
 Куколева Л.Н. 53
 Курзина Е.В. 29, 30
 Кучер А.Г. 4, 10, 13, 32, 52, 53, 54
- Лаврищева Ю.В.** 10
 Лазарова М. 56, 57, 58
 Лампатов В.В. 59(рецензия)
 Лампатов В.В. 7, 34, 35, 38
 Лель Н.В. 38
 Лепилов А.В. 38
 Лукина Е.Е. 48
 Лукичев Г.Б. 45
 Лхаахуу Од-Эрдэне 25
- Макке Самер Али** 40
 Мотин Ю.Г. 34, 38
- Никанорова М.Н.** 17
 Никогосян Ю.А. 53
- Панина И.Ю.** 16, 54
 Папаян А.В. 11
 Парастаева М.М. 36
 Паскалев Д. 56, 57, 58
 Пацовский А.П. 17
 Пизин В.М. 25
 Писарев В.Б. 37
 Плоткин В.Я. 62(о нем)
 Привалова С.О. 13
 Пугаева М.О. 9
- Радоинова Д.** 56
- Румянцев А.Ш. 13, 26, 32
 Рысс Е.С. 53
- Савенкова Н.Д.** 11, 31
 Савенкова Т.А. 44
 Седов В.М. 25
 Сервецкий С.К. 18
 Серов В.А. 29, 30
 Серова Д.В. 30
 Сибирева О.Ф. 27
 Сиповский В.Г. 52
 Слесаревская М.Н. 48
 Смирнов А.В. 3, 4, 12, 14, 15, 16, 19, 25, 36, 52, 53, 54, 55
 Снигур Г.Л. 37
 Спасов А.А. 37
 Степаненко Ю.М. 17
 Суглобова Е.Д. 14, 17
 Сулаева О.Н. 5, 33
- Таджибаев А.Т.** 43, 49
 Талалаев С.В. 35, 38
 Талалаева О.С. 35
 Ткалич Л.М. 27
 Ткачук В.Н. 40, 41, 50
 Ткачук И.Н. 42
 Трофименко И.И. 16, 54, 55
 Тугушева Ф.А. 54
- Умаров Р.Х.** 28
- Флизер Д.** 2
 Фролова А.Б. 22
- Харитонов М.В.** 37
 Хитринская Е.Ю. 27
 Храброва М.С. 17
- Цинаев М.А.** 50
- Шабунин М.А.** 53
 Швайбович С.А. 22
 Шевякова Е.В. 15, 16, 26
 Шилов Е.М. 20
 Шорманов И.С. 39
 Шорманов С.В. 39
 Шумилина А.А. 55
 Шутов А.М. 29, 30, 60
 Шуцкая Ж.В. 31
- Щербак Л.А.** 53
- Ягмуров О.Д.** 47
 Яковенко А.А. 10, 13, 32, 55
 Яхяева К.З. 28

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 диске, 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 индекси-

рованию 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 упомянуть только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении в электронном виде таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать 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 Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary 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.

Автор (авторы) материалов, представленных в журнал «Нефрология» для публикации передают журналу на безвозмездной основе на неограниченный срок следующие права:

1. Право на воспроизведение (опубликование, обнародование, дублирование, тиражирование или иное размножение материалов) без ограничения тиража экземпляров. При этом каждый экземпляр материалов должен содержать имя автора (авторов);
2. Право на распространение материалов любым способом;
3. Право на переработку материалов (создание на его основе нового, творчески самостоятельного произведения) и право на внесение изменений в материалы, не представляющих собой их переработку;
4. Право на публичное использование материалов и демонстрацию их в информационных, рекламных и прочих целях;
5. Право на доведение до всеобщего сведения;
6. Право переуступить на договорных условиях частично или полностью полученные по настоящему договору права третьим лицам без выплаты автору (авторам) вознаграждения.
7. Автор (авторы) гарантирует, что материалы, права на использование которых переданы журналу, являются оригинальным произведением автора (авторов);
8. Автор (авторы) гарантируют, что данные материалы никому ранее официально (т.е. по формально заключенному договору) не передавались для воспроизведения и иного использования;
9. Автор (авторы) передает права журналу на основе неисключительной лицензии;
10. Журнал обязуется соблюдать предусмотренные действующим законодательством авторские права, права автора (авторов), а также осуществлять их защиту и принимать все возможные меры для предупреждения нарушения авторских прав третьими лицами;
11. Территория, на которой допускается использование прав на материалы, не ограничена.

Направление автором (авторами) материалов в журнал «Нефрология» для публикации считается согласием автора (авторов) на передачу журналу прав, перечисленных выше.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на газету журнал индекс издания 45861 количество комплектов:		наименование издания <table><tr><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td><td>6</td><td>7</td><td>8</td><td>9</td><td>10</td><td>11</td><td>12</td></tr><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		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																
Кому фамилия, инициалы																											

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		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																
Кому фамилия, инициалы Телефон:																											

	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:												