

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2009

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

V.A.Dobronravov, I.G.Kayukov

Editorial Board

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

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Executive managing editor

A.I.Kulikova

Editorial advisory board

M.D.Didur (St.Petersburg, Russia), A.I.Gozhenko (Odessa,
Ukraine), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), D.D.Ivanov
(Kiev, Ukraine), T.V.Zhdanova (Ekaterinburg, Russia),
A.J.Karabaeva (Alma-Ata, Kazakhstan), V.Kliem (Hanover-
Muenden, Germany), N.A.Kolesnik (Kiev, Ukraine), O.B.Kuzmin
(Orenburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia),
O.A.Nagibovich (St.Petersburg, Russia), Yu.V.Natochin
(St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria),
N.N.Smirnova (St.Petersburg, Russia), E.V.Sokolovsky
(St.Petersburg, Russia), V.N.Tkachuk (St.Petersburg, Russia),
N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki,
Greece), A.F.Yampolsky (Krasnodar, Russia)

Director of enlightening non-commercial
independent organisation «Nephrology»

A.G.KUCHER

Volume 13 • № 2 • 2009

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2009

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

В.А.Добронравов, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

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

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Зав. редакцией

А.И.Куликова

Редакционный совет

А.И.Гоженко (Одесса, Украина), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), М.Д.Дидур (Санкт-Петербург, Россия), Т.В.Жданова (Екатеринбург, Россия), Д.Д.Иванов (Киев, Украина), А.Ж.Карабаева (Алма-Ата, Казахстан), Ф.Клим (Ганновер-Мюнден, Германия), Н.А.Колесник (Киев, Украина), О.Б.Кузьмин (Оренбург, Россия), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), О.А.Нагибович (Санкт-Петербург, Россия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), Н.Н.Смирнова (Санкт-Петербург, Россия), Е.В.Соколовский (Санкт-Петербург, Россия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), А.Ф.Ямпольский (Краснодар, Россия)

Директор просветительской автономной
некоммерческой организации «Нефрология»

А.Г.КУЧЕР

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2009

Том 13 • № 2 • 2009

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

Корректор Н.В.Богачева
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 27.04.2009. Подписан в печать 20.05.2009. 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, 2009

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.

**Всероссийский конгресс нефрологов
29 сентября – 3 октября 2009 г., Санкт-Петербург**

**III Международный семинар последипломного обучения
«Актуальные вопросы нефрологии и диализа»
2 – 3 октября 2009 г., Санкт-Петербург**



Организаторы:

*Научное общество нефрологов России
ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет им. акад. И.П.Павлова»
Институт эволюционной физиологии и биохимии
им. И.М. Сеченова РАН
Некоммерческая просветительская организация «Нефрология»
ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова»
Северо-Западная Ассоциация нефрологов и врачей диализа
Творческое объединение детских нефрологов*

Глубокоуважаемые коллеги!

Выражаю Вам свое почтение и имею честь сообщить, что 29 сентября – 3 октября в Санкт-Петербурге состоится Всероссийский конгресс нефрологов. В рамках Конгресса пройдет III Международный семинар последипломного обучения «Актуальные вопросы нефрологии и диализа» (2-3 октября 2009 г.).

На Конгрессе и Семинаре будут представлены сообщения ведущих отечественных и зарубежных специалистов по важнейшим направлениям современной нефрологии, включая проблемы патологии почек у детей.

Участники Конгресса и Семинара получают соответствующий сертификат.

Тезисы материалов Конгресса будут опубликованы в одном из номеров журнала «Нефрология».

Более подробно с информацией о программе проведения Конгресса и Семинара, порядке направления тезисов и регистрации Вы можете ознакомиться в прилагаемом Информационном письме №1, а также на сайте Конгресса: <http://nc.spbgmu.org>.

Надеюсь на встречу в Санкт-Петербурге.

Вице-президент Научного Общества
Нефрологов России,
директор НИИ Нефрологии
СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова,
доктор медицинских наук, профессор

А. В. СМЕРНОВ

197101 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, НИИ нефрологии
Телефоны: (812)-234-01-65; Факс: (812)-234-65-30
Электронная почта: org@spbgmu.org
Интернет-сайт: <http://nc.spbgmu.org>

Всероссийский конгресс нефрологов
29 сентября – 3 октября 2009 г.,
Санкт-Петербург
III Международный семинар последипломного обучения
«Актуальные вопросы нефрологии и диализа»
2 – 3 октября 2009 г.,
Санкт-Петербург

Информационное письмо №1

Организаторы мероприятия

- Научное общество нефрологов России;
- ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации»;
- Институт эволюционной физиологии и биохимии РАН им. И.М.Сеченова;
- АНО «Нефрология»;
- ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации»;
- Санкт-Петербургский научный центр РАН;
- Северо-Западная ассоциация нефрологов и врачей диализа;
- Творческое объединение детских нефрологов.

При участии

- Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA);
- Международного общества нефрологов (ISN).

Основная тематика Конгресса:

1. Проблемы диагностики, лечения и профилактики хронической болезни почек (ХБП).
2. Болезни почек: диагностика, лечение.
3. Острое повреждение почек.
4. Современные достижения и перспективные технологии заместительной почечной терапии.
5. Трансплантация почек.
6. Проблемы детской нефрологии.

Научную программу Конгресса мы представим Вам в следующем Информационном письме, а с рабочей версией программы Международного семинара последипломного образования Вы можете ознакомиться в Приложении № 1.

Тезисы Конгресса будут опубликованы **бесплатно** в журнале «Нефрология» №3 за 2009 г. С правилами оформления тезисов можно ознакомиться в Приложении № 3 и на сайте Конгресса: **nc.spbgmu.org**. Оргкомитет принимает тезисы до 1 июня 2009 г.

Место проведения Конгресса и регистрация

Конгресс пройдет в пансионатах «Балтиец»*** (Санкт-Петербург, пос. Репино, Приморское шоссе, 427) и «Буревестник»** (Санкт-Петербург, пос. Репино, ул. Луговая, 8).

Регистрация участников будет производиться:

- 28 сентября 2009 г. с 18.00 до 20.00 на 1-м этаже пансионата «Балтиец» (перед Reception)
- 29 сентября 2009 г. с 10.00 до 12.00 на 1-м этаже пансионата «Буревестник»

Начало первого заседания 29 сентября 2009 г. в 12 час. 00 мин.

Для участия в Конгрессе необходимо:

1. заполнить анкету участника
 - заполненную **анкету** участника (см. Приложение № 2) необходимо отправить в адрес Оргкомитета по почте, по ФАКСу или по электронной почте **org@spbgmu.org** до 1 сентября 2009 года. Анкету можно также заполнить в режиме “on line” – на сайте Конгресса: **nc.spbgmu.org**

2. Заплатить Организационный взнос участника Конгресса.

Размер Организационного взноса

	До 01.06.2009	После 01.06.2009
Участники Конгресса (без льгот)	800 рублей	1800 рублей
Участники Конгресса (льготные категории*)	300 рублей	800 рублей

*Льготы по оплате Организационного взноса предоставляются врачам-интернам, клиническим ординаторам, аспирантам и студентам (при предъявлении соответствующего удостоверения).

При оплате организационного взноса Вы получаете папку участника с материалами Конгресса, приспособление для трансляции синхронного перевода и бейдж. **Бейдж** является пропуском на все мероприятия Конгресса и торжественный фуршет.

От оплаты Организационного взноса освобождаются члены Северо-Западной ассоциации нефрологов и врачей диализа, заплатившие взнос за 2009 г. и погасившие задолженность за 2008 г., а также подписчики журнала «Нефрология» (при предъявлении годового подписного свидетельства за 2009 и 2010 годы).

В ходе регистрации будет предоставлена возможность годовой подписки на журнал «Нефрология» за 2010 год.

Официальный язык Конгресса – русский, официальные языки Международного Семинара – английский и русский.

Зал заседаний Международного семинара последипломного обучения будет обеспечен оборудованием для синхронного перевода докладов.

Оплата участия в конгрессе

Оплата участия в Конгрессе производится следующим образом:

1. Организационный взнос может быть перечислен на расчетный счет Генерального сервис-агента Конгресса в любом отделении Сбербанка России (банковские реквизиты представлены в Приложении №5).

Юридическим лицам предварительно необходимо заключить с сервис-агентом Договор, для чего необходимо выслать в адрес последнего (электронной почтой или факсом) реквизиты организации:

- юридический и фактический адрес;
- Ф.И.О. и должность руководителя, на основании чего действует;
- банковские реквизиты;
- адрес электронной почты;
- телефон и Ф.И.О. контактного лица.

2. Организационный взнос принимается наличными на месте в процессе регистрации в соответствии с представленными выше расценками.

Оргкомитет Конгресса настоятельно рекомендует произвести оплату регистрационного взноса заранее.

В случае отказа от участия в работе Конгресса или неявки на Конгресс внесенный заранее Организационный взнос не возвращается.

Размещение участников Конгресса

Проживание участников Конгресса будет организовано в пансионатах «Балтиец»*** (г. Санкт-Петербург, пос. Репино, Приморское шоссе, 427) и «Буревестник»** (г. Санкт-Петербург, пос. Репино, ул. Луговая, 8), расположенных на одной территории. Для предварительного бронирования номера в приложениях №4 и №5 представлены форма заявки, цены, а также образец квитанции.

Заполненную заявку на размещение необходимо отправить до 1 июля 2009 года в адрес генерального сервис-агента Конгресса по одному из факсов (812) 740-74-62, (812) 293-99-10 или по электронной почте amc@amcorg.spb.ru; amc@amcorg.ru

В Приложении №4 представлены цены на пакеты услуг для участников. Приобретение пакета гарантирует Вам наиболее экономичный вариант участия в Конгрессе.

Оргкомитет гарантирует, что в случае предварительной оплаты проживания цена предлагаемого пакета останется неизменной.

Если Вы хотите приехать (уехать) раньше или позднее начала (окончания) конгресса, свяжитесь с генеральным сервис-агентом конгресса компанией ООО «Академический медицинский центр» по телефонам (812) 740-74-62 или (812) 293-99-10, а также по электронной почте amc@amcorg.spb.ru, amc@amcorg.ru, и Вам подберут подходящий вариант размещения. Кроме того, Вы можете выбрать другой вариант размещения самостоятельно или на сайте www.amcorg.ru.

Пришлите копию оплаченной квитанции и заявку на размещение (Приложение № 4) по одному из факсов (812) 740-74-62, (812) 293-99-10 или по электронной почте amc@amcorg.spb.ru, amc@amcorg.ru После этого Вам будет выслано подтверждение о бронировании.

Транспорт

До пансионатов «Балтиец» и «Буревестник» можно доехать:

1. От Финляндского вокзала:
 - маршрутное такси № 400
 - электропоезд до станции «Репино».
2. От ст. метро «Старая деревня»:
 - маршрутное такси № 305 (остановка «Пансионат Балтиец»)
3. От ст. метро «Проспект Просвещения»:
 - маршрутное такси № 680 (остановка «Пансионат Балтиец»)
4. От ст. метро «Черная речка»
 - автобус № 211 (остановка «Пансионат Балтиец»)

Участники Конгресса из Санкт-Петербурга смогут воспользоваться специальным автобусом, который доставит их в пансионат «Балтиец» от станции метро «Черная речка» (сбор в 8³⁰).

Бронированием билетов на междугородный транспорт организаторы Конгресса не занимаются.

Адреса и телефоны

По всем интересующим Вас вопросам просим обращаться по следующим адресам НИИ нефрологии:

197101, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, дом 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, НИИ Нефрологии, Ковалева Татьяна Анатольевна.

Телефоны: (812) 234-01-65 с 10 до 15 часов с понедельника по пятницу.

Факс: (812)-234-65-30 (круглосуточно)

Электронная почта: org@spbgnu.org

Сайт Конгресса в интернете: nc.spbgnu.org

Генеральный сервис-агент Конгресса:

ООО «Академический медицинский центр» (все вопросы, касающиеся проживания, питания, регистрации и культурной программы):

194017, Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 98/1, офис 211

Телефоны/факсы: (812) 740-74-62, (812) 293-99-10

Электронная почта: amc@amcorg.ru; amc@amcorg.spb.ru; amcorg@yandex.ru

Сайт в интернете: www.amcorg.ru

Приложение №1

Рабочий вариант научной программы III Международного семинара последипломного обучения «Актуальные вопросы нефрологии и диализа» 2 – 3 октября 2009 г., Санкт-Петербург

2 октября 2009 г.	
Риц Эберхард (Германия)	Почка и гипертензия – причины и лечение
Флэге Юрген (Германия)	Современные представления о гломерулонефрите
Де Гроот Кирстен (Германия)	АНЦА-положительные васкулиты
Нойман Клаус-Хайнрих (Германия)	Волчаночный нефрит
Олбрихт Кристоф-Йоахим (Германия)	Амилоидоз почек
Грооп Пер-Хенрик (Финляндия)	Диабетическая нефропатия
Смирнов Алексей Владимирович (Россия)	Преэклампсия: взгляд нефролога
Добронравов Владимир Александрович (Россия)	Гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
3 октября 2009 г.	
Риц Эберхард (Германия)	Метаболизм кальция и фосфатов при ХБП – каковы последние данные?
Флизер Данило (Германия)	Стволовые клетки при заболеваниях почек
Килштайн Ян (Германия)	Непрерывные (продолжительные) методы заместительной почечной терапии
Коннер Клаус (Германия)	Сосудистый доступ для проведения диализа
Критер Дэтлеф (Германия)	Диализные мембраны
Шлит Ганс-Юрген (Германия)	Иммунология почечного трансплантата
Эрих Йохан (Германия)	Трансплантация почек у детей
Нойман Кристина (Германия)	Заболевания кожи при терминальной почечной недостаточности

АНКЕТА УЧАСТНИКА

**Всероссийского конгресса нефрологов (29 сентября – 3 октября 2009 г.)
и III Международного семинара последипломного обучения
«Актуальные вопросы нефрологии и диализа» (2 – 3 октября 2009 г.)
Санкт-Петербург**

<i>Личные данные</i>	
Фамилия	
Имя	
Отчество	
Ученая степень	
Ученое звание	
Место работы	
Должность	
<i>Контактная информация</i>	
Страна	
Почтовый индекс (обязательно)	
Край, область	
Город	
Адрес для корреспонденции	
Рабочий телефон	()
Домашний телефон	()
Электронная почта	

ЗАЯВКА

ФИО _____

Дата приезда _____ **Время приезда** _____

Дата отъезда _____ **Время отъезда** _____

Телефон для связи _____

E-mail для связи _____

Тип размещения/пансионат	Балтиец***	Буревестник**
Место в 2-х местном номере – 5 ночей	<u>Пакет №1</u> 420 EUR	<u>Пакет №2</u> 290 EUR
Одноместный номер – 5 ночей	<u>Пакет №3</u> 660 EUR	<u>Пакет №4</u> 395 EUR
Место в 2-х местном номере – 4 ночи	<u>Пакет №5</u> 345 EUR	<u>Пакет №6</u> 265 EUR
Одноместный номер – 4 ночи	<u>Пакет №7</u> 530 EUR	<u>Пакет №8</u> 330 EUR
Место в 2-х местном номере – 3 ночи	<u>Пакет №9</u> 290 EUR	<u>Пакет №10</u> 240 EUR
Одноместный номер – 3 ночи	<u>Пакет №11</u> 400 EUR	<u>Пакет №12</u> 265 EUR

В стоимость пакетов входит:

1. Проживание в номерах выбранной категории (заезд после 18.00, выезд до 18.00).
 2. Трехразовое питание (завтрак, обед, ужин).
- Не предусмотрен ужин в день заезда (28.09.09) и день отъезда (03.10.09).
3. Праздничный фуршет 29.09.09 (вместо ужина в этот день).
 4. Регистрационный взнос участника конгресса, который включает в себя папку с материалами конгресса; бейдж, являющийся пропуском на все заседания и выставку.
 5. Экскурсия «Вечерний Петербург» 30.09.09.
 6. В стоимость пакета входит НДС 18 %, оплата производится **в рублях** по курсу ЦБ РФ на день платежа.
- Балтиец ***** – более комфортабельный отель с улучшенными категориями номеров, уровень сервиса соответствует трём звёздам с питанием «шведский стол».

Буревестник ** – отель менее комфортабельный с категориями номеров без ремонта, питание по меню.

- Лица, освобожденные от оплаты регистрационного взноса, должны уменьшить сумму выбранного Пакета на 800 рублей.
- Лица, имеющие льготы по оплате регистрационного взноса, должны уменьшить сумму выбранного пакета на 500 рублей.

Приложение №5

Банковские реквизиты сервис-агента ООО «АМЦ» для осуществления платежей:

ООО «Академический Медицинский Центр»

ИНН 7816197964 КПП 781601001

Р/с 40702810300300003192 в ОАО Банке “Александровский”

г.Санкт-Петербург

к/с 30101810000000000755 БИК 044030755

Назначение платежа: За участие в конгрессе нефрологов, пакет № ____ за

Ф.И.О. _____, в т.ч. НДС 18%.

Заполните, пожалуйста, заявку и вышлите генеральному сервис-агенту ООО «Академический Медицинский Центр»

по электронной почте: amc@amcorg.spb.ru; amc@amcorg.ru; amcorg@yandex.ru

или по тел./факсу: +7 (812) 740-74-62

+7 (812) 293-99-10

Опытные сотрудники ООО «Академический медицинский центр» готовы ответить на все ваши вопросы.

Добро пожаловать в Санкт-Петербург!

**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

СМИРНОВ А.В., ВОЛКОВ М.М., ДОБРОНРАВОВ В.А.
Значимость цинакальцета в коррекции нарушений
фосфорно-кальциевого баланса у больных с
хронической болезнью почек

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ДОЛГИХ С.В., ВОРОБЬЕВА О.А., МАЗУРОВ В.И.
Особенности поражения почек при диффузных
заболеваниях соединительной ткани и системных
васкулитах (обзор литературы)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ДОБРОНРАВОВ В.А., БОРОВСКАЯ Е.А.,
ВЛАДИМИРОВА Ю.Ф., СМОРНОВ А.В.
Динамика артериального давления и его суточного
профиля у пациентов на стандартном программном
гемодиализе: данные двухсуточного мониторинга

ПИЦЦАРЕЛЛИ Ф., ЦЕРРАИ Т., ДАТТОЛО П., ФЕРРО Д.
Он-лайн гемодиализация с ацетатом и без него

САВОСТЬЯНИК С.А., ЯКУБЦЕВИЧ Р.Э., СПАС В.В.,
КУЗНЕЦОВ О.Е., МАКСИМЕНКО А.В.
Корректирующее влияние экстракорпоральной
аутогемомангнитотерапии при гематологических
нарушениях у больных с хронической болезнью почек,
находящихся на программном гемодиализе

ВОЛКОВ М.М., СМОРНОВ А.В., ДОБРОНРАВОВ В.А.,
ГАЛКИНА О.В., ЖЛОБА А.А., ЭММАНУЭЛЬ В.Л.,
ШЕВЯКОВА Е.В., ДЕГТЕРЕВА О.А.
Статус витамина D у пациентов с хронической болезнью
почек и его связь с сердечно-сосудистой патологией

ЗАПОРОЖАН В.Н., ДОЛОМАТОВ С.И., ЖУКОВ В.А.,
АТМАЖОВ И.Д.
Практическое значение анализа величины
осмоляльности слюны человека в норме и при
патологии

АХМЕДЖАНОВА Н.И., МАМАТКУЛОВ Х.М.
Влияние регионарной лимфатической
антибиотикотерапии и иммунокоррекции на
иммунологические показатели при хроническом
пиелонефрите у детей

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Экспериментальные исследования**

АЗАРОВА О.В., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ЛАМПАТОВ В.В., ЖАРИКОВ А.Ю., БУЛГАКОВ В.П.,
ФЕДОРОВ С.А.
Влияние фитокомплексов клеточной культуры марены
сердцелистной на развитие экспериментального
нефролитиаза у крыс

LEADING ARTICLE

15 SMIRNOV A.V., VOLKOV M.M., DOBRONRAVOV V.A.
The significance of cinacalcet in correction of
phosphorus-calcium disbalance in patents with
chronic kidney disease

REVIEWS AND LECTURES

35 DOLGIH S.V., VOROBIEVA O.A., MAZUROV V.I.
The specialties of the renal damage in connective
tissue diseases and systemic vasculitis
(literature review)

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

42 DOBRONRAVOV V.A., BOROVSKAYA E.A.,
VLADIMIROVA U.F., SMIRNOV A.V.
The dynamics of the blood pressure and its daily profile
in patients with standard program haemodialysis: the
data from 48 hours monitoring

50 PIZZARELLI F., CERRAI T., DATTOLO P., FERRO G.
On-line haemodiafiltration with and without acetate

55 SAVOSTIYANICK S.A., YAKUBTSEVICH R.E., SPAS V.V.,
KUZNETSOV O.E., MAKSIMENKO A.V.
Hematological disorders are under the corrective
influence of extracorporeal autohemomagnetic therapy
in patients with chronic kidney disease on permanent
hemodialysis

60 VOLKOV M.M., SMIRNOV A.V., DOBRONRAVOV V.A.,
GALKINA O.V., JLOBA A.A., EMMANUEL V.L.,
SHEVYAKOVA E.V., DEGTAREVA O.A.
The vitamin D status in patients with chronic kidney
disease and its connection with cardiac and vessel
pathology

65 ZAPORZHAN V.P., DOLOMATOV S.I., ZHUKOV V.A.,
ATMAZHVI D.
The practical significance of determination of the
osmolality of the saliva in healthy and ill patients

75 AHMEDZHANOVA N.I., MAMATKULOV H.M.
The influence of regional lymphatic antibacterial therapy
and immunocorrection on immunologic values in chronic
pyelonephritis in children

ORIGINAL ARTICLES**Experimental investigations**

81 AZAROVA O.V., BRUHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.,
LAMPATOV V.V., ZHARIKOV A.Yu., BULGACOV V.P.,
FEDOREEV S.A.
The influence of fitocomplexes of the cell culture of
Rubia cordifolia on the development of experimental
nephrolithiasis in rats

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ Актуальные проблемы урологии		JOURNAL IN THE JOURNAL Actual problems of urology
АЛЬ-ШУКРИ С.Х., СОЛИХОВ Д.Н. Современные методы лечения хронического простатита (обзор литературы)	86	AL-SHUKRI S.H., SOLIHOV D.N. Current methods of prostatitis treatment (literature review)
АЛЬ-ШУКРИ С.Х., ГОРБАЧЕВ А.Г., БОРОВЕЦ С.Ю. Эффективность простатилена при остром цистите (экспериментально-клиническое исследование)	92	AL-SHUCKRIS.H., GORBACHEV A.G., BOROVETS S.Yu. The effectiveness of prostatilen in acute cystitis (clinical and experimental investigation)
СОЛИХОВ Д.Н. Эффективность применения лавомакса в комплексном лечении больных хроническим бактериальным простатитом	96	SOLIHOV D.N. The effectiveness of the lavomax use in complex treatment of patients with chronicle bacterial prostatitis
ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ		HISTORY OF MEDICINE
СМИРНОВ А.В., СМІРНОВ К.А. «Inventum novum» Леопольда Ауэнбруггера и его последователи. К 200-летию со дня смерти (1722–1809)	100	SMIRNOV A.V., SMIRNOV K.A. «Inventum novum» by Leopold Auenbrugger and his followers. Dedicated to 200 th anniversary of his death (1722–1809)

© А.В.Смирнов, М.М.Волков, В.А.Добронравов, 2009
УДК 612.51+612.392.4]-056.5:616.61-036.12

А.В. Смирнов^{1,2}, М.М. Волков¹, В.А. Добронравов^{1,2}

ЗНАЧИМОСТЬ ЦИНАКАЛЬЦЕТА В КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО БАЛАНСА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

A.V. Smirnov, M.M. Volkov, V.A. Dobronravov

THE SIGNIFICANCE OF CINACALCET IN CORRECTION OF PHOSPHORUS- CALCIUM DISBALANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

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

РЕФЕРАТ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) является частым проявлением хронической болезни почек (ХБП) и приводит не только к остеодистрофии, увеличивающей риск переломов, но и к внескостным проявлениям, включающим сосудистую кальцификацию, гипертензию, анемию, кожный зуд и сексуальные расстройства. Эпидемиологические данные указывают на связь высоких значений паратгормона (ПТГ), кальция (Ca) и фосфата (P) крови с повышенной смертностью пациентов. Традиционная терапия ВГПТ у пациентов на заместительной почечной терапии витамином D и фосфат-связывающими препаратами подавляет секрецию паратгормона (ПТГ), но при этом вызывает гиперкальциемию и гиперфосфатемию, способствующих развитию эктопической кальцификации и повышению летальности. Поэтому в 2004 г. в клиническую практику для коррекции ВГПТ был введен новый класс препаратов – кальцимиметиков (КМ), единственным представителем которых на сегодняшний день является цинакальцет (ЦК) (Mimpara, Sensipar). ЦК повышает порог реагирования кальций-чувствительных рецепторов паращитовидных желез на кальций крови – наиболее сильный ингибитор секреции ПТГ, что приводит к снижению уровня в крови этого гормона, уменьшению резорбции Ca и P из костей и падению их концентраций в крови. В ряде исследований было показано, что КМ способны вызывать регрессию гиперплазии ПЩЖ, снижая риск выполнения паратиреоидэктомии. Получены доказательства, что ЦК уменьшает тяжесть уремической остеодистрофии и частоты переломов. Благодаря снижению уровней ПТГ, Ca и P крови, а также прямому действию на сосуды ЦК тормозит развитие сосудистого кальциноза. В экспериментальных исследованиях показано, что ЦК уменьшает выраженности артериальной гипертензии, вероятно, вследствие прямого вазодилатирующего эффекта, а также подавления секреции ренина. В конечном итоге применение ЦК снижает частоту госпитализаций по поводу кардиоваскулярной патологии. В настоящее время проводится исследование влияния терапии ЦК на выживаемость пациентов. Препарат надежно контролирует ВГПТ у пациентов после трансплантации почки и позволяет избежать выполнения паратиреоидэктомии. В опытах на животных с применением кальцимиметиков получены данные об эффективном снижении выраженности протеинурии и замедлении прогрессирования снижения скорости клубочковой фильтрации, что обосновывает применение ЦК на ранних стадиях ХБП, но эти данные требуют клинического подтверждения. Увеличивается доказательная база эффективности комбинации ЦК и малых доз ВД у пациентов на заместительной почечной терапии (принимая во внимание позитивные кардио- и нефропротективные эффекты последнего).

Ключевые слова: кальцимиметики, цинакальцет, хроническая болезнь почек, остеодистрофия, кальцификация сосудов, трансплантация.

ABSTRACT

Secondary hyperparathyreosis (SHPT) is a common sign of chronic kidney disease (CKD) and leads not only to osteodystrophy, which increases the risk of fractures, but also to extraskeletal signs, which include vessel calcification, hypertension, anemia, skin erythema, and sexual dysfunction. Epidemiologic data show the connection between high blood levels of parathormone (PTH), calcium (Ca) and phosphate (P) with higher mortality of the patients. Traditional therapy SHPT in patients on renal replacement therapy vitamin D (VD) and phosphate-binders suppresses secretion of parathormone, but also leads to hypercalcemia and hyperphosphatemia, which therefore leads to ectopic calcification and higher mortality. Therefore in 2004 a new class of medication – calcimimetics (CM), the only representative of which nowadays is cinacalcet (CC) (Mimpara, Sensipar) – was introduced. CC increases the threshold of the reaction of calcium-sensitive receptors of parathyroid gland on blood calcium – the most strong inhibitor of PTH secretion, which leads to decrease of this hormone in blood, decreased resorption of Ca and P out of bones and leads to their decrease in blood concentrations. In various investigations was shown that CM can provoke regression of hyperplasia PTH, decreasing the risk of parathyroidectomy. The evidence that CC decreases the severity of uremic osteodystrophy and the frequency of fractures was obtained. Because of the decrease in levels of PTH, blood Ca and P, and also direct action on blood vessels, CC slows down vessel calcinosis. In experimental investigations was shown that CC decreases the severity of arterial hyper pressure, probably because of the direct vasodilatation effect, and also suppression of the rennin secretion. At the endpoint

Волков М.М. 197022 Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17,
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра внутренних болезней;
тел.: (812)-234-91-94, E-mail: vmm58@mail.ru

the use of CC decreases the frequency of hospitalizations for the cause of cardiovascular pathology. Nowadays the investigation on the influence of CC on patient survival takes place. The medicine has a good control of SHPT in patients after renal transplantation and allows to avoid parathyroidectomy. In animal experiments with the use of calcimimetics the data on effective decrease of proteinuria and slow progression of the decrease of the glomerular filtration speed were received, which supports the use of CC on the early stages of CKD, but this data needs more clinical evidence. The increasing amount of proven data base of the effective combination CC and low doses of VD in patients on the renal replacement therapy (keeping in mind positive cardiac and nephroprotective effects of the later ones).

Key words: calcimimetics, cinacalcet, chronic kidney disease, osteodystrophy, vessel calcification, transplantation.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена оказывают существенное влияние на выживаемость пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), поэтому коррекция этих нарушений имеет большое значение. У больных, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), риск смерти возрастает при высоких значениях сывороточного фосфата (Р), произведения кальций фосфор ($\text{Ca} \times \text{P}$), паратгормона (ПТГ) [1,2], фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [3] и низком уровне витамина D (ВД)[4]. Терапия активными формами витамина ВД, корригирующая дефицит этого гормона, приводит к улучшению выживаемости пациентов, получающих хронический гемодиализ [5, 6] и больных с ХБП 3-5 стадий, не находящихся на ЗПТ [7, 4].

Значимость нарушений фосфорно-кальциевого обмена при ХБП состоит не столько в формировании костных изменений (уремической остеодистрофии), сколько в акселерации прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, особенно кальцификации сосудов, негативно влияющей на выживаемость пациентов [8, 9]. Принимая во внимание эти факты, организация KDIGO в 2005 году заменила термин «уремическая остеодистрофия» новым – «нарушения минерального и костного обмена при хронической болезни почек» (НМКО-ХБП) (Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders), включающим помимо костных изменений также сосудистую кальцификацию. Эта новая форма патологии определяется как системное нарушение минерального и костного метаболизма, обусловленного ХБП, проявляющегося одним или комбинацией из следующих изменений: биохимические признаки нарушения метаболизма Ca , P , ПТГ или ВД; изменение скорости обмена, минерализации, объема, линейного роста или прочности костей; наличие кальцификации сосудов или других мягких тканей.

Сосудистая кальцификация (СК) часто встречается у пациентов с ХБП и представлена двумя основными формами: кальцинозом интимы сосудов в комбинации с атеросклеротическими изменениями и кальцификацией меди сосудов (вариантом артериосклероза). Последний вариант харак-

теризуется отсутствием накопления липидов и воспалительных клеток в сосудистой стенке и обусловлен фенотипической трансформацией гладкомышечных клеток в остеобластоподобные клетки [10]. Оба типа кальцификации присутствуют при ХБП, хотя кальциноз меди, вероятно, превалирует у этих пациентов [11, 12]. Еще один более редкий вариант СК при ХБП – кальцифилаксия – представляет собой быстро прогрессирующую кальцификацию мелких сосудов [13, 14], сопровождающуюся некротическими изменениями тканей. Хотя механизмы СК при ХБП многофакторные и до конца еще не ясны, в их генезе существенную роль играет ВГПТ. Это патологическое состояние также имеет значение в генезе артериальной гипертензии, анемии, кожного зуда и сексуальных расстройств у пациентов с ХБП [15, 16, 17].

Нарушения минерального обмена отмечаются уже на ранних стадиях ХБП [18], причем раньше всего снижается концентрация активной формы витамина D – $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ (кальцитриол – КТ) и несколько позже повышается уровень ПТГ крови. Развивается вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), который характеризуется повышением синтеза и секреции ПТГ паращитовидными железами (ПЩЖ) и имеет многофакторный генез (рис.1).

Сложность патогенеза ВГПТ хорошо известна. При падении уровня СКФ развивается гиперфосфатемия, связанная со снижением экскреции P почками, снижается синтез кальцитриола (КТ) в проксимальных почечных канальцах, повышается уровень недавно открытого гормона – фактора роста фибробластов 23 (FGF23) синтезируемого остеоцитами. Для реализации эффектов ФРФ23 на органы необходим белок klotho [19, 20, 21], представляющий собой β -глюкозидазу, которая присоединяется к рецептору FGF23 и С-терминалу этого гормона, тем самым конвертируя канонические рецепторы FGF23 в специфические [22]. Белок klotho является трансмембранным протеином, который помимо других эффектов обеспечивает в определенной мере чувствительность организма к инсулину и замедляет процесс старения в опытах на животных¹. Так, наблюдения за мышами, лишенными гена этого белка, показали, что живот-

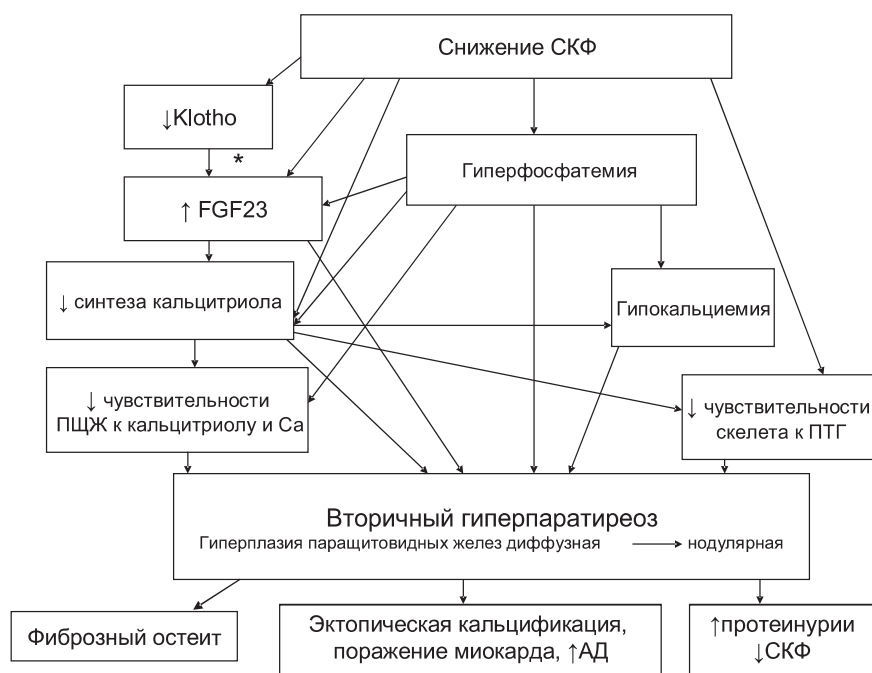


Рис.1. Патогенетические механизмы развития вторичного гиперпаратиреоза при хронической болезни почек. Примечание. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, FGF23 – фактор роста фибробластов 23. * Низкий уровень белка klotho блокирует активацию рецепторов FGF23, что по механизму обратной связи стимулирует синтез последнего.

ные-мутанты демонстрируют нормальное развитие лишь до третьей-четвертой недели жизни, после чего начинают быстро стареть: у них развивается остеопороз, эмфизема легких, появляются склеротические изменения сосудов. Напротив, трансгенные мыши, отличающиеся чрезмерной экспрессией этого гена, жили на 20-30% дольше обычных животных. Белок klotho блокирует внутриклеточные химические сигналы, которые передаются посредством инсулина и инсулиноподобного фактора роста. Опыты на мышах показали, что уровень инсулина в крови трансгенных мышей был гораздо выше, чем у грызунов из контрольной группы, а у мышей, лишенных гена белка klotho, напротив, значительно ниже нормального уровня. Установлено, что экспрессия матричной РНК klotho снижена в почечной паренхиме пациентов с ХБП, что обуславливает развитие резистентности органов-мишеней к FGF23, а далее по механизму обратной связи приводит к еще большему повышению уровня последнего [24]. FGF23 оказывает фосфатурический эффект, стимулирует секрецию ПТГ и подавляет образование КТ, являясь прямым антагонистом последнего [25, 26, 27, 20, 21]. Снижение экскреции Р и уровня КТ при ХБП ведут к гипокальциемии, которая стимулирует повышение ПТГ в сыворотке

[28], способствуют развитию гиперплазии ПЩЖ. В гиперплазированных ПЩЖ снижается порог реагирования кальций-чувствительных рецепторов (КЧР) к кальцию сыворотки крови и чувствительность рецепторов витамина D (РВД) к КТ [28, 29, 30, 31]. Эти факторы также способствуют развитию ВГПТ (рис.1). Длительная стимуляция ПЩЖ вызывает развитие их диффузной, а затем и нодулярной гиперплазии, значительно затрудняющей медикаментозную коррекцию ВГПТ, так как клетки паращитовидных желез теряют РВД и КЧР и становятся резистентными к ингибирующему влиянию высоких концентраций кальция и КТ крови.

Повышение экскреции Р с мочой обусловлено также увеличением концентраций в крови

ПТГ и FGF23 [33, 18, 34, 35, 36], что наблюдается у пациентов уже на ранних стадиях ХБП, несмотря на нормофосфатемию [32, 33, 18]. Кроме стимуляции экскреции Р, FGF23 тормозит 1 α -гидроксилазную активность почек, приводя к снижению синтеза КТ и его уровня в сыворотке крови [37]. Это вызывает уменьшение всасывания Са в кишечнике, гипокальциурию и умеренную гипокальциемию, наблюдаемую у нелеченых пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [38, 39, 40]. Недостаточное всасывание Са стимулирует адаптивный ответ ПЩЖ, направленный на поддержание уровня ионизированного Са сыворотки [41]. Таким образом, trade-off теория, предложенная Bricker с соавт. в 1972 году [42], согласно которой ВГПТ является платой за предотвращение гиперфосфатемии и гипокальциемии, до сих пор в целом остается верной [43].

Высокий уровень Р ассоциирован с повышенной кардиоваскулярной заболеваемостью и смертностью как пациентов с ХБП 5д ст., так и больных, не получающих ЗПТ [44, 45, 46]. В недавнем проспективном когортном исследовании PREPARE, выполненном в Нидерландах, было показано, что высокий уровень Р сыворотки является независимым фактором риска быстрого снижения скорости клубочковой фильтрации и повышения летальности пациентов, не находящихся на гемодиализе [46]. Исследования с мышами, у которых отсутствовал ген klotho (нокаутными животными), так-

¹ Ген klotho был открыт Kuro-o еще в 1997 году [23]. Свое название он получил в честь одной из трех древнегреческих мойр – богинь судьбы (Лахесис назначает жизненный жребий, Клото прядет нить жизни, а Атропос обрезает жизненную нить).

же обнаружили связь гиперфосфатемии с летальностью и морбидностью. Как известно, *klotho* превращает канонические рецепторы FGF23 в специфические для этого гормона. Применение у этих *klotho*-нокаутных животных диеты с повышенным содержанием фосфата приводило к развитию гиперфосфатемии и кардиоваскулярной кальцификации сходной с таковой у диализных пациентов [47]. При исключении фосфата из диеты эти животные развивались нормально, что подтверждает роль P в повышении кардиоваскулярной летальности у пациентов с ранними стадиями ХБП [48].

ВГПТ вызывает развитие гиперпаратиреоидной остеодистрофии или фиброзного остеоита, способствует ускорению кальцификации сердечных клапанов [49] и сосудов [50], что в конечном итоге снижает выживаемость пациентов, находящихся на ЗПТ [51, 52, 53, 54]. Помимо индуцирования кальцификации сосудов и клапанов [55, 56, 49], ПТГ оказывает негативное влияние на миокард. Так, есть сведения о прямой связи между уровнем этого гормона и выраженностью гипертрофии левого желудочка [57, 58, 59]. Кроме того, повышенные значения ПТГ ассоциированы с артериальной гипертензией (АГ) как у пациентов с ХБП, находящихся на ЗПТ [60], так и у больных с первичным гиперпаратиреозом [61, 62, 63]. Снижение уровня ПТГ после паратиреоидэктомии способствует уменьшению выраженности АГ как при вторичном [64, 65], так и при первичном гиперпаратиреозе [63]. Все эти изменения могут вносить свой вклад в прогрессирование дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ). Так при ВГПТ было обнаружено снижение систолической и диастолической функций ЛЖ по данным тканевого доплерографического исследования [66, 67] и улучшение систолической функции миокарда ЛЖ (по фракции выброса) после паратиреоидэктомии [68, 69].

Учитывая приведенные данные, становится очевидной необходимость строго контролировать показатели фосфорно-кальциевого обмена в пределах целевых значений, рекомендованных экспертами KDOQI в 2003 году [70].

Традиционная терапия вторичного гиперпаратиреоза и ее недостатки

Традиционно для коррекции ВГПТ применяется терапия кальцитриолом или другими активными формами витамина D в сочетании с фосфатсвязывающими препаратами. Эта терапия хотя и подавляет секрецию ПТГ и пролиферацию клеток ПЩЖ [71], однако вызывает увеличение всасывания Ca и P в кишечнике [72, 73], приводящее к развитию или утяжелению течения СК [9, 74, 75].

Кроме того, данная терапия ВГПТ зачастую не позволяет достичь рекомендованных KDOQI целевых значений фосфорно-кальциевого баланса, так как коррекция ВГПТ часто сопровождается гиперфосфатемией, гиперкальциемией и повышением произведения $Ca \times P$, вынуждая либо снижать дозы ВД, либо его полностью отменять. Недостаточная коррекция ВГПТ приводит к развитию сначала диффузной, а затем и нодулярной гиперплазии ПЩЖ [76], вынуждая прибегать к сложной операции, требующей высокой квалификации хирурга – субтотальной или тотальной паратиреоидэктомии с относительно высоким послеоперационным риском развития рецидива гиперпаратиреоза, а также гипопаратиреоза.

Применение новых дериватов активной формы ВД (парикальцитола, доксеркальциферола), вызывающих менее значительное по сравнению с КТ повышение в сыворотке крови Ca и P, использование не содержащих кальций фосфат-связывающих препаратов (гидрохлорида и карбоната севеламера, карбоната лантанума), диализирующих растворов с относительно низким содержанием Ca (1,25 ммоль/л) также не обеспечивают коррекцию уровня ПТГ крови при сохранении остальных показателей Ca-P обмена в пределах рекомендованных значений. В ряде исследований было показано, что даже активные формы ВД с меньшим кальциемическим эффектом индуцируют СК [77, 78].

Кальцимиметики – новый класс препаратов для коррекции вторичного гиперпаратиреоза при ХБП

Для преодоления недостатков традиционных методов коррекции ВГПТ в 2004 г. в клиническую практику был внедрен новый класс препаратов – кальцимиметики (КМ), единственным представителем которых в настоящее время является цинакальцет (ЦК) интернациональной фирмы AMGEN. История изучения КМ началась с клонирования и описания характеристик Ca-чувствительных рецепторов (КЧР) ПЩЖ быков [79]. В настоящее время известно, что КМ аллостерически модулируют связанные с G-протеином КЧР ПЩЖ [80], повышая их чувствительность к ионизированному Ca крови. Активизация этих рецепторов вызывает каскад превращений, что приводит в конечном итоге к снижению секреции ПТГ [28, 81].

Так, КЧР после активации ионизированным Ca крови соединяются с фосфолипазой C посредством G-протеина (вероятно, Gq или G11) и затем опосредованно с фосфолипазой A2 (PLA2), которая в дальнейшем действует на мембранные фосфолипиды и приводит к освобождению арахидоновой кисло-

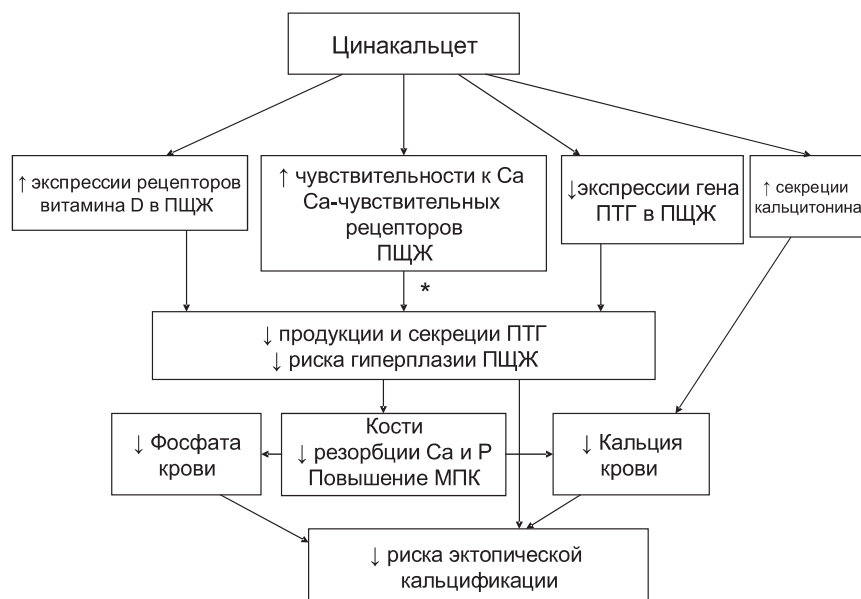


Рис. 2. Эффекты цинакальцета у пациентов с ХБП 5 ст. на заместительной почечной терапии. Примечание. ПТГ – паратгормон, ПЩЖ – паращитовидные железы, МПК – минеральная плотность костей, Са – кальций, Р – фосфат. * – клеточные эффекты ЦК описаны в тексте.

ты, которая, в свою очередь, превращается в лейкотриеновые метаболиты, ингибирующие секрецию ПТГ [82]. Кроме того, другой путь снижения секреции ПТГ реализуется с участием митоген-активируемой протеин-киназы [82]. При этом активация КЧР приводит к Gq/G11-опосредованной активации фосфатидилинозитола, который, в свою очередь, мобилизует внутриклеточный кальций, ведущий к ингибированию секреции ПТГ. Фосфатидилинозитол также активирует протеинкиназу С, приводящую к протеинкиназа С-опосредованной активации митоген-активированного протеинкиназного пути. КЧР активируют этот путь через pertussis-токсин-чувствительный G-протеин. Это приводит к активации тирозин-киназа-зависимого процесса, включающего *gas*- и *raf*-зависимые пути. Активированная митоген-активируемая протеинкиназа фосфорилирует и активирует фосфолипазу А₂, приводя к высвобождению свободной арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота метаболизируется в активные медиаторы, которые затем снижают секрецию ПТГ [82].

КМ также участвуют в снижении уровня сывороточного ПТГ путем снижения экспрессии гена ПТГ (83 Levi). Кроме того, как показали недавние исследования, КМ снижают ПТГ непрямым путем, повышая экспрессию рецепторов витамина D на ПЩЖ [84]. В результате суммации различных механизмов действия даже незначительное увеличение концентрации ионизированного Са плазмы вызывает резкое снижение секреции ПТГ.

КЧР присутствуют не только в клетках ПЩЖ,

но и во многих органах, включая почки, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт [85, 86, 87]. Активация КЧР толстого восходящего канальца нефрона приводит к существенному снижению парацеллюлярного транспорта дивалентных ионов Са и Mg и повышению их экскреции.

Механизм действия ЦК у пациентов с ХБП, получающих ЗПТ, представлен на рис. 2.

КМ повышают чувствительность КЧР клеток ПЩЖ к Са сыворотки крови, что приводит к снижению продукции ПТГ и уменьшает риск развития гиперплазии ПЩЖ. Снижение уровня ПТГ уменьшает скорость ремоделирования костей и резорбцию их Са и Р, вызывая не только уменьшение выраженности гипер-

паратиреоидной остеодистрофии, но и снижение уровней Са и Р крови.

По данным многих исследований, в том числе рандомизированных, выполненных с двойным слепым контролем, было убедительно доказано, что в группах пациентов, получавших ЦК, по сравнению с контролем значительно снижались уровни ПТГ [88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97], Са [88, 89, 90, 91, 92, 94, 96, 97], Р [94, 96, 97], произведения Са × Р сыворотки крови [90, 94, 97].

Механизмы, лежащие в основе снижения Са и Р крови, не вполне ясны [98]. В отсутствие остаточной функции почек у пациентов, находящихся на ЗПТ, изменения минерального обмена между внеклеточной жидкостью и обменным пулом скелета представляются наиболее вероятными. Вместе с тем, в исследованиях на крысах, подвергнутых паратиреоидэктомии и тиреоидэктомии, было четко показано, что КМ NPS-568 индуцирует гипокальциемию не только за счет подавления секреции ПТГ, но также вследствие стимуляции секреции гормона кальцитонина С-клетками щитовидных желез [99]. Кальцитонин, как известно, подавляет абсорбцию Са в кишечнике, резорбцию Са из костей и реабсорбцию в почечных канальцах, что в конечном итоге ведет к снижению концентрации Са в сыворотке крови. Это двойное действие КМ может объяснить различия кинетики сывороточного Са после паратиреоидэктомии и после назначения ЦК. Кроме того, наличие функционирующих КЧР скелета также может играть роль [98].

Применение ЦК по сравнению с традиционной

терапией позволяет чаще достигать рекомендованных K/DOQI целевых значений Са, Р, ПТГ и Са × Р при ХБП 5д [100,101]. Недавние исследования показали, что ЦК может эффективно поддерживать сниженный уровень ПТГ до 3-х лет без повышения концентраций Са и Р крови и без снижения эффективности препарата [93]. Терапию КМ можно рассматривать как альтернативу паратиреоидэктомии у больных с тяжелым ВГПТ. Ее применение даже называют обратимой химической паратиреоидэктомией. Биохимические параметры минерального метаболизма после паратиреоидэктомии и терапии ЦК имеют сходные изменения [102, 103]. Более частое развитие вторичного гипопаратиреоза после паратиреоидэктомии по сравнению с терапией КМ можно считать преимуществом последних.

Кальцимиметики вызывают регрессию гиперплазии парашитовидных желез

Хорошо известно, что увеличение паратиреоидных желез за счет пролиферации клеток (гиперплазии) является важным фактором, определяющим гиперсекрецию ПТГ [41, 104]. Хроническая стимуляция ПЩЖ при ВГПТ приводит к развитию сначала диффузной, а в дальнейшем нодулярной гиперплазии [105]. В последнем случае гиперплазия сочетается с образованием узелков, состоящих из клеток с моноклональным ростом, возможно, обусловленным генетическим дефектом [106]. Эти клетки в значительной мере теряют КЧР, рецепторы витамина D и становятся резистентными к обычной терапии, что приводит к необходимости для коррекции ВГПТ выполнять паратиреоидэктомию [106]. Внедрение КМ в клиническую практику потребовало разрешения важного вопроса: влияет ли терапия этим препаратом на размеры ПЩЖ и если да, то в какой степени [107]. В опытах на крысах с ХБП было показано, что назначение КМ R-568 животным с 5/6 нефрэктомией предупреждало избыточную пролиферацию паратиреоидных клеток и гиперплазию ПЩЖ [108]. При использовании той же экспериментальной модели было убедительно показано, что терапия цинакальцетом препятствовала развитию гиперплазии ПЩЖ, оцениваемой как по их массе, так и по количеству пролиферирующих клеток с наличием ядерного антигена, определяемого иммунохимическим методом [109], и даже вызывала обратное развитие этого процесса [21]. Интересные данные получили Mizobuchi с соавт. [110], обнаружившие, что высокие дозы КМ R-568 ускоряют апоптоз паратиреоидных клеток *in vitro*, полученных от уремических крыс. Клинические исследования для подтверждения этих эффектов крайне необходимы, но

затруднены из-за отсутствия точного и надежного метода измерения размеров ПЩЖ [41].

В настоящее время имеется лишь одна клиническая работа М. Meola с соавт. [111], показавшая эффект ЦК на гиперплазированные ПЩЖ у 9 пациентов, находящихся на гемодиализе. Больным назначили 30-120 мг ЦК как добавление к стандартной терапии в течение 24-30 месяцев, что привело к значительному снижению уровня ПТГ сыворотки с 1196 ± 381 до 256 ± 160 пг/мл. По данным сонографии высокого разрешения ПЩЖ с исходным размером <500 мм² значительно уменьшились (с 233 ± 115 до 102 ± 132 мм²), однако размер ПЩЖ с исходным объемом >500 мм² на фоне терапии ЦК не изменился. Осталось неясным, было ли связано снижение объема ПЩЖ с уменьшением числа клеток или только с уменьшением их объема. Интересно, что в некоторых ПЩЖ на фоне терапии ЦК наблюдались кистозная дегенерация и снижение кровотока, возможно связанные с апоптозом клеток. Это первое исследование, показавшее, что ЦК может индуцировать регрессию гиперплазии ПЩЖ объемом не более 0,5 см² [112]. Также описан и другой случай регрессии ПЩЖ на фоне лечения ЦК [113]. В некоторых работах было обнаружено уменьшение гиперплазии ПЩЖ не за счет уменьшения количества клеток, а вследствие снижения их объема [114]. Кроме того, КМ при уремии увеличивают экспрессию рецепторов ВД и КЧР [115, 84], что может повышать ингибирующий эффект КТ на секрецию ПТГ, приводя к редукции ПЩЖ.

В работе, основанной на ретроспективном анализе 4-х рандомизированных, с двойным слепым контролем исследований, включавших более 1100 пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе, было обнаружено, что терапия ЦК снижала частоту паратиреоидэктомий по сравнению с контрольной группой, получавшей обычную терапию (фосфат-байндеры и/или витамин D) [116]. Данная проблема требует дальнейшего изучения с использованием проспективных, контролируемых, рандомизированных исследований.

Влияние кальцимиметиков на состояние костей

Эпидемиологические исследования убедительно доказали повышенный риск переломов костей у гемодиализных пациентов [117, 118]. Это обусловлено двумя основными механизмами: снижением прочности костей вследствие уремической остеодистрофии и повышением вероятности падения пациентов [119]. Уремическая остеодистрофия включает в себя ряд гистологически отличных

патологий, подразделяемых на высокообменные (фиброзный остеит, легкая гиперпаратиреоидная остеопатия и смешанный вариант остеодистрофии) и низкообменные (остеомалация и адинамическая болезнь костей). Использование биохимических маркеров для определения варианта остеодистрофии оказалось недостаточным, поэтому исследование костных биоптатов с использованием двойных тетрациклиновых меток до сих пор является «золотым стандартом» для оценки состояния костей. У пациентов с ВГПТ в типичном случае развивается фиброзный остеит.

Применение КМ эффективно снижает повышенный уровень ПТГ, приводя к уменьшению скорости ремоделирования костей и повышению их минеральной плотности. Так, в экспериментальных исследованиях было показано, что применение КМ NPS R-568 у крыс с уремией вызывало снижение уровня ПТГ, обратное развитие фиброзного остеита по данным гистологии и восстановление прочности кортикальной кости [120].

В рандомизированном, с двойным слепым контролем исследовании было показано, что в результате терапии цинакальцетом в течение 26 недель у пациентов отмечалось повышение минеральной плотности (МПК) проксимального отдела бедра по сравнению с группой больных, получавших плацебо [121]. По данным тех же авторов МПК проксимального отдела бедра после лечения ЦК возрастала, в то время как в группе, получавшей традиционную терапию, снижалась, причем как у пациентов, находящихся на гемодиализе, так и с ХБП 2-4 стадий [121]. Такая дифференцированность влияния ЦК на разные отделы скелета обусловлена тем, что ВГПТ вызывает снижение минеральной плотности в основном периферического скелета, представленного главным образом корковой костью (предплечье и проксимальный отдел бедренной кости) и мало влияет на губчатые кости осевого скелета (позвонки) [122]. В опытах на 5/6 нефрэктомизированных крысах было показано, что назначение ЦК за счет снижения уровня ПТГ сыворотки крови вызывало снижение экспрессии м-РНК остеобластических маркеров (остеокальцина, остеопонтина, Runx2), отражающих скорость костного ремоделирования [123]. Механизм влияния КМ на кости был изучен в работе Н.Н. Malluche и соавт. [124]. В рандомизированном, с двойным слепым контролем исследовании эти авторы обнаружили, что терапия ЦК значительно улучшала костную гистологию у пациентов с ВГПТ, выражающуюся в снижении количества остеокластов, уменьшении глубины эрозий, снижении скорости ремоделирования

костей. Благоприятное влияние ЦК на МПК находит выражение в снижении частоты патологических переломов [116], но эти данные требуют подтверждения рандомизированными исследованиями. В настоящее время проводится клиническое исследование BONAFIDE, которое должно дать ответ на вопрос, оказывает ли ЦК благоприятный эффект на гистологические изменения костей у пациентов с ХБП 5д стадии, находящихся на гемодиализе с доказанной гиперпаратиреоидной болезнью костей.

Известно, что фиброзный остеит занимал доминирующее положение в структуре уремической остеодистрофии у пациентов в 1980-е годы, но в дальнейшем стала значительно чаще встречаться адинамическая болезнь костей [125], составляющая от 5 до 61% остеодистрофий [126, 127, 128]. Сахарный диабет, применение ВД и высоких доз Са-содержащих фосфат-связывающих препаратов считаются важными факторами в патогенезе этой патологии [129, 130, 131]. Клиническая значимость этой формы остеодистрофии противоречива. В ряде исследований была обнаружена ее связь с повышенным риском переломов костей и ускоренной сердечно-сосудистой кальцификацией [132, 133, 134]. Исследования на животных показали, что ЦК может позитивно влиять и на эту патологию. Так, у крыс с низкообменной остеопатией, напоминающей остеомалацию, несмотря на наличие легкого ВГПТ, применение КМ NPS R-568 оказывало эффект, напоминающий анаболический: препарат замедлял потерю костной ткани, но не повышал ее у овариэктомизированных крыс с нормальным уровнем ПТГ. Этот позитивный эффект вызывали ежедневные интермиттирующие снижения уровня ПТГ, связанные с применением КМ. Предполагается, что такие флуктуации уровня ПТГ крови позволяют преодолеть феномен снижения чувствительности рецепторов костей к ПТГ, вызванный длительным воздействием этого гормона [135].

Влияние КМ на сосудистую кальцификацию

ВГПТ приводит к повышению сердечно-сосудистой смертности [51]. Это связано в значительной мере с прогрессированием СК. Так, в опытах на крысах было показано, что при повышенной скорости обмена в костях, обусловленном ВГПТ, отмечалась более значительная кальцификация среднего слоя артерий [136]. G. Coen с соавт. [137] обнаружили, что у пациентов на гемодиализе с высоким уровнем ПТГ по данным мультиспиральной компьютерной томографии была больше выражена кальцификация коронарных сосудов. У пациентов со значениями ПТГ ниже оптимальных

(менее 150 пг/мл) и соответственно низким костным обменом (адинамической болезнью костей) выраженность кальцификации также была несколько выше, чем в группе с оптимальным уровнем ПТГ, но значительно ниже, чем у пациентов с высоким ПТГ [137]. Связь ВГПТ с повышенным риском эктопической кальцификации подтверждают также данные исследования на 5/6 нефрэктомизированных мышах, инфузия ПТГ которым после выполненной паратиреоидэктомии вызывала тяжелую кальцификацию аорты и у части животных – коронарных артерий, причем независимо от повышения уровней Са и Р крови [138].

Применение ЦК у пациентов на ЗПТ эффективно снижает уровень не только ПТГ, но также Са и Р крови. Последнее, как было показано выше, обусловлено торможением скорости ремоделирования костей и резорбции из них Са и Р, а также стимуляцией секреции кальцитонина, снижающего как всасывания Са в кишечнике, так и резорбцию Са из костей. Это позволяет ожидать уменьшение риска развития и прогрессирования эктопической кальцификации при использовании КМ. Действительно, в экспериментальных исследованиях на крысах с ВГПТ, вызванным 5/6 нефрэктомией, было продемонстрировано, что назначение препарата предотвращало кальцификацию меди аорты [139]. Напротив, терапия кальцитриолом в высоких дозах приводила к ее кальцинозу. Тот же эффект наблюдается и при терапии КМ вместе с КТ. Негативное влияние последнего можно объяснить увеличением концентраций Са и Р в крови вследствие повышения их всасывания в кишечнике. В другом исследовании с использованием той же модели животных было продемонстрировано предотвращение кальциноза аорты и сердца у крыс, получавших КМ [123]. У этих животных не наблюдалась экспрессия м-РНК таких остеобластических маркеров, указывающих на кальцификацию, как остеокальцин, остеокальцин, Runx2 в отличие от нефрэктомизированных контрольных животных. Таким образом, вызванное цинакальцетом снижение уровней Р и Са × Р сыворотки может быть значимым фактором в торможении прогрессирования кальцификации.

В другом исследовании I. Lopez и соавт. [140] изучили влияние КТ, парикальцитола (одной из активных форм ВД) и кальцимитетика AMG641 на развитие кальциноза мягких тканей крыс с уремией и ВГПТ. Применение всех препаратов приводило к снижению уровня ПТГ, но использование КТ или парикальцитола вызывало эктопическую кальцификацию мягких тканей и аорты крыс, в то время как назначение комбинации одного из этих пре-

паратов с КМ уменьшало выраженность кальциноза, а применение одного КМ предотвращало развитие этого процесса. Выживание крыс при назначении КТ значительно снижалось, но оно улучшалось при комбинации этого препарата с КМ. В работе было продемонстрировано, что КМ обеспечивает оптимальный контроль ВГПТ, предотвращают развитие кальцификации (в отличие от препаратов ВД) и улучшают выживаемость животных.

M. Rodrigutz и соавт. 2008 [141], как и предыдущие исследователи, изучили развитие СК у уремических крыс с ВГПТ, получавших разные формы ВД (КТ или парикальцитол), КМ или комбинацию этих препаратов. Применение КТ приводило к развитию значительной эктопической кальцификации, повышению содержания Са и Р крови и высокой летальности. Напротив, лечение КМ обеспечивало лучший контроль ПТГ, не вызывало кальциноза и улучшало выживаемость животных. При добавлении КМ к КТ кальцификация не развивалась, выживаемость улучшалась. При назначении парикальцитола кальцификация и смертность крыс оказались меньшими по сравнению с КТ, но более значительными по сравнению с КМ. Механизм торможения СК при терапии КМ авторы объясняли обеспечением контроля уровня ПТГ без повышения Са × Р сыворотки. Действительно, есть данные, что после терапии КМ уровень Са плазмы оставался пониженным в течение 24 часов [142].

Обнаружение КЧР в сосудистой стенке [140, 143, 144] указывало на возможность прямого влияния КМ на тонус сосудов и на развитие их кальцификации за счет изменения баланса между факторами, способствующими и тормозящими СК в пользу последних. Получены предварительные лабораторные данные, свидетельствующие о повышении экспрессии матриксного Gla-протеина (MGP) сосудистой стенкой у получавших КМ субтотально нефрэктомизированных крыс с ВГПТ [142]. Известно, что MGP подавляет внеклеточную кальцификацию, действуя местно [145]. У мышей с генетически обусловленным отсутствием MGP развивается спонтанная кальцификация хрящей и меди крупных артерий [146].

Интересные данные получены в исследовании N. Koleganova и соавт. [147], посвященном изучению влияния применения КМ R-568 и некальциемических доз КТ в течение 12 недель на структуру сосудов у субтотально нефрэктомизированных крыс. Стенка аорты оказалась толще у нефрэктомизированных крыс по сравнению с ложнооперированными, но у крыс, получавших КМ, ее толщина

была меньше. Напротив, назначение КТ увеличивало толщину стенки и отложение в ней Са, причем как у ложнооперированных, так и у крыс с уреимией. Кальцификация аорты, оцениваемая при окраске по фон Косу и выраженная в баллах, количество пролиферирующих клеток в интима и меди были значительно выше в группе животных с уреимией, получавших КТ. Авторы показали, что использование КМ, как и активной формы ВД, одинаково снижало уровень ПТГ крови, но оказывало противоположное влияние на сосудистую стенку. Как было сказано выше, КЧР присутствуют не только в ПЩЖ, но и во многих тканях и органах. Экспрессия КЧР была выше в интима аорты как у ложнооперированных, так и у получавших КМ крыс по сравнению с контрольными животными или получавшими КТ. Экспрессия РВД была повышена в группе, получавшей как КТ, так и КМ. Исследование показало, что у крыс с уреимией КТ усиливал, а КМ предотвращал развитие кальциноза меди аорты, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и эндотелиальных клеток [147]. В работе были раскрыты некоторые механизмы влияния КМ на сосудистую стенку и развитие кальциноза. Авторами были получены данные о повышенной экспрессии *cbfa-1* в аорте крыс, получавших КТ, ключевого фактора транскрипции, связанного с дифференциацией гладкомышечных клеток сосудов в остеобластоподобные [148]. Известно, что явное повышение *cbfa-1* и остеокальцина наблюдается в аорте крыс с уреимией и связано с ее кальцификацией [149]. Известно, что такие протеины, присутствующие в костной ткани, как МРГ, остеопротегерин и остеокальцин защищают сосудистую стенку от кальцификации [150, 151, 152]. В экспериментальных исследованиях N. Koleganova и соавт. [147] обнаружили снижение экспрессии этих протеинов у крыс с субтотальной нефрэктомией. По данным авторов применение КТ у этих животных приводило к снижению содержания МРГ в аорте, что соответствует данным других исследователей, использующих ту же экспериментальную модель [153]. Экспрессия этого белка восстанавливалась при назначении КМ, что позволяет считать, что защитные механизмы от кальцификации опосредуются через КЧР. Имеются сведения, что экспрессия натрий-зависимого котранспортера фосфата (*Pit-1*) повышена у животных с уреимией [154]. N. Koleganova и соавт. [147] показали падение уровня этого вещества при назначении КМ. У животных, получавших КТ, снижалась повышенная экспрессия остеопонтинина в аорте, что сочеталось с более выраженной кальцификацией. При назначе-

нии КМ у экспериментальных животных с уреимией не наблюдалось остеобластической трансдифференциации гладкомышечных клеток сосудов, а также наличия способствующих кальцинозу костного морфогенного протеина *BMP-2* и *Pit-1*. Хотя по данным отдельных исследователей экспрессия КЧР в артериях пациентов с терминальной ХПН была снижена по сравнению со здоровыми лицами [143], в экспериментальной модели N. Koleganova и соавт. [147] подобных изменений обнаружено не было. Экспрессия сосудистых КЧР повышалась под влиянием КМ у крыс как с уреимией, так и без нее, что ранее было показано в отношении ПЩЖ [115]. Подводя итог результатам исследования Koleganova и соавт. [147] можно сделать вывод, что механизмы торможения кальциноза при назначении КМ не ограничиваются снижением в сыворотке уровней Са и Р, а реализуются также посредством прямого влияния препарата на сосудистую стенку, приводящего к ингибированию механизмов кальцификации на молекулярном уровне.

Чрезвычайно важным является вопрос о возможности регрессирования кальциноза. В нескольких клинических исследованиях было описано обратное развитие кальцифилаксии у нескольких пациентов с ХБП после терапии тиосульфатом натрия [155, 156, 157, 158, 159, 160]. Есть данные о рассасывании мелких кальцинатов у пациентов на фоне проведения гемодиализа с пониженным содержанием Са в диализате [161]. В экспериментальных исследованиях было показано, что при отсутствии явных минеральных нарушений у крыс с нормальной почечной функцией вызванная кальцитролом кальцификация регрессирует в относительно короткое время после отмены препарата [77]. По данным недавно проведенного исследования терапия КМ способствовала рассасыванию кальцинатов мягких тканей у диализных пациентов [162]. Менее вероятной представляется возможность обратного развития кальциноза меди сосудов, организованного по костному типу и обусловленного фенотипической трансформацией гладкомышечных клеток в остеобласт-подобные клетки. Таким образом, немногочисленные данные подтверждают возможность обратного развития кальциноза и возможный эффект КМ, однако необходимы дальнейшие исследования.

Влияние КМ на уровень артериального давления и липидный состав крови

Гипертензия и дислипидемия часто присутствуют у пациентов с ХБП и повышают риск развития кардиоваскулярной патологии. Как уже было от-

мечено, КЧР присутствуют во многих органах, включая почки, сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт [85, 86, 87]. Стимуляция этих рецепторов может оказывать разнообразные плейотропные эффекты помимо основного — влияния на минеральный обмен. В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что подкожные артерии крыс экспрессируют функционально активные КЧР, способные участвовать в изменении сосудистого тонуса и тем самым влиять на периферическое сосудистое сопротивление [163]. В одной из работ было показано, что инкубация с цинакальцетом юктагломерулярных клеток мышей приводила к дозозависимому снижению выделения ренина за счет подавления активности цАМФ [164]. Недавно было доказано, что высокие значения ренина являются факторами риска прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и ХБП [165]. Показано также, что стимуляции КЧР эндотелиальных клеток кальцимиметиками вызывает изменение тонуса сосудов, приводит к ослаблению аорты у крыс [166]. КЧР рецепторы также были обнаружены в эндотелиальных клетках аорты человека, причем их стимуляция вызывает повышение продукции оксида азота. Были получены данные, что стимуляция КЧР агонистом этих рецепторов спермином повышает продукцию эндотелиоцитами NO, вызывающего вазодилатацию [167]. Присутствие КЧР в сосудах позволяет предполагать их роль в регуляции АД [86]. Это подтверждают данные экспериментальных исследований на субтотально нефрэктомированных крысах: применение кальцимиметика R-568 после начального транзиторного подъема АД оказывало существенный и длительный гипотензивный эффект [168].

Лежащие в основе этих изменений патофизиологические механизмы не до конца ясны. КМ могут уменьшать общее периферическое сопротивление либо прямо, воздействуя на КЧР, или косвенно, путем изменения уровня ионизированного Са. Кроме того, снижение АД может быть обусловлено подавлением секреции ПТГ и снижением его уровня в крови [168, 61, 169]. Вместе с тем не проводилось клинических исследований, посвященных влиянию терапии ЦК на уровень АД, а в выполненных работах этой связи не было обнаружено [90, 91, 170]. Следовательно, необходимо дальнейшее исследование этой проблемы.

Представляется вероятным влияние КМ на липидный обмен. Есть данные, что при ВГПТ развивается дислипидемия, характеризующаяся снижением активности липопротеидлипазы (приводящей к развитию гиперлипидемии) [171] и подавлением активности печеночной липазы [172], при-

чем эти изменения метаболизма липазы корректируются как паратиреоидэктомией [171, 173], так и блокадой кальциевых каналов [172]. Последнее указывает на значимость изменения цитозольной концентрации Са. Данные экспериментального исследования о коррекции нарушенного метаболизма богатых триглицеридами частиц при назначении инсулина указывают, что эффект ПТГ, по крайней мере частично, связан с ингибированием секреции инсулина или влиянием на его периферическое действие [173].

С учетом приведенных данных можно полагать, что КМ потенциально могут оказывать кардиопротективные эффекты. Это косвенно подтверждают данные о снижении частоты госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистой патологией на фоне терапии ЦК [116]. В настоящее время проводится многоцентровое исследование EVOLVE, которое, вероятно, докажет позитивный эффект КМ на выживаемость пациентов [174].

Нефропротективные эффекты кальцимиметиков

ПТГ является уремическим токсином и пермиссивным фактором в развитии АГ, сердечного фиброза, микроваскулярного поражения, дислипидемии. Эти факты были подтверждены данными Н. Ogata и соавт. [175], обнаружившими в опытах с субтотально нефрэктомированными мышами, что у животных, как получавших кальцимиметик R-568, так и подвергнутых паратиреоидэктомии оказались ниже уровни сывороточного креатинина, липопротеидов низкой плотности, экскреции с мочой альбумина, АД. Структурные изменения у этих животных со стороны почек (гломерулосклероз, тубулоинтерстициальные изменения) и со стороны сердца (интерстициальный фиброз, плотность капилляров, толщина стенок артериол) были менее выражены. Таким образом, терапия кальцимиметиками ВГПТ, как и паратиреоидэктомия, замедляли прогрессирование ХБП, корректировали факторы риска сердечно-сосудистой патологии и ремоделирования сердца [175]. В экспериментальных исследованиях было показано, что негативный эффект ВГПТ на течение нефропатии может быть обусловлен гемодинамическими изменениями [176] и ускоренным развитием нефрокальциноза. Последний играет важную роль в прогрессировании нефропатии. Гипотеза о преципитации-кальцификации свидетельствует о том, что избыточная абсорбция Р в оставшихся нефронах вызывает осаждение и отложение микрокристаллов фосфата Са в просвете канальца, перитубулярном пространстве, капиллярах и интерстиции и является

причинным фактором прогрессирования снижения почечной функции при ХБП [177, 178]. Подавление продукции ПТГ кальцимиметиками может привести к снижению тубулярной концентрации Р ниже критического порога и предотвратить преципитацию. Так, было показано, что у крыс, получавших фуросемид, применение КМ NPS R-467 предотвращало развитие ВГПТ и уменьшало нефрокальциноз [179].

В экспериментальных работах было показано, что после субтотальной нефрэктомии у крыс отмечалась значительная альбуминурия [180], которая снижалась при назначении животным как КТ, так и КМ, что подтверждает клинические данные других исследователей [181]. Эти наблюдения в дальнейшем были подтверждены экспериментами, показавшими, что у крыс с уремией как КТ, так и КМ в равной степени снижают ПТГ и одинаково эффективны в уменьшении выраженности альбуминурии, объема клубочков и подоцитов, степени слияния отростков подоцитов, уменьшении толщины базальной мембраны клубочков [182]. Все эти данные позволяют полагать, что влияние КМ на почки связано с их эффектом снижения уровня ПТГ.

Необходимы дальнейшие исследования возможности КМ в торможении нефрокальциноза и прогрессирования ХБП.

Терапия цинакальцетом в сочетании с малыми дозами витамина D у пациентов на ЗПТ

ЦК предназначен для лечения ВГПТ у пациентов на заместительной почечной терапии. Он может быть использован совместно с фосфат-связывающими препаратами и/или витамином D. Его начальная доза составляет 30 мг однократно в день, которая титруется каждые 2-4 недели до максимальной дозы 180 мг 1 раз в день с целью достижения оптимального уровня ПТГ (150-300 пг/мл). Препарат противопоказан при концентрации кальция крови ниже 2,1 ммоль/л. Наиболее частые побочные эффекты – тошнота и рвота – обычно слабо или умеренно выражены и преходящи.

Важным фактором развития ВГПТ при ХБП является дефицит ВД. Показано, что D-гормон оказывает кардио- и нефропротективные эффекты, подробно описанные нами в предыдущих публикациях [183, 184], и по данным ряда обсервационных исследований благоприятно влияет на выживаемость пациентов при ХБП на гемодиализе [5, 6], и больных с ХБП, не находящихся на ЗПТ [7, 4].

Поэтому для коррекции ВГПТ представляется патофизиологически обоснованной комбинация ЦК с малыми дозами ВД. Лечение ВД преследует 2 цели: коррекцию дефицита ВД, часто наблюдаемого

при ХБП [185] и лечение ВГПТ [186, 187]. Лечение ВД до внедрения КМ являлось основным методом терапии ВГПТ [70]. Существенным недостатком данной терапии является повышение кишечной абсорбции Са и Р и мобилизации Са из костей [188], зачастую вызывающее повышение в сыворотке крови Са [189, 190, 191, 192], Р [192] и произведения Са × Р [191, 192]. Таким образом, снижение ПТГ достигается ценой роста произведения Са × Р крови [193], что повышает риск кардиоваскулярной кальцификации и смертности [9, 194]. Кроме того, избыточное снижение ПТГ крови при чрезмерной терапии ВД может вести к развитию адинамической болезни костей [195], также повышающей вероятность прогрессирования эктопической кальцификации. Однако это справедливо лишь в отношении высоких доз ВД. Использование умеренных и низких доз ВД восполняет дефицит этого важного гормона и, напротив, тормозит прогрессирование кальциноза [196, 183]. Наличие негативных гиперкальциемического и гиперфосфатемического эффектов КТ привело к появлению новых форм ВД, таких как парикальцитол, с меньшим кальциемическим эффектом [197], продемонстрированном в опытах на крысах [198], но в клинических испытаниях уменьшение кальциемического эффекта оказалось незначительным [199]. Так, было показано, что у пациентов на гемодиализе лечение парикальцитолом по сравнению с плацебо значительно повышало концентрации Са и Р сыворотки крови [199]. Следует отметить, что добавление ЦК к обычной терапии для коррекции ВГПТ позволяло чаще достигать целевых показателей Са × Р в сочетании с нормализацией уровня ПТГ [95]. Были разработаны алгоритмы назначения КМ в сочетании с ВД [200], но потребуется время для оценки их клинической эффективности.

В настоящее время проводятся 2 исследования, имеющих целью доказать эффективность и безопасность комбинации ЦК с малыми дозами ВД: открытое исследование терапии цинакальцетом для достижения целевых значений показателей минерального обмена, рекомендованных KDOQITM (Cinacalcet Open-Label Study to Reach KDOQITM Levels; CONTROL) [95] и открытое рандомизированное исследование эффективности терапии цинакальцетом для улучшения достижения целевых значений показателей фосфорно-кальциевого обмена, рекомендованных KDOQITM, у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (An Open-Label, Randomized Study Using Cinacalcet to Improve Achievement of KDOQITM Targets in Patients With End-Stage Renal Disease; OPTIMA) [201, 202, 203, 204].

В открытое исследование CONTROL были включены 72 пациента, находящихся на хроническом гемодиализе в США с оптимальным уровнем биоактивного ПТГ (в пределах 80–160 пг/мл), но с неконтролируемым производением $\text{Ca} \times \text{P}$ ($>55 \text{ мг}^2/\text{л}^2$) [95]. В начале исследования все пациенты получали средние или высокие дозы ВД внутривенно (парикальцитола, доксеркальциферола или КТ, эквивалентные дозе парикальцитола $14,1 \pm 7,8 \text{ мкг/нед}$) в сочетании с фосфат-связывающими препаратами. Затем дозы ВД были снижены в 1-й день терапии до 2 мкг и в дальнейшем их можно было изменять только при условии поддержания уровня Ca , P , $\text{Ca} \times \text{P}$ и ПТГ на оптимальных значениях. В течение 8 недель проводился подбор дозы ЦК, которая могла варьировать от 30 до 180 мг/день. В результате, несмотря на снижение дозы ВД, удалось поддержать оптимальные значения уровня ПТГ крови. При этом значительно увеличилась доля пациентов с целевым уровнем производства $\text{Ca} \times \text{P}$ (до 72% по сравнению с 21% до начала терапии ЦК). Больше число пациентов достигли одновременного контроля ПТГ и $\text{Ca} \times \text{P}$ (47% против 17%).

Исследование OPTIMA – 23-недельное, рандомизированное, контролируемое, многоцентровое, открытое исследование, включающее 552 диализных пациентов в Европе [201, 202, 203, 204]. В группе, получавшей обычную терапию (ВД и фосфатбайндеры), подбирали дозы препаратов с целью максимального достижения целевых уровней показателей минерального обмена. В другой группе, включавшей в 2 раза больше пациентов, к обычной терапии добавляли ЦК и титровали его дозу для оптимизации уровня ПТГ (150–300 пг/мл). В результате в группе, лечившейся кальцимиметиками в сочетании с обычной терапией, значительно большее количество пациентов достигли целевых значений интактного ПТГ (71% по сравнению с 21%) и при этом на 24% удалось снизить дозу ВД. Таким образом, исследования CONTROL и OPTIMA показали клиническую ценность комбинации ЦК с небольшими дозами ВД, позволяющую восполнить дефицит ВД и контролировать ВГПТ. По сравнению с обычной терапией большее число пациентов достигли рекомендованных KDOQITM целевых уровней ПТГ, Ca , P , $\text{Ca} \times \text{P}$ сыворотки крови, как по отдельности, так и в комбинации. Кроме того, в исследовании OPTIMA удалось добиться улучшения контроля ПТГ в сочетании с $\text{Ca} \times \text{P}$ у пациентов как с умеренным (уровень ПТГ крови 300–500 пг/мл), так и с тяжелым (ПТГ 500–800 пг/мл) ВГПТ. Учитывая потенциальный риск эктопической кальцификации и адинамической болезни кос-

тей при терапии ВД, снижение его доз при улучшении целевых показателей KDOQITM можно считать значительным позитивным достижением. Вместе с тем, необходимы дальнейшие исследования для оценки влияния комбинированной терапии на смертность, сердечно-сосудистый кальциноз и другие исходы.

Применение кальцимиметиков у пациентов после трансплантации почки

После трансплантации почки ВГПТ обычно регрессирует у большинства пациентов [205, 206, 207]. При этом уровень ПТГ претерпевает двухфазное изменение: быстрое снижение (приблизительно на 50%) в течение первых 3–6 месяцев вследствие уменьшения функционирующей массы ПЩЖ [206] с последующим более медленным его снижением [208]. Длительный период жизни клеток ПЩЖ (около 20 лет) с периодом обновления их примерно 5% в год объясняет очень медленную инволюцию ПЩЖ после трансплантации [104]. В результате повышенный уровень ПТГ наблюдается более чем у 25% пациентов через 1 год после успешной трансплантации почки [208, 209]. Имеется много доказательств, что персистирующий гиперпаратиреоз обуславливает развитие посттрансплантационной гиперкальциемии, гиперфосфатемии и, весьма вероятно, остеодистрофии [210, 211, 212]. Кроме того, недавние исследования указывают, что ВГПТ может иметь значение в патогенезе нефрокальциноза и хронической нефропатии трансплантата [213].

Данные нескольких небольших исследований показывают, что ЦК является эффективным средством коррекции гиперкальциемии при вторичном персистирующем гиперпаратиреозе у пациентов после трансплантации почки [214, 215, 216, 217, 218, 219, 220]. Препарат эффективно снижает уровень не только ПТГ, но и Ca крови [216]. Наиболее вероятным механизмом этого эффекта представляется снижение резорбции из костей Ca и P . Кальциурический эффект препарата, обнаруженный некоторыми исследователями [221] обусловлен снижением канальцевой реабсорбции Ca как вследствие падения уровня ПТГ и прямого эффект КМ на КЧР в почках. Вероятно, этот эффект играет менее значительную роль в снижении уровня Ca крови, так как повышенная кальциурия наблюдается не у всех пациентов или животных после терапии КМ [214, 222]. Прекращение терапии КМ ведет к возвращению уровней Ca крови и ПТГ к исходному уровню у большинства пациентов с трансплантационной почкой [215, 217]. Недавно были получены важные данные, что назначение КМ



Рис. 3. Влияние ЦК на показатели фосфорно-кальциевого баланса у пациентов с ХБП 3-4 стадий. Примечание: ПЩЖ – паращитовидные железы, КТ – кальцитриол, ПТГ – паратгормон, Са – кальций, Р – фосфат.

у этих пациентов повышает минеральную плотность костей [223].

Терапия ЦК хорошо переносится, хотя у некоторых пациентов, особенно получавших циклоспорин, наблюдалось некоторое снижение СКФ после начала терапии цинакальцетом [224] с быстрым ее восстановлением после отмены препарата [215], что свидетельствует скорее в пользу гемодинамических, а не структурных нарушений. Следует отметить, что повышение уровня креатинина крови наблюдалось и после паратиреоидэктомии у пациентов с трансплантированной почкой [64, 225]. Важно отметить, что в долгосрочной перспективе паратиреоидэктомия не оказывала негативного эффекта на состояние трансплантата [226]. Не было отмечено клинически значимых взаимодействий ЦК со стандартной иммуносупрессивной терапией [214, 224, 227]. Для оценки влияния КМ в этой когорте пациентов на выживаемость и такие промежуточные точки, как минеральная плотность ко-

стей, сердечно-сосудистая кальцификация и нефрокальциноз необходимы дальнейшие исследования с хорошим дизайном. Подводя итог, можно сделать вывод, что ЦК у пациентов после трансплантации почки позволяет хорошо контролировать ВГПТ и тем самым избежать выполнения паратиреоидэктомии.

Использование кальцимиметиков при ХБП 3-4 стадии

В рекомендации NKF-K/DOQI констатируется, что ранняя коррекция ВГПТ у пациентов с ХБП, не находящихся на ЗПТ, может улучшить отдаленный прогноз и уменьшить тяжесть заболевания

[70]. Существенную роль в достижении этой цели может играть терапия ЦК. Однако этот препарат предназначен для коррекции ВГПТ при ХБП 5 стадии у пациентов, находящихся на ЗПТ. Следует отметить, что конечные эффекты ЦК на фосфорно-кальциевый обмен у пациентов с ХБП 3-4 стадий будут отличаться от таковых у больных, находящихся на ЗПТ, у которых отсутствует функция почек. При терапии ЦК пациентов с ранними стадиями ХБП эффективно снижается уровень ПТГ, но в отличие от больных с терминальной почечной недостаточностью концентрации Са и Р крови определяются не столько влиянием препарата на костный метаболизм (снижение резорбции Са и Р), сколько воздействием на гормональную регуляцию почками этих ионов. Вызывая снижение уровня ПТГ, препарат приводит к росту уровня Р крови за счет увеличения его реабсорбции в почечных канальцах, снижению уровней КТ и Са крови вследствие падения уровней ПТГ и КТ (рис. 3). Поэтому конечные результаты влияния на Са-Р обмен будут различаться (таблица) [98]: у пациентов с ранними стадиями ХБП в отличие от ХБП 5 ст. будет повышаться уровень Р крови.

По данным одного рандомизированного, контролируемого исследования добавление ЦК к обычной терапии приводило к более значительному снижению уровня ПТГ, соответствующему таковому у пациентов, получающих гемодиализ при сохранении нормальных значений Са и Р крови [228]. Суточная фосфатурия при этом снижалась, в то время как сывороточная концентрация Р повыша-

Таблица
Влияние терапии ЦК на некоторые показатели фосфорно-кальциевого баланса у пациентов с разными стадиями ХБП

Показатели	ХБП 5д	ХБП 3-5 ст.
Са крови	↓	↓
Р крови	↓	↑
ПТГ	↓	↓
Костная фракция щелочной фосфатазы	↓	↑
Экскреция Р	—	↓

Примечание. ПТГ – паратгормон, Са – кальций, Р – фосфат.

лась у пациентов, получавших ЦК. Последнее объясняется снижением уровня ПТГ с уменьшением его фосфатурического эффекта, что существенно отличается от эффекта ЦК у пациентов, находящихся на ЗПТ, у которых уровень Р крови снижается (рис. 3).

В другом многоцентровом, рандомизированном, с двойным слепым контролем исследовании, включающем 404 пациента с ХБП, не находящихся на ЗПТ [229], авторы показали, что терапия ЦК в течение 32 недель эффективно снижала ПТГ, хотя и приводила к частому, бессимптомному падению уровня Са и повышению концентрации Р крови. К сожалению, в работе не были оценены влияние терапии на развитие сосудистой кальцификации, гистологические параметры костной ткани, выживаемость и другие клинические исходы, не было выполнено сравнение результатов с традиционной терапией ВД и фосфат-связывающими препаратами. Складывается впечатление, что применение ЦК в додиализном периоде вполне оправданно, так как препарат значительно снижает уровень ПТГ, а возможные гипокальциемия и гиперфосфатемия могут быть легко скорректированы применением фосфат-связывающих Са-содержащих фосфат-байндеров и применением препаратов ВД.

В заключение можно сказать, что использование КМ у пациентов с ранними стадиями ХБП эффективно подавляет ВГПТ, что по данным экспериментальных исследований замедляет прогрессирование нефропатии. Сопутствующие терапии КМ изменения (гипокальциемия, гиперфосфатемия) могут быть легко скорректированы.

Влияние терапии кальцимитиками на исходы и выживаемость пациентов

В настоящее время отсутствуют проспективные рандомизированные исследования, оценивающие эффект сочетания КМ со стандартной терапией на сердечно-сосудистую летальность у пациентов с ВГПТ. В ретроспективном анализе 4-х рандомизированных плацебо-контролируемых работ со сходным дизайном, включавшим 1184 пациента на ЗПТ с неконтролируемым ВГПТ (уровень ПТГ ≥ 300 пг/мл) было показано, что при добавлении к стандартной терапии ВГПТ цинакальцета у пациентов снижался риск выполнения паратиреоидэктомии, риск переломов костей, госпитализаций по поводу сердечно-сосудистой патологии, отмечалось улучшение качества жизни [116]. Но данное исследование не выявило влияния терапии ЦК на выживаемость пациентов. Важно отметить, что это был ретроспективный анализ 4-х различных исследований с относительно корот-

ким периодом наблюдения и ограниченным набором конечных точек, не предназначенный для определения отдаленных исходов.

В настоящее время проводится 2 больших исследования с целью оценки влияния терапии ЦК на развитие сердечно-сосудистых исходов и на выживаемость пациентов. Рандомизированное, с двойным слепым контролем, плацебо-контролем исследование EVOLVE включает 3883 пациента с ВГПТ, находящихся на гемодиализе в 422 центрах Земного шара. Предположительная длительность работы составит 4 года [174]. Другое рандомизированное, открытое исследование ADVANCE предназначено для определения эффекта ЦК в комбинации с низкими дозами ВД на прогрессирование кальциноза коронарных артерий у 330 пациентов с ХБП.

Заключение

1. У пациентов с ХБП 5д стадии, находящихся на гемодиализе, цинакальцет эффективно корректирует вторичный гиперпаратиреоз, позволяя значительно чаще по сравнению с традиционной терапией достигать целевых показателей минерального обмена, вызывает регресс диффузной гиперплазии паращитовидных желез и снижает риск паратиреоидэктомии.

2. Терапия цинакальцетом уменьшает морфологические изменения костей у больных с гиперпаратиреоидной остеодистрофией, повышает их минеральную плотность и снижает частоту переломов.

3. Кардиопротективный эффект цинакальцета по результатам экспериментальных исследований связан с предотвращением развития и торможением прогрессирования сосудистой кальцификации, уменьшением выраженности артериальной гипертензии. Он достигается за счет снижения уровней Са и Р крови, прямого влияния ЦК на сосуды и улучшения показателей липидного обмена.

4. Нефропротективный эффект ЦК состоит в уменьшении выраженности протеинурии, торможении прогрессирования нефрокальциноза и ХБП по данным экспериментальных исследований.

5. Препарат эффективно контролирует гиперкальциемический гиперпаратиреоз у пациентов с ХБП 5 стадии после трансплантации почек и позволяет избежать выполнения паратиреоидэктомии.

6. Сочетание ЦК с малыми дозами ВД не снижает эффективности подавления ВГПТ, но позволяет избежать неблагоприятных эффектов ВД (гиперкальциемии и гиперфосфатемии), а также реализовать его позитивные кардио- и нефропротективные эффекты.

7. Применение ЦК при ХПБ 3-4 стадий представляется целесообразным при условии тщательного контроля за уровнями Са и Р крови.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31(4):607-617
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW et al. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(10):2131-2138
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584-592
- Negri AL. Association of oral calcitriol with improved survival in non-dialysed and dialysed patients with CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(2):341-344
- Teng M, Wolf M, Lowrie E et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003;349(5):446-456
- Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1):179-184
- Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168(4):397-403
- Blacher J, Guerin AP, Pannier B et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension* 2001;38(4):938-942
- Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000;342(20):1478-1483
- Proudfoot D, Shanahan CM. Biology of calcification in vascular cells: intima versus media. *Herz* 2001;26(4):245-251
- Edmonds ME. Medial arterial calcification and diabetes mellitus. *Z Kardiol* 2000;89 Suppl 2:101-104
- London GM, Drueke TB. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51(6): 1678-1695
- Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa* 2004;33(4):183-189
- Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcification in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1014-1021
- Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis* 1997;30(5):606-620
- Cunningham J. Are parathyroidectomies still appropriate in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000; 13(5): 275-278
- Hruska KA, Saab G, Mathew S, Lund R. Renal osteodystrophy, phosphate homeostasis, and vascular calcification. *Semin Dial* 2007;20(4):309-315
- 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;71:31-38
- Wang Y, Sun Z. Current understanding of klotho. *Ageing Res Rev* 2008 Oct 31 [Epub ahead of print]
- Torres PU, Prie D, Beck L et al. Klotho gene, phosphocalcic metabolism, and survival in dialysis. *J Ren Nutr* 2009;19(1):50-56
- Wetmore JB, Quarles LD. Calcimimetics or vitamin D analogs for suppressing parathyroid hormone in end-stage renal disease: time for a paradigm shift? *Nat Clin Pract Nephrol* 2009;5(1):24-33
- Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature* 2006;444(7120):770-774
- Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 1997;390(6655):45-51
- Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S et al. Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;280(4):1015-1020
- Stubbs J, Liu S, Quarles LD. Role of fibroblast growth factor 23 in phosphate homeostasis and pathogenesis of disordered mineral metabolism in chronic kidney disease. *Semin Dial* 2007;20(4):302-308
- Fukagawa M, Kazama JJ. FGF23: its role in renal bone disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21(12):1802-1806
- Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008;359(6):584-592
- Rodriguez M, Nemeth E, Martin D. The calcium-sensing receptor: a key factor in the pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(2): F253-264
- Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993;92(3):1436-1443
- Kifor O, Moore FD Jr, Wang P et al. Reduced immunostaining for the extracellular Ca2+-sensing receptor in primary and uremic secondary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(4):1598-1606
- Gogusev J, Duchambon P, Hory B et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51(1):328-336
- Craver L, Marco MP, Martinez I et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5—achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(4):1171-1176
- Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(7):2205-2215
- Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007;69:341-359
- Liu S, Quarles LD. How fibroblast growth factor 23 works. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(6):1637-1647
- Shigematsu T, Kazama JJ, Yamashita et al. Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;44(2):250-256
- Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):429-435
- Coburn JW, Popovtzer MM, Massry SG, Kleeman CR. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1969;124(3):302-311
- Coburn JW, Koppel MH, Brickman AS, Massry SG. Study of intestinal absorption of calcium in patients with renal failure. *Kidney Int* 1973;3(4):264-272
- Popovtzer MM, Schainuck LI, Massry SG, Kleeman CR. Divalent ion excretion in chronic kidney disease: relation to degree of renal insufficiency. *Clin Sci* 1970;38(3):297-307
- Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008; 74(3):276-288
- Bricker NS. On the pathogenesis of the uremic state. An exposition of the «trade-off hypothesis». *N Engl J Med* 1972; 286(20):1093-1099
- Slatopolsky E, Bricker NS. The role of phosphorus restriction in the prevention of secondary hyperparathyroidism in chronic renal disease. *Kidney Int* 1973;4(2):141-145
- Kohlhagen J, Kelly J. Prevalence of vascular risk factors and vascular disease in predialysis chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)* 2003;8(6):274-279
- Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(2):520-528

46. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(10):2909-2916
47. Kuro-o M. Klotho as a regulator of fibroblast growth factor signaling and phosphate/calcium metabolism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(4):437-441
48. Morishita K, Shirai A, Kubota M et al. The progression of aging in klotho mutant mice can be modified by dietary phosphorus and zinc. *J Nutr* 2001;131(12):3182-3188
49. Волков ММ, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ. Факторы, связанные с кальцинацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2007;11(3):57-63
50. Joy MS, Karagiannis PC, Peyerl FW. Outcomes of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease and the direct costs of treatment. *J Manag Care Pharm* 2007; 13(5): 397-411
51. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2208-2218
52. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Secondary hyperparathyroidism is associated with higher mortality in men with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73(11):1296-1302
53. Covic A, Kothawala P, Bernal M et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Nov 11. [Epub ahead of print]
54. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2008;52(3):519-530
55. Moe SM. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 2006; 36 (Suppl 2):51-62
56. Wang AY, Woo J, Wang M et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(9):1927-1936.
57. Nasri H, Baradaran A. Close Association between parathyroid hormone and left ventricular function and structure in end-stage renal failure patients under maintenance hemodialysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2004;16(2): 3-8
58. Lemmila S, Saha H, Virtanen V et al. Effect of intravenous calcitriol on cardiac systolic and diastolic function in patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998;18(5):404-410
59. Wanic-Kossowska M, Lehmann P, Czekalski S. Left ventricular systolic and diastolic dysfunction in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis. *Pol Arch Med Wewn* 2003;109(4):365-373
60. Kostic S, Veljkovic S, Cekic S et al. The effect of parathormone on arterial blood pressure in patients on hemodialysis. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124 [Suppl 1]:115-116
61. Jorde R, Svartberg J, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J Hypertens* 2005;23(9):1639-1644
62. Letizia C, Ferrari P, Cotesta D et al. Ambulatory monitoring of blood pressure (AMBp) in patients with primary hyperparathyroidism. *J Hum Hypertens* 2005;19(11): 901-906
63. Dalberg K, Brodin LA, Juhlin-Dannfelt A, Farnebo LO. Cardiac function in primary hyperparathyroidism before and after operation. An echocardiographic study. *Eur J Surg* 1996; 162(3):171-176
64. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Impact of parathyroidectomy on renal graft function, blood pressure and serum lipids in kidney transplant recipients: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(8):1714-1720
65. Pajda M, Matug A, Widlak M et al. Influence of parathyroidectomy on blood pressure and function of the transplanted kidney in patients with tertiary hyperparathyroidism. *Ann Transplant* 2006;11(1):11-15
66. Iqbal A, Jorde R, Lunde P et al. Left ventricular dysfunction in subjects with mild secondary hyperparathyroidism detected with pulsed wave Doppler echocardiography. *Cardiology* 2006;105(1):1-8.
67. Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтерева ОА, Шевякова ЕВ. Дисфункции миокарда, оцениваемые методом тканевой доплерографии и фосфорно-кальциевый баланс у пациентов на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2008; 12(3):18-23
68. Goto N, Tominaga Y, Matsuoka S et al. Cardiovascular complications caused by advanced secondary hyperparathyroidism in chronic dialysis patients; special focus on dilated cardiomyopathy. *Clin Exp Nephrol* 2005; 9(2):138-141
69. Ohara N, Hiramatsu K, Shigematsu S et al. Effect of parathyroid hormone on left ventricular diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab* 1995; 21(1-3):63-66
70. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* (2003) 42:S1-S201
71. Fukagawa M, Okazaki R, Takano K et al. Regression of parathyroid hyperplasia by calcitriol-pulse therapy in patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1990;323(6):421-422
72. Gallieni M, Brancaccio D, Padovese P et al. Low-dose intravenous calcitriol treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Italian Group for the Study of Intravenous Calcitriol. *Kidney Int* 1992; 42(5): 1191-1198
73. Tan AU Jr, Levine BS, Mazess RB et al. Effective suppression of parathyroid hormone by 1 alpha-hydroxy-vitamin D2 in hemodialysis patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51(1):317-323
74. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;62(1):245-252
75. McCullough PA, Sandberg KR, Dumler F, Yanez JE. Determinants of coronary vascular calcification in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease: a systematic review. *J Nephrol* 2004;17(2):205-215
76. Tominaga Y, Inaguma D, Matsuoka S et al. Is the volume of the parathyroid gland a predictor of Maxacalcitol response in advanced secondary hyperparathyroidism? *Ther Apher Dial* 2006;10(2):198-204
77. Bas A, Lopez I, Perez J et al. Reversibility of calcitriol-induced medial artery calcification in rats with intact renal function. *J Bone Miner Res* 2006;21(3):484-490
78. Niederhoffer N, Bobryshev YV, Lartaud-Idjouadiene I et al. Aortic calcification produced by vitamin D3 plus nicotine. *J Vasc Res* 1997;34(5):386-398
79. Brown EM, Gamba G, Riccardi D et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366(6455):575-580
80. Drueke TB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 5:V20-26
81. Nagano N, Nemeth EF. Functional proteins involved in regulation of intracellular Ca(2+) for drug development: the extracellular calcium receptor and an innovative medical approach to control secondary hyperparathyroidism by calcimimetics. *J Pharmacol Sci* 2005;97(3):355-360
82. Drueke TB. Modulation and action of the calcium-sensing receptor. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 5:V20-V26
83. Levi R, Ben-Dov IZ, Lavi-Moshayoff V et al. Increased Parathyroid Hormone Gene Expression in Secondary Hyperparathyroidism of Experimental Uremia Is Reversed by Calcimimetics: Correlation with Posttranslational Modification of the Trans Acting Factor AUF1. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 107-112
84. Rodriguez ME, Almaden Y, Canadillas S et al. The calcimimetic R-568 increases vitamin D receptor expression in rat parathyroid glands. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292(5): F1390-1395
85. Huang C, Miller RT. Regulation of renal ion transport by the calcium-sensing receptor: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16(5):437-443

86. Smajilovic S, Tfelt-Hansen J. Calcium acts as a first messenger through the calcium-sensing receptor in the cardiovascular system. *Cardiovasc Res* 2007;75(3):457-467
87. Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42(1):35-70
88. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(4):1017-1024
89. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5644-5649
90. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(3):575-583
91. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516-1525
92. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):135-141
93. Moe SM, Cunningham J, Bommer J et al. Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(10):2186-2193
94. Lindberg JS, Culleton B, Wong G et al. Cinacalcet HCl, an oral calcimimetic agent for the treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis and peritoneal dialysis: a randomized, double-blind, multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(3):800-807
95. Chertow GM, Blumenthal S, Turner S et al. Cinacalcet hydrochloride (Sensipar) in hemodialysis patients on active vitamin D derivatives with controlled PTH and elevated calcium x phosphate. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):305-312
96. Fukagawa M, Yumita S, Akizawa T et al. Cinacalcet (KRN1493) effectively decreases the serum intact PTH level with favorable control of the serum phosphorus and calcium levels in Japanese dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):328-335
97. Messa P, Macario F, Yaqoob M et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):36-45
98. Evenepoel P. Calcimimetics in chronic kidney disease: evidence, opportunities and challenges. *Kidney Int* 2008; 74(3): 265-275
99. Nagano N. Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 2006;109(3):339-365
100. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int* 2005;67(2):760-771
101. Arenas MD, Alvarez-Ude F, Gil MT et al. Implementation of 'K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease' after the introduction of cinacalcet in a population of patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1639-1644
102. Coen G, Calabria S, Bellinghieri G et al. Parathyroidectomy in chronic renal failure: short- and long-term results on parathyroid function, blood pressure and anemia. *Nephron* 2001;88(2):149-155
103. Saunders RN, Karoo R, Metcalfe MS, Nicholson ML. Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure. *Postgrad Med J* 2005;81(954):255-258
104. Parfitt AM. Hypercalcemic hyperparathyroidism following renal transplantation: differential diagnosis, management, and implications for cell population control in the parathyroid gland. *Miner Electrolyte Metab* 1982;8(2):92-112
105. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2006;(102):S3-7
106. Tominaga Y, Tanaka Y et al. Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Semin Surg Oncol* 1997;13:78-86
107. Druke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(7):1828-1839
108. Wada M, Furuya Y, Sakiyama J et al. The calcimimetic compound NPS R-568 suppresses parathyroid cell proliferation in rats with renal insufficiency. Control of parathyroid cell growth via a calcium receptor. *J Clin Invest* 1997;100(12):2977-2983
109. Colloton M, Shatzen E, Miller G et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;67(2):467-476
110. Mizobuchi M, Ogata H, Hatamura I et al. Activation of calcium-sensing receptor accelerates apoptosis in hyperplastic parathyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362(1):11-16
111. Meola M, Petrucci I, Barsotti G. Long-term treatment with cinacalcet and conventional therapy reduces parathyroid hyperplasia in severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):982-989
112. Komaba H, Fukagawa M. Regression of parathyroid hyperplasia by calcimimetics—fact or illusion? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(3):707-709
113. Terawaki H, Nakano H, Takeguchi F et al. Regression of parathyroid gland swelling by treatment with cinacalcet. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(1):328-335
114. Chin J, Miller SC, Wada M et al. Activation of the calcium receptor by a calcimimetic compound halts the progression of secondary hyperparathyroidism in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(5):903-911
115. Mizobuchi M, Hatamura I, Ogata H et al. Calcimimetic compound upregulates decreased calcium-sensing receptor expression level in parathyroid glands of rats with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(10):2579-2587
116. Cunningham J, Danese M, Olson K et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;68(4):1793-1800
117. Jadoul M, Albert JM, Akiba T et al. Incidence and risk factors for hip or other bone fractures among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2006;70(7):1358-1366
118. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000;58(1):396-399
119. Jadoul M. Towards the prevention of bone fractures in dialysed patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(12):3377-3380
120. Wada M, Ishii H, Furuya Y et al. NPS R-568 halts or reverses osteitis fibrosa in uremic rats. *Kidney Int* 1998; 53(2): 448-453
121. Lien YH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1232-1237
122. Добронравов ВА, Волков ММ, Мнускина ММ и др. Фосфорно-кальциевый баланс и минеральная плотность костей различных отделов скелета у больных на хроническом гемодиализе. *Нефрология* 2006; 10(4):31-36
123. Kawata T, Nagano N, Obi M et al. Cinacalcet suppresses calcification of the aorta and heart in uremic rats. *Kidney Int* 2008;74(10):1229-1231
124. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Wang G et al. An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol* 2008;69(4):269-278
125. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure—an evolving disorder. *Kidney Int* 1993;43(2):436-442
126. Mucci I, Hercz G. Relative hypoparathyroidism and adynamic bone disease. *Am J Med Sci* 1999;317(6):405-409

127. Couttenye MM, D'Haese PC, Van Hoof VO et al. Low serum levels of alkaline phosphatase of bone origin: a good marker of adynamic bone disease in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11(6):1065-1072
128. Spasovski GB, Bervoets AR, Behets GJ et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(6):1159-1166
129. Pei Y, Hercz G, Greenwood C et al. Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis. *J Bone Miner Res* 1995;10(1):149-156
130. Qi Q, Monier-Faugere MC, Geng Z, Malluche HH. Predictive value of serum parathyroid hormone levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1995;26(4):622-631
131. Malluche HH, Monier-Faugere MC. Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 1992;38:S62-67
132. London GM, Marty C, Marchais SJ et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(7):1943-1951
133. Danese MD, Kim J, Doan QV et al. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):149-156
134. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000;36(6):1115-1121
135. Ishii H, Wada M, Furuya Y et al. Daily intermittent decreases in serum levels of parathyroid hormone have an anabolic-like action on the bones of uremic rats with low-turnover bone and osteomalacia. *Bone* 2000;26(2):175-182
136. Price PA, Roublick AM, Williamson MK. Artery calcification in uremic rats is increased by a low protein diet and prevented by treatment with ibandronate. *Kidney Int* 2006;70(9):1577-1583
137. Coen G, Manni M, Mantella D et al. Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(11):3262-3267
138. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM et al. Vascular calcification: contribution of parathyroid hormone in renal failure. *Kidney Int* 2007;71(12):1262-1270
139. Henley C, Colloton M, Cattley RC et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(7):1370-1377
140. Lopez I, Mendoza FJ, Aguilera-Tejero E et al. The effect of calcitriol, paricalcitol, and a calcimimetic on extraosseous calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008;73(3):300-307
141. Rodriguez M, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ et al. Effects of calcimimetics on extraskeletal calcifications in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;74(Suppl 111):S50-S54
142. Lopez I, Aguilera-Tejero E, Mendoza FJ et al. Calcimimetic R-568 decreases extraosseous calcifications in uremic rats treated with calcitriol. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):795-804
143. Molostov G, James S, Fletcher S et al. Extracellular calcium-sensing receptor is functionally expressed in human artery. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;293(3):F946-955
144. Wonneberger K, Scofield MA, Wangemann P. Evidence for a calcium-sensing receptor in the vascular smooth muscle cells of the spiral modiolary artery. *J Membr Biol* 2000;175(3):203-212
145. Murshed M, Schinke T, McKee MD, Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins. *J Cell Biol* 2004;165(5):625-630
146. Luo G, Ducy P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997;386(6620):78-81
147. Koleganova N, Piecha G, Ritz E et al. A calcimimetic (R-568), but not calcitriol, prevents vascular remodeling in uremia. *Kidney Int* 2009;75(1):60-71
148. Jono S, McKee MD, Murry CE et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000;29(7):E10-17
149. Mizobuchi M, Finch JL, Martin DR, Slatopolsky E. Differential effects of vitamin D receptor activators on vascular calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2007;72(6):709-715
150. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease (CKD). *Kidney Int* 2005;67(6):2295-2304
151. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin. *Circ Res* 2004;95(11):1046-1057
152. Demer LL, Tintut Y. Pitting phosphate transport inhibitors against vascular calcification. *Circ Res* 2006; 98(7):857-859
153. Tamura K, Suzuki Y, Matsushita M et al. Prevention of aortic calcification by etidronate in the renal failure rat model. *Eur J Pharmacol* 2007;558(1-3):159-166
154. Li X, Yang HY, Giachelli CM. Role of the sodium-dependent phosphate cotransporter, Pit-1, in vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2006;98(7):905-912
155. Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T et al. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriolopathy (calciophylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 2006;48(1):151-154
156. Ciccone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciophylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004;43(6):1104-1108
157. Meissner M, Bauer R, Beier C et al. Sodium thiosulfate as a promising therapeutic option to treat calciophylaxis. *Dermatology* 2006;212(4):373-376
158. Bruculeri M, Cheigh J, Bauer G, Serur D. Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciophylaxis. *Semin Dial* 2005;18(5):431-434
159. Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciophylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1260-1262
160. Velasco N, MacGregor MS, Innes A, MacKay IG. Successful treatment of calciophylaxis with cinacalcet-an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21(7):1999-2004
161. Гавриленков ПВ. Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. Дисс. ...канд. мед. наук. – СПб, 2002
162. Zerbi S, Ruggiero P, Pedrini LA. Massive soft tissue calcifications and cinacalcet. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4):1121-1122
163. Ohanian J, Gatfield KM, Ward DT, Ohanian V. Evidence for a functional calcium-sensing receptor that modulates myogenic tone in rat subcutaneous small arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288(4):H1756-1762
164. Ortiz-Capisano MC, Ortiz PA, Garvin JL et al. Expression and function of the calcium-sensing receptor in juxtaglomerular cells. *Hypertension* 2007;50(4):737-743
165. Verdecchia P, Angeli F, Mazzotta G et al. The renin angiotensin system in the development of cardiovascular disease: role of aliskiren in risk reduction. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4(5):971-981
166. Smajilovic S, Sheykhzade M, Holmegard HN et al. Calcimimetic, AMG 073, induces relaxation on isolated rat aorta. *Vascul Pharmacol* 2007;47(4):222-228
167. Ziegelstein RC, Xiong Y, He C, Hu Q. Expression of a functional extracellular calcium-sensing receptor in human aortic endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 342(1):153-163
168. Odenwald T, Nakagawa K, Hadtstein C et al. Acute blood pressure effects and chronic hypotensive action of calcimimetics in uremic rats. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(3):655-662
169. Nyirenda MJ, Padfield PL. Parathyroid hormone and hypertension. *J Hypertens* 2005;23(9):1633-1634
170. Lindberg JS. Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy

- in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2005; (95):S33-S36
171. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, Massry SG. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990;37(3):854-858
 172. Klin M, Smogorzewski M, Ni Z et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996;97(10):2167-2173
 173. Roullet JB, Lacour B, Yvert JP, Druke T. Correction by insulin of disturbed TG-rich LP metabolism in rats with chronic renal failure. *Am J Physiol* 1986;250(4 Pt 1):E373-376
 174. Chertow GM, Pupim LB, Block GA et al. Evaluation of Cinacalcet Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE): rationale and design overview. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5):898-905
 175. Ogata H, Ritz E, Odoni G et al. Beneficial effects of calcimimetics on progression of renal failure and cardiovascular risk factors. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(4):959-967
 176. Massfelder T, Parekh N, Endlich K et al. Effect of intrarenally infused parathyroid hormone-related protein on renal blood flow and glomerular filtration rate in the anaesthetized rat. *Br J Pharmacol* 1996;118(8):1995-2000
 177. Lau K. Phosphate excess and progressive renal failure: the precipitation-calcification hypothesis. *Kidney Int* 1989; 36(5): 918-937
 178. 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
 179. Pattaragarn A, Fox J, Alon US. Effect of the calcimimetic NPS R-467 on furosemide-induced nephrocalcinosis in the young rat. *Kidney Int* 2004;65(5):1684-1689
 180. Schwarz U, Amann K, Orth SR et al. Effect of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ on glomerulosclerosis in subtotally nephrectomized rats. *Kidney Int* 1998;53(6):1696-1705
 181. Agarwal R, Acharya M, Tian J et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005;68(6):2823-2828
 182. Piecha G, Kokeny G, Nakagawa K et al. Calcimimetic R-568 or calcitriol: equally beneficial on progression of renal damage in subtotally nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294(4):F748-57
 183. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА. Карди-опротективные эффекты D-гормона: обзор литературы и собственные данные. *Нефрология* 2009;13(1):
 184. Смирнов АВ, Волков ММ. Роль витамина D в замедлении прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(4):20-27
 185. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;55(3):1019-1027
 186. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M et al. 19-Nor-1- α -25-dihydroxyvitamin D₂ (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998;9(8):1427-1432
 187. Berl T, Berns AS, Hufer WE et al. 1,25 dihydroxycholecalciferol effects in chronic dialysis. A double-blind controlled study. *Ann Intern Med* 1978;88(6):774-780
 188. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999;277(2 Pt 2):F157-175
 189. Khajehdehi P, Taheri S. Effect of oral calcitriol pulse therapy on the lipid, calcium, and glucose homeostasis of hemodialysis-patients: its safety in a combination with oral calcium carbonate. *J Ren Nutr* 2003;13(2):78-83
 190. Koshikawa S, Akizawa T, Kurokawa K et al. Clinical effect of intravenous calcitriol administration on secondary hyperparathyroidism. A double-blind study among 4 doses. *Nephron* 2002;90(4):413-423
 191. 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
 192. Akizawa T, Ohashi Y, Akiba T et al. Dose-response study of 22-oxacalcitriol in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2004;8(6):480-491
 193. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 59(3):1187-1201
 194. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):695-701
 195. Malluche HH, Monier-Faugere MC, Koszewski NJ. Use and indication of vitamin D and vitamin D analogues in patients with renal bone disease. *Nephrol Dial Transpl* 2002;17 (suppl 10):6-9
 196. Matias PJ, Ferreira C, Jorge C et al. 25-Hydroxyvitamin D₃, arterial calcifications and cardiovascular risk markers in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(2): 611-618
 197. Martin KJ, Gonzalez EA. Vitamin D analogues for the management of secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2001;38(5 Suppl 5):S34-40
 198. Takahashi F, Finch JL, Denda M et al. A new analog of 1,25-(OH)₂D₃, 19-NOR-1,25-(OH)₂D₂, suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content. *Am J Kidney Dis* 1997; 30(1):105-112
 199. Sprague SM, Llach F, Amdahl M et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63(4):1483-1490
 200. Cunningham J. Achieving therapeutic targets in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19 Suppl 5:V9-14
 201. Gonzalez M, Hutchison A, Girndt M et al. Secondary hyperparathyroidism (HPT) in patients receiving peritoneal dialysis (PD) can be effectively managed with cinacalcet (Mimpara/Sensipar). [Abstract SP359]. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15-18 July 2006, Glasgow, UK
 202. Messa P, Villa G, Braun J et al. The OPTIMA study: lower doses of cinacalcet (Mimpara/Sensipar) are required to achieve KDOQI secondary hyperparathyroidism (HPT) targets in patients with less severe disease. [Abstract and Presentation MP324]. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15-18 July 2006, Glasgow, UK
 203. Wilkie M, Salvadori M, De Meester J et al. The OPTIMA study: optimising the dose of vitamin D (vit D) in the presence of cinacalcet (Mimpara/Sensipar) to obtain maximum clinical benefit. [Abstract SP358]. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15-18 July 2006, Glasgow, UK
 204. Locatelli F, Macario F, Brink H et al. The OPTIMA study: efficacy of cinacalcet (Mimpara/Sensipar) treatment algorithm to treat dialysis patients with elevated PTH and calcium-phosphorus product (Ca x P). [Abstract SP357]. Presented at: ERA-EDTA Congress, 15-18 July 2006, Glasgow, UK
 205. Messa P, Sindici C, Cannella G et al. Persistent secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Kidney Int* 1998;54(5):1704-1713
 206. Bonarek H, Merville P, Bonarek M et al. Reduced parathyroid functional mass after successful kidney transplantation. *Kidney Int* 1999;56(2):642-649
 207. Evenepoel P, Naesens M, Claes K et al. Tertiary 'hyperphosphatonism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2007;7(5):1193-200
 208. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D et al. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(5):1281-1287
 209. Reinhardt W, Bartelworth H, Jockenhovel F et al. Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(2):436-442
 210. Ghanekar H, Welch BJ, Moe OW, Sakhaee K. Post-renal transplantation hypophosphatemia: a review and novel insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15(2):97-104
 211. Heaf JG. Bone disease after renal transplantation. *Transplantation* 2003;75(3):315-325
 212. Sperschneider H, Stein G. Bone disease after

renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(5):874-877

213. Gwinner W, Suppa S, Mengel M et al. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005;5(8):1934-1941

214. Serra AL, Savoca R, Huber AR et al. Effective control of persistent hyperparathyroidism with cinacalcet in renal allograft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):577-583

215. Kruse AE, Eisenberger U, Frey FJ, Mohaupt MG. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(8):2362-2365

216. Srinivas TR, Schold JD, Womer KL et al. Improvement in hypercalcemia with cinacalcet after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):323-326

217. Leca N, Laftavi M, Gundroo A et al. Early and severe hyperparathyroidism associated with hypercalcemia after renal transplant treated with cinacalcet. *Am J Transplant* 2006; 6(10): 2391-2395

218. El-Amm JM, Doshi MD, Singh A et al. Preliminary experience with cinacalcet use in persistent secondary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2007;83(5):546-549

219. Szwarc I, Argiles A, Garrigue V et al. Cinacalcet chloride is efficient and safe in renal transplant recipients with posttransplant hyperparathyroidism. *Transplantation* 2006; 82(5):675-680

220. Bergua C, Torregrosa JV, Cofan F, Oppenheimer F. Cinacalcet for the treatment of hypercalcemia in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 2007;39(7):2254-2255

221. Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwoger E et al. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86(7):919-924

222. Brown EM, Hebert SC. Calcium-receptor-regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20(4):303-309

223. Bergua C, Torregrosa JV, Fuster D et al. Effect of cinacalcet on hypercalcemia and bone mineral density in renal transplanted patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplantation* 2008;86(3):413-417

224. Falck P, Vethe NT, Asberg A et al. Cinacalcet's effect on the pharmacokinetics of tacrolimus, cyclosporine and mycophenolate in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(3):1048-1053

225. Schwarz A, Rustien G, Merkel S et al. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(2):584-591

226. Evenepoel P, Claes K, Kuypers DR et al. Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: a single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22(6):1730-1737

227. Thervet E, Legendre C, Beaune P, Anglicheau D. Cytochrome P450 3A polymorphisms and immunosuppressive drugs. *Pharmacogenomics* 2005;6(1):37-47

228. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46(1):58-67

229. Chonchol M, Locatelli F, Abboud HE et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy and Safety of Cinacalcet HCl in Participants With CKD Not Receiving Dialysis. *Am J Kidney Dis* 2008 Dec 23. [Epub ahead of print]

Поступила в редакцию 21.04.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

© С.В.Долгих, О.А.Воробьева, В.И.Мазуров, 2009
УДК 616.018.2+616.13-002]:616.61-036./2

С.В. Долгих¹, О.А. Воробьева¹, В.И. Мазуров¹

ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ДИФFUЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И СИСТЕМНЫХ ВАСКУЛИТАХ (обзор литературы)

S.V. Dolgih, O.A. Vorobieva, V.I. Mazurov

THE SPECIALTIES OF THE RENAL DAMAGE IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES AND SYSTEMIC VASCULITIS (literature review)

¹ Кафедра терапии №1 им. Э.Э.Эйхвальда Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор содержит сведения о характере поражения почек у больных диффузными заболеваниями соединительной ткани. Акцентируется внимание на таких нозологических формах как: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системная склеродермия, системные васкулиты. Обсуждаются вопросы диагностики, лечения и прогнозирования.

Ключевые слова: поражение почек, гломерулонефрит, диффузные заболевания соединительной ткани, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты.

ABSTRACT

The review consists of data on the specialties of the renal damage in patients with connective tissue diseases. The attention is given to such nosologic forms as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, scleroderma, systemic vasculitis. The questions of diagnostics, treatment and prognosis were discussed.

Key words: renal damage, glomerulonephritis, connective tissue diseases, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis.

В последнее время отмечается рост числа больных системными заболеваниями соединительной ткани, из которых наиболее часто встречается ревматоидный артрит (РА). Проведенные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость РА в Санкт-Петербурге за последние 5 лет увеличилась на 12%. Вовлечение в иммунопатологический процесс почек при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ДЗСТ) наблюдается с разной частотой. Так, с высокой частотой поражение почек встречается при системной красной волчанке (СКВ) и системных васкулитах. Следует отметить, что для ДЗСТ характерны различные варианты поражения почек.

Поражения почек при ДЗСТ в литературе описаны достаточно хорошо, что касается системных васкулитов (СВ), то продолжается поиск значимых дифференциально-диагностических критериев этих заболеваний.

Известно, что при ревматоидном артрите вовлечение в иммунновоспалительный процесс почек встречается нередко. Может наблюдаться мезангиальный или мембранозный вариант гломерулонефрита, однако часто он связан не с самим РА, а с применением различных препаратов для лечения этого заболевания (лекарственно-индуцированное поражение). Часто такие формы гломерулонефрита возникают на фоне применения препаратов золота. Наиболее неблагоприятным для прогноза РА является амилоидоз почек, протекающий с высокой протеинурией (более 3 г/сутки), гипопроteinемией, гиперхолестеринемией, гиперазотемией и отечным синдромом [1, 2].

На светооптическом уровне тинкториальные свойства амилоида одинаковы для всех типов амилоидоза и обусловлены его фибриллярной хаотичной стереоструктурой. На гистологических срезах он представляет собой гомогенную субстанцию, PAS-негативную или слабопозитивную, при окраске трихромом по Массону принимает бледно-голубое или бледно-оранжевое окрашивание, как правило, не импрегнируется солями серебра по Джон-

Долгих С.В. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии №1 им. Э.Э.Эйхвальда, тел. (812) 272-26-42, E-mail: cord98@yandex.ru

су. Следует отметить, что в тех участках, где фибриллы амилоида не располагаются хаотично, он может воспринимать соли серебра. Так, например, в субэпителиальном пространстве – между гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) и подоцитом – в силу фильтрационного давления фибриллы амилоида могут располагаться параллельно. В этом случае они импрегнируются солями серебра, и можно видеть «короноподобные» структуры (спикулы) в субэпителиальном пространстве клубочков, что является важным патогномичным признаком для ранней диагностики амилоидоза. Селективной для всех типов амилоидоза является окраска Конго-красным – амилоид Конго-позитивен. Однако недостаточно выявить это свойство, необходимо исследовать окрашенные Конго-красным срезы в поляризованном свете для того, чтобы исключить ложноположительное окрашивание белкового материала. Амилоид обладает свойством двойного лучепреломления, за счет чего в поляризованном свете определяется его яблочно-зеленоватое свечение. Локализация отложений амилоида в ткани почки обширная: клубочки (гломерулярная базальная мембрана, мезангиальное, субэндо- и субэпителиальное пространства), стенки артерий и артериол, тубулярная базальная мембрана, интерстиций. Проводить дифференциальную диагностику типов амилоидоза на основании преимущественного поражения того или иного компонента ткани почки не представляется возможным, в связи с чем были разработаны методы иммуногистохимического типирования амилоидного белка. В частности, типирование АА-амилоидоза осуществляется иммуногистохимически с использованием антител к А-компоненту амилоида, присутствующему в депонирующихся белковых массах не только при РА (рис. 1). АА-амилоидоз наиболее часто ассоциирован с РА, значительно реже он выявляется при анкилозирующем спондилите и других артритах. Наряду с этим, АА-амилоидоз осложняет течение многих хронических инфекций, о которых здесь речь не идет, а также известна его семейная форма.

Ультраструктурно при электронномикроскопическом исследовании амилоид любого типа имеет фибриллярное строение. Фибриллы толщиной 10-14 нм, не ветвящиеся, неопределенной длины, преимущественно беспорядочно расположенные. Исключение могут составлять субэпителиальные участки, где фибриллы организуются в параллельные пучки (на световом уровне формируя «спикулы»).

У больных дерматополимиозитом (ДМ) может наблюдаться развитие гломерулопатии или сосудистой патологии почек с фибриноидным некро-

зом стенок артериол и тромбозами, т.е. гистологическая картина так называемой тромботической микроангиопатии. При остром течении ДМ тяжелая персистирующая миоглобинурия может привести к развитию почечной недостаточности вследствие острого пигмент-ассоциированного канальцевого некроза. У 40% больных ДМ отмечается транзиторная протеинурия с микрогематурией и цилиндрурией [3].

Системная красная волчанка (СКВ) сопровождается развитием у 40-60% больных хронического гломерулонефрита. В основе его патогенеза лежит иммунокомплексный механизм, характеризующийся отложением в различных структурах ткани почки иммунных депозитов, содержащих антитела к ДНК. Наличие антител к ДНК в сыворотке крови и гипокомplementемия могут являться предвестником клинических проявлений почечной патологии. Для прогнозирования течения волчаночного гломерулонефрита требуется выяснение его морфологического варианта [4, 5].

Существуют общие положения, которыми волчаночный гломерулонефрит отличается от других гломерулонефритов. Белковые депозиты в клубочках могут локализоваться во всех трех пространствах клубочка: в мезангиальном, субэндотелиальном и субэпителиальном. В составе депонирующихся иммунных комплексов чаще всего определяется так называемый «full house» – весь набор иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) и компонентов комплемента (C3 и C1q), представленный в диагностической панели. Иммунные комплексы могут откладываться не только в клубочках, но и в тубулярной базальной мембране и стенках сосудов. В гломерулярном аппарате наблюдаются все известные патологические изменения различной степени выраженности, но та или иная степень увеличения клеточности отмечается в подавляющем большинстве случаев. Из патогномичных ультраструктурных признаков следует отметить наличие тубуло-ретикулярных структур в цитоплазме эндотелиальных клеток, лимфоцитов и моноцитов, а также организацию белковых депозитов, напоминающих рисунок отпечатков пальцев.

Клинические проявления волчаночного гломерулонефрита очень разнообразны и зависят от его морфологического варианта, давности и эволюции заболевания. Как правило, это различные сочетания протеинурии, гематурии, артериальной гипертензии и гиперазотемии. Следует отметить, что СКВ и, соответственно, волчаночный гломерулонефрит чаще встречаются у женщин молодого возраста. В настоящее время принята следующая классификация гломерулонефрита при СКВ [6].

Классификация Lupus-нефрита (ISN/RPS, 2004 г.)

I класс. Минимальный мезангиальный Lupus-нефрит.

II класс. Мезангиальный пролиферативный Lupus-нефрит.

III класс. Фокальный Lupus-нефрит (<50% клубочков).

IV класс. Диффузный Lupus-нефрит (>50% клубочков).

V класс. Мембранозный Lupus-нефрит.

VI класс. Склерозирующий Lupus-нефрит.

I класс. Минимальный мезангиальный Lupus-нефрит подразумевает, что на светооптическом уровне патологические изменения не определяются. При иммунофлюоресцентном и ультраструктурном исследованиях выявляются мезангиальные депозиты.

II класс. Мезангиальный пролиферативный Lupus-нефрит подразумевает наличие на световом уровне незначительной мезангиальной гиперклеточности. При иммунофлюоресцентном и электронно-микроскопическом исследованиях определяются мезангиальные депозиты, а также единичные мелкие депозиты в капиллярной стенке (субэндотелиальные). Если депозиты в капиллярной стенке определяются на световом уровне, то класс волчаночного Lupus-нефрита должен устанавливаться выше. Этот же принцип работает и для склеротических изменений, при наличии которых класс волчаночного Lupus-нефрита должен быть выше (рис. 2).

III класс. Фокальный Lupus-нефрит предполагает вовлечение > 50% представленных в материале нефробиопсии клубочков. Процесс может быть активным (A) или неактивным (C), сегментарным (S) и/или глобулярным (G), эндокапиллярным и/или экстракапиллярным, с фокальными субэндотелиальными депозитами; а также с мезангиальной пролиферацией или без таковой. Для волчаночного Lupus-нефрита этого класса приняты следующие обозначения: III (A) – фокальный пролиферативный Lupus-нефрит (активные изменения); III (A/C) – фокальный пролиферативный и склерозирующий Lupus-нефрит (активные и хронические изменения); III (C) – фокальный склерозирующий Lupus-нефрит (хронические неактивные изменения со склерозом клубочков).

IV класс. Диффузный Lupus-нефрит предполагает вовлечение $\geq 50\%$ представленных в материале нефробиопсии клубочков. Процесс может быть активным (A) или неактивным (C), сегментарным (S) и/или глобулярным (G), эндокапиллярным и/или экстракапиллярным, как правило, с диффузными субэндотелиальными депозитами; с мезангиальной

пролиферацией или без таковой. Обозначения аналогичны таковым в III классе. Для этого класса в гистологическом заключении особенно важно отмечать сегментарный либо глобулярный характер вовлечения клубочков в патологический процесс, поскольку между ними существует разница в клиническом течении и прогнозе.

При диффузном пролиферативном Lupus-нефрите (IV класс) на первый план выходят такие проявления нефритического синдрома, как цилиндрурия, изогипостенурия, отечный синдром, гематурия, протеинурия. В дальнейшем он сопровождается развитием почечной недостаточности. Нефритический синдром (протеинурия, гипопроteinемия, гиперхолестеринемия, отечный синдром) и высокая артериальная гипертензия (АГ не входит в симптомокомплекс нефритического синдрома) являются неблагоприятными прогностическими признаками.

V класс. Мембранозный Lupus-нефрит предполагает наличие на светооптическом, иммунофлюоресцентном или ультраструктурном уровнях субэпителиальных депозитов (глобулярных или сегментарных) или их морфологического соответствия, с мезангиальной пролиферацией или без таковой. На сегодняшний день при сочетании мембранозного волчаночного Lupus-нефрита с другими вариантами поражения рекомендуется обозначать каждый класс отдельно, например, «классы V и II», «классы V и III», «классы V и IV».

VI класс. Склерозирующий Lupus-нефрит устанавливается при полном склерозе более 90% клубочков, представленных в материале нефробиопсии.

Наряду с поражением гломерулярного аппарата при СКВ различают следующие варианты поражения сосудов:

- артерио- и артериолосклероз;
- отложение иммунных комплексов без васкулита;
- невоспалительная некротизирующая васкулопатия (Lupus-васкулопатия);
- некротизирующий васкулит (очень редко);
- тромботическая микроангиопатия (ТМА): ассоциированная с антифосфолипидным синдромом; ассоциированная со склеродермией;
- тромбоз почечной вены.

По мере эволюции волчаночного гломеруло-нефрита может происходить трансформация одного класса в другой. В большинстве случаев происходит переход гломерулонефрита в более тяжелые формы [7,8,9]. Повторные нефробиопсии, как правило, показаны при ухудшении клинического течения заболевания. Прогноз для почечной функции и жизни пациента определяется не столько тяжестью поражения клубочков, сколько тяжестью пораже-

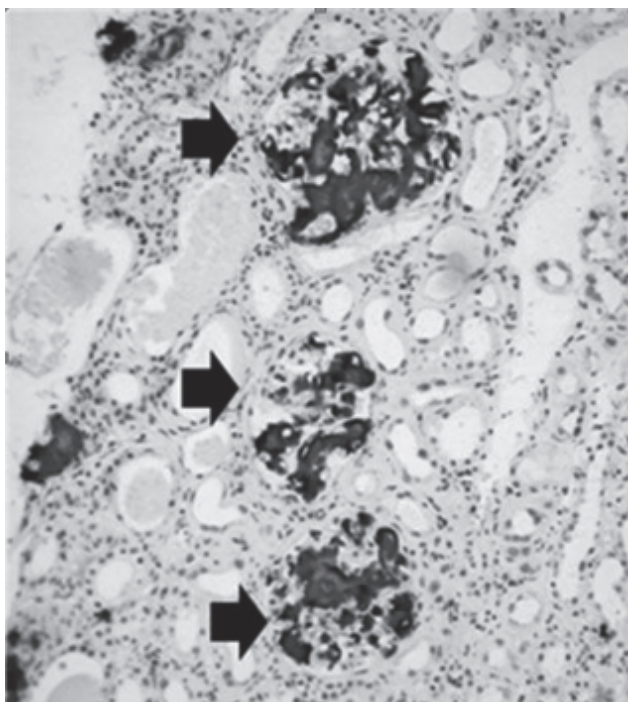


Рис. 1. Выраженная экспрессия А-компонента амилоида в мезангиальном и субэндотелиальном пространствах, в стенках артериол (иммунопероксидазная реакция с антителами к А-компоненту амилоида, x100).

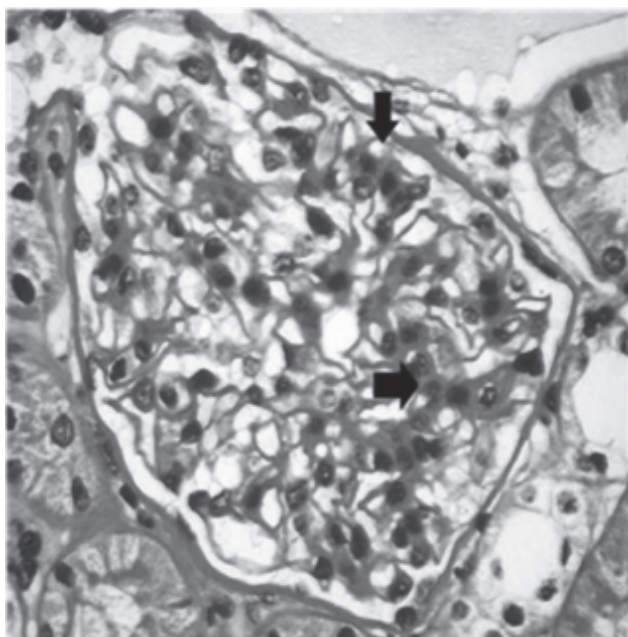


Рис. 2. СКВ, Lupus-нефрит, II класс (мезангиальный пролиферативный). Минимальная мезангиальная пролиферация (PAS-реакция, x400).

ния тубуло-интерстициального компонента и сосудов.

При системной склеродермии (ССД) поражение почек выявляется в 5-45% случаев, а по данным морфологического исследования – у 70-100% больных. В основе поражения почек при ССД лежат сосудистые изменения микроциркуляторного русла. При ангиографических исследованиях

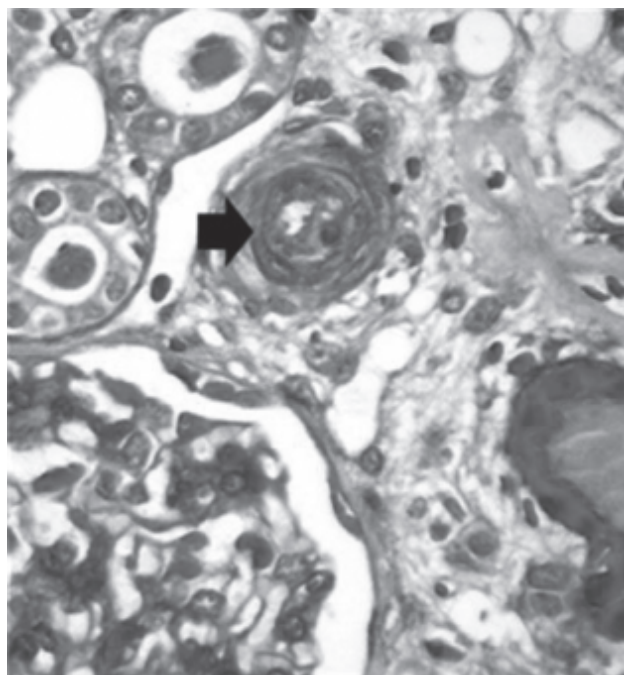


Рис. 3. Субэндотелиальный фиброз в стенке артериолы при системной склеродермии (трихром по Массону, x400).

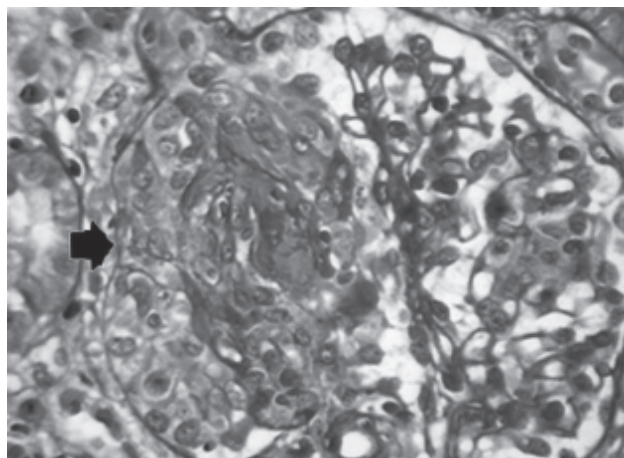


Рис. 4. Клеточное полулуние в клубочке при микроскопическом полиангите или при гранулематозе Вегенера (трихром по Массону, x400).

выявляются наиболее выраженные изменения в междольковых артериях – их просвет сужается, имеет неравномерный диаметр, просвет многих из них полностью облитерирован. Главная почечная артерия обычно не вовлекается в патологический процесс. Снижение клубочковой фильтрации является ранним признаком поражения почек нередко при отсутствии или минимальных изменениях в моче. Одновременное снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации чаще встречается у больных с изменениями в моче [10,11].

Для обозначения почечной патологии при ССД используют термин «склеродермическая нефропатия», который включает острые и хронические варианты течения. Острая склеродермическая не-

фропатия (истинная склеродермическая почка, склеродермический почечный криз) характеризуется быстрым развитием почечной недостаточности вследствие генерализованного поражения артериол по типу синдрома Рейно с резким сокращением кровотока в корковом слое почек, возникновением кортикальных некрозов. Клинически выявляются быстро нарастающая протеинурия, изменение осадка мочи, олигурия, нередко в сочетании с артериальной гипертензией, ретино- и энцефалопатией. У 85% больных через 1,5-2 месяца после появления изменений в моче наступает летальный исход. Такой вид поражения почек обычно развивается в первые пять лет болезни.

При субклиническом течении хронической склеротической нефропатии отмечаются незначительные и нестойкие изменения в моче и/или нарушения клубочковой фильтрации при сохранении почечного кровотока, а при умеренно выраженном течении наблюдаются небольшие, но стойкие изменения в моче в сочетании с более выраженным нарушением клубочковой фильтрации и нормальном почечном кровотоке.

На светоптическом уровне острые изменения в клубочках характеризуются набуханием эндотелиальных клеток, отслойкой эндотелия от гломерулярной базальной мембраны с субэндотелиальным просветлением, сморщиванием капиллярной стенки, тромбозом капилляров и мезангиолизом. В артериолах определяется фибрин в стенках и/или просветах сосудов (тромбо-некротические изменения), аневризматическое расширение артериол, тромбоз, пролиферация эндотелия с формированием т.н. «гломерулоидной» структуры. В артериях определяется утолщение интимы с клеточной пролиферацией («луковичная шелуха»), иногда с наличием фибрина, набухание эндотелия (эндотелиоз), иногда тромбоз и, как следствие, кортикальный некроз. Иммунофлюоресцентное исследование выявляет экспрессию фибрина в стенках гломерулярных капилляров, артериол и артерий. Фибрин может определяться в просвете тех же сосудов.

Поражение почек при хроническом течении ССД характеризуется расширением мезангиального пространства клубочков, утолщением капиллярной стенки с удвоением ее контура, сморщиванием капиллярной стенки, сегментарным склерозом капиллярных петель, иногда «лапчатым» видом клубочков из-за подчеркивания анатомической дольчатости. В артериолах отмечается выраженная гипертрофия мышечного слоя, окклюзия просвета в результате организации тромба или выраженного фиброза. На этой стадии очень характерен субэндотелиальный фиброз в стенках артериол.

В артериях определяется выраженный интимальный фиброз с сужением просвета сосуда (рис. 3).

Часто поражение почек встречается при системных васкулитах (СВ). Почки являются одним из наиболее васкуляризированных органов, и практически все васкулиты приводят к тем или иным нарушениям их функции. В зависимости от вовлечения в патологический процесс сосудов разного калибра формируются особенности поражения почек при СВ [12,13].

Узелковый полиартериит (УП) – некротизирующий васкулит, протекающий с поражением артерий мелкого и среднего калибра, характерной особенностью которого является образование аневризм. Изменения артерий носят сегментарный характер и чаще возникают в местах их разветвления. Поражение сосудов почек у больных УП встречается с частотой от 25 до 75%. Вовлечение в патологический процесс почек характеризуется умеренной гематурией, редко макрогематурией, протеинурией и стойкой артериальной гипертензией. В подавляющем проценте случаев нефритический синдром при УП связан не с гломерулонефритом, а с поражением междольковых и более крупных сосудов, что выявляется при ангиографии. По мнению большинства исследователей, поражение клубочков развивается не в результате формирования иммуновоспалительного процесса в них, а вторично в результате ишемии, возникающей на фоне поражения междольковых сосудов, приводя к формированию ишемического коллапса капиллярных петель, а также сегментарного и полного склероза клубочка. У больных УП с поражением почек очень часто формируется стойкая симптоматическая ренопривная артериальная гипертензия, ведущая к развитию тяжелых осложнений со стороны органов-мишеней – сердца и головного мозга (инсульт, инфаркт миокарда). УП характеризуется некротизирующим воспалением в артериях среднего и мелкого калибра. Важно то, что при этом не развивается васкулит в артериолах, капиллярах и венулах, а также отсутствует гломерулопатия.

Микроскопический полиангиит (МПА) относится к группе некротизирующих полиангиитов, ассоциированных с антинейрофильными цитоплазматическими антителами (ANCA). Для него характерен некротизирующий васкулит мелких сосудов: капилляров, венул и артериол. Возможно вовлечение в процесс средних артерий. Часто развивается некротизирующий (полулунный) гломерулонефрит и капиллярит в легких. Процесс может проявляться гломерулонефритом или пульмоно-ренальным васкулитным синдромом. Указания на то, что при микроскопическом полиангиите также, как при грану-

лематозе Вегенера (ГрВ), может наблюдаться формирование гранулем, обесценивает этот морфологический критерий. Таким образом, в материале нефробиопсии на гистологическом уровне дифференциальная диагностика этих двух васкулитов (микроскопического полиангиита и гранулематоза Вегенера) невозможна. В такой ситуации морфологу правильнее использовать групповой термин – некротизирующий полиангиит [16,17].

Активность МПА со скудной клинической симптоматикой может иметь место до появления выраженных почечных симптомов, поэтому в материале нефробиопсии обнаруживаются как активные гломерулярные повреждения, так и признаки склероза. Полулунное поражение развивается более чем в 60% клубочков почти во всех случаях. В целом, гистологические изменения в почках при МПА укладываются в картину некротизирующего (полулунного) гломерулонефрита. Достаточно быстро гломерулонефрит при МПА осложняется формированием хронической почечной недостаточности. Однако быстро прогрессирующий гломерулонефрит при МПА может дебютировать изолированно, без признаков поражения других органов и тканей.

ГрВ также относится к группе некротизирующих полиангиитов и сопровождается поражением сосудов мелкого (капилляры, венулы, артериолы) и среднего калибров. При ГрВ возможно развитие инфарктов почек [18,19]. ГрВ характеризуется гранулематозным воспалением респираторного тракта и некротизирующим васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра – капилляров, венул, артериол, артерий. Васкулит сопровождается формированием гранулем, но в материале нефробиопсии они определяются крайне редко, поэтому основывать на этом признаке дифференциальную диагностику нельзя. Часто процесс сопровождается некротизирующим (полулунным) гломерулонефритом и может манифестировать как гломерулонефрит или как пульмо-ренальный васкулитный синдром (рис. 4). Процесс часто ассоциирован с наличием ANCA-антител [20].

Синдром Черджа-Стросс (Churg-Strauss) – эозинофильное, гранулематозное воспаление респираторного тракта с некротизирующим васкулитом, поражающим сосуды мелкого и среднего калибра, нередко сочетающееся с бронхиальной астмой. Поражение почек при синдроме Черджа-Стросс достаточно часто проявляется гломерулонефритом, который редко приводит к развитию почечной недостаточности. У больных синдромом Черджа-Стросс отмечается история бронхиальной астмы, полипы носа, полинейропатии и летучие эозинофильные инфильтраты в легких, не склонные к распаду.

Частота поражения почек при синдроме Черджа-Стросс окончательно не установлена, по всей видимости, встречается реже, чем при гранулематозе Вегенера и микроскопическом полиангиите. Наряду с некротическим полулунным поражением клубочков отмечается большое количество эозинофильных лейкоцитов в интерстициальном клеточном инфильтрате и участие этих клеток в формировании гранулем [21,22].

Геморрагический васкулит (ГВ), или пурпура Шенлейна-Геноха (Henoch-Schlelein), тоже относится к группе некротизирующих полиангиитов и характеризуется наличием гиперергического иммуновоспалительного процесса в стенке сосудов мелкого калибра (капилляров и артериол) преимущественно кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Поражение почек отмечается у 50% больных ГВ, при этом почечные симптомы могут появляться как в первые недели болезни, так и спустя несколько лет. Появление гематурии, протеинурии, цилиндрурии свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Достаточно быстро у больных с гломерулонефритом в рамках пурпury Шенлейна-Геноха развивается артериальная гипертензия. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) и компоненты системы комплемента не только повреждают эндотелий сосудов, но и способствуют активации системы гемостаза, угнетению фибринолиза и антикоагулянтов. Данные нарушения являются ведущими в патогенезе системного микротромбоваскулита, который сопровождается ишемией органов и тканей. Большинство исследователей считают, что поражение почек при ГВ обусловлено высоким уровнем ЦИК в крови.

Неспецифический аортоартериит, или болезнь Такаясу относится к группе хронических гранулематозных артериитов, в основе которых лежит развитие в стенке артерий крупного калибра продуктивного воспаления, ведущего к их облитерации. Артерии почек вовлекаются в 25-60% случаев. В литературе описаны случаи тромбоза почечных артерий [23,24].

Таким образом, поражение почек при ДБСТ и СВ встречается достаточно широко и характеризуется многоликостью клинико-морфологических проявлений, но не имеет строгой специфичности, хотя можно выделить свои особенности. Большинство васкулитов крупного и среднего калибра могут манифестировать клиникой ишемического поражения почек, которая сопровождается артериальной гипертензией, гематурией и азотемией. Некротизирующие полиангииты, поражающие сосуды мелкого калибра, приводят к клинике быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Таким образом, приведенные сведения литературы дают основание считать, что у больных системными васкулитами не удастся выявить специфических маркеров поражения почек, характерных для отдельных вариантов системных васкулитов.

Течение нефритического синдрома при ДЗСТ и системных васкулитах не имеет существенных различий.

Малоинформативным остается и исследование биоптатов почек при световой микроскопии. Применение иммунофлюоресцентного, иммуногистохимического и ультраструктурного методов исследования биоптатов почек позволяют выявить субпопуляции клеток, отложение иммунных комплексов и др., что имеет важное значение при проведении дифференциальной диагностики между ДЗСТ и системными васкулитами. Иммуногистохимический метод с использованием антител к А-компоненту позволяет типировать амилоидоз и, в частности, выявлять АА его вариант. Наличие ультраструктурно тубуло-ретикулярных структур в цитоплазме эндотелиальных клеток, лимфоцитов и моноцитов, а также организация белковых депозитов, напоминающих рисунок отпечатков пальцев, являются патогномоничными признаками СКВ. Использование иммунофлюоресцентного метода исследования нефробиоптатов больных системной склеродермией позволяет выявлять экспрессию фибрина в стенках гломерулярных капилляров, артериол и артерий. У больных микроскопическим полиангиитом и гранулематозом Вегенера достаточно часто выявляется некротизирующий гломерулонефрит с полулиниями, а у пациентов с синдромом Черджа-Стросс наряду с некротическим поражением клубочков определяется большое количество эозинофилов в интерстициальном клеточном инфильтрате.

Дальнейшее совершенствование морфологических методов диагностики поражения почек при ДЗСТ и системных васкулитах связано с использованием иммунофлюоресцентного, иммуногистохимического и ультраструктурного методов исследования нефробиоптатов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines: Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46(2): 328-336

2. Kaplan MJ, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 2003; 361(9363): 1068-1069

3. Мазуров ВИ, Беляева ИБ. Дерматомиозит. В: Мазуров ВИ, ред. *Клиническая ревматология*. Фолиант, СПб., 2005; 278-301

4. Cohen AH, Nast CC. Kidney. Non-neoplastic conditions. Damjanov I, Linder J (eds). *Anderson's Pathology*, 10th ed. – St. Louis: Mosby, 1996; 2073-2137

5. D'Agati VD, Jennette JC, Silva FG. *Atlas of non-neoplastic kidney pathology*. Washington: AFIP, 2005; 721

6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 241-250

7. Edworthy SM. Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. In: Harris ED, et al, Eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th Edition. Saunders, 2005; 1201-1224

8. Fogo AB, Bruijn JA, Cohen AH et al. *Fundamentals of renal pathology*. New York: Springer Science + Business Media, LLC, 2006; 221

9. Gordon C. Long-term complications of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41(10): 1095-1100

10. Medsger TA. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(2): 255-273

11. Steen VD. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32(4): 649-655

12. Насонов ЕЛ, Шилкина НП, Баранов АА. Лечение больных с системными васкулитами (обзор). *Тер арх* 1998; (11): 53-58

13. Шилкина НП. Диагностика системных васкулитов. *Врач* 2000; (5): 16-17

14. Jennette JC, Falk RJ. The pathology of vasculitis involving the kidney. *Am J Kidney Dis* 1994; 24(1): 130-141

15. Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM et al. *Heptinstall's pathology of the kidney*, 6th ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 1580

16. Langford CA. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2003; 349(1): 3-4

17. Valajitis J. Renal glomerular disease. Atlas of electron microscopy with histopathological bases and immunofluorescence findings. Chicago: ASCP, 2002; 318

18. Алексеев ВГ. К вопросу о клинко-морфологической диагностике гранулематоза Вегенера. *Военно-медицинский журнал* 1995; (12): 47-48

19. Комаров ВТ, Хичина НС, Никишина АЮ и др. Клинические варианты гранулематоза Вегенера. *Клин медицина* 2001; (2): 66-68

20. Woywodt A, Haubitz M, Haller H. Wegener's granulomatosis. *Lancet* 2006; 367(9519): 1362-1366

21. Hellmich B. Update on the pathogenesis of Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(6) [Suppl 32]: 69-77

22. Todd DC, Cockcroft DW. Prolonged survival in Churg-Strauss syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92(1): 92-93

23. Snow MH, Radio S, Mikuls TR. Disseminated giant cell arthritis with inflammatory arthritis and C-ANCA. *J Clin Rheumatol* 2005; 11(4): 216-218

24. Varnholt H. Giant cell arteritis. *CMAJ* 2005; 173(12): 1490-1500

Поступила в редакцию 17.02.2009 г.
Принята в печать 06.05.2009 г.

© В.А.Добронравов, Е.А.Боровская, Ю.Ф.Владимирова, А.В.Смирнов, 2009
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.12-008.331/.351

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

ДИНАМИКА АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО СУТОЧНОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ НА СТАНДАРТНОМ ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: ДАННЫЕ ДВУХСУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ

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

THE DYNAMICS OF THE BLOOD PRESSURE AND ITS DAILY PROFILE IN PATIENTS WITH STANDARD PROGRAM HAEMODYALYSIS: THE DATA FROM 48 HOURS MONITORING

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ изучение динамики артериального давления (АД) во время сеанса гемодиализа (ГД) и в междиализный период, а также суточного профиля АД в превалентной группе больных, получающих лечение хроническим ГД. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследована превалентная группа стабильных больных на программном гемодиализе (n=70). Всем пациентам было выполнено 2-суточное амбулаторное мониторирование АД (АМАД). Анализировали динамику изменений АД в ходе процедуры ГД; средние значения и расчетные индексы систолического (САД), диастолического (ДАД), пульсового (ПАД) и среднего АД (АДср) во время сеанса ГД, в дневное и ночное время междиализного периода. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Во время процедуры ГД происходит достоверное снижение САД, ДАД и АДср. (все $p < 0,0001$). Достоверной динамики ПАД в течение сеанса ГД не происходит ($p = 0,34$). Закономерности динамики для САД, ДАД, АДср и ПАД в междиализный период общие: в течение 1-го дня после сеанса ГД отмечается тенденция к дальнейшему снижению АД, с минимальными значениями в 1-ю ночь; показатели АД в 1-й и 2-й последиализные дни практически одинаковы; ночные значения АД во 2-е сутки значительно увеличиваются; к окончанию 2-х суток наблюдения АД возвращается к своему исходному уровню. Между 1-ми и 2-ми сутками наблюдения отмечены достоверные различия по динамике АД ночью, которые касались САД ($p = 0,004$) и АДср. ($p = 0,021$). Различия в динамике ДАД в 1-ю и 2-ю ночь не достигали выбранного уровня достоверности ($p = 0,08$). Большинство пациентов (61,4%) имеют нарушенный суточный профиль АД в 1-ю ночь после процедуры ГД, с увеличением этого показателя во 2-ю ночь (79%). Уменьшение способности к ночному снижению АД во 2-ю ночь наблюдения подтверждается такими расчетными параметрами, как доля измерений АД, с превышением «гипертензионного» порога и индекс времени гипертензии для САД, различий по тем же самым индексам для ДАД не обнаружено. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Описаны закономерности изменения АД и его суточного профиля, что может иметь важное значение для диагностики гипертензии/гипотензии у диализных больных и коррекции терапии.

Ключевые слова: гемодиализ, артериальное давление, амбулаторное мониторирование АД, суточный профиль АД.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to evaluate the dynamics of blood pressure (BP) during the haemodialysis (HD) session and during the interdialysis period, and also daily profile of BP in prevalent group of patients, who receive treatment by chronic HD. **PATIENTS AND METHODS.** A prevalent group of stable patients on programmed haemodialysis was investigated (n = 70). To all patients was performed 48 hours BP ambulatory monitoring (BMAP). The dynamics of BP changes during the course of HD procedure was analyzed; the mean values and calculated indexes of systolic (SBP), diastolic (DBP), pulse (PBD) and mean BP (BPM) during HD procedure, in day and night interdialysis period were evaluated. **RESULTS.** During the HD procedure a reliable decrease of SBP, DBP and BPM (all $p < 0,0001$) took place. The reliable dynamics of PBP during the HD procedure does not take place ($p = 0,34$). The stability of the dynamics for SBP, DBP, BPM and PBP in interdialysis period are common: during the first day after the HD procedure a tendency to the decrease of the BP is noted, with the minimal values during the first night; the BP values during the 1st and 2nd days after dialysis are practically the same; the night values of BP in the 2nd day significantly increase; by the end of the 2nd day of the evaluation BP returns to its base level. Between the 1st and 2nd day of the evaluation the reliable differences in the BP dynamics at night were noted, which had to do with SBP ($p = 0,0004$) and BPM ($p = 0,021$). The differences in the dynamics of DBP in 1st and 2nd night did not reach the chosen level of reliability ($p = 0,08$). Most of the patients (61,4%) had disturbed daily profile in the 1st night after the HD procedure, with the increase of this values in the 2nd night (79 %). The decrease of the ability to the night BP decrease in the 2nd night of the investigation is supported by calculated parameters, as the part of BP evaluation, with the increase of the hypertension threshold and time hypertension index for SBP, the differences on the same indexes for DBP was not noted. **CONCLUSION.** The method of 48 hour BP monitoring allows close evaluation of the conformity

dynamics and daily profile of BP, which can be significant for diagnostics of hypertension/hypotension in dialysis patients and therapy correction.

Key words: hemodialysis, blood pressure, ambulatory BP monitoring, daily BP profile.

ВВЕДЕНИЕ

Изменения системного АД как в одну, так и в другую сторону могут иметь существенное клиническое и прогностическое значение у больных, получающих программный гемодиализ [1-5].

Пациенты на стандартном ГД претерпевают значительные колебания объема внеклеточной жидкости и, как следствие, выраженные вариации АД, поэтому рутинные измерения АД непосредственно в ходе процедуры ГД, до и после нее недостаточно точно отражают истинную ситуацию. Это, в свою очередь, может приводить к недооценке существенных изменений АД (как гипертензии, так и гипотензии) и неадекватному их контролю [6]. Альтернативой является длительное АМАД, которое у больных на ГД имеет существенные преимущества не только вследствие более точного измерения абсолютных значений АД и отсутствия «эффекта белого халата», но и благодаря возможности детального анализа длительных временных вариаций АД в междиализном периоде и их клинического значения [7-11].

Однако, количество публикаций с применением АМАД для оценки динамики АД у больных на ГД ограничено. Особенно это касается исследований с использованием АМАД в течение всего междиализного промежутка времени (44-48 часов), которое в специфической популяции диализных пациентов имеет очевидные преимущества перед традиционным 24-часовым АМАД [12]. В результате многие вопросы, связанные с динамикой параметров АД, не только в ходе диализа, но и в междиализный период остаются открытыми и требуют дальнейшего детального изучения. С этой целью нами было выполнено исследование закономерностей изменений абсолютных показателей, индексов, а также суточного профиля системного АД с применением 24-часового и 48-часового АМАД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2002 по 2008 гг. нами была исследована превалентная группа стабильных больных на программном ГД. Из исследования исключали больных с системной сосудистой патологией, текущими острыми заболе-

ваниями – инфекциями, острыми коронарными синдромами, после оперативных вмешательств, кровотечений, а также с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <30%. В каждом случае на момент мониторингирования регистрировали следующие рутинные клинические показатели: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), длительность лечения на ГД, объем ультрафильтрации, КТ/V в день проведения АМАД, гемоглобин, альбумин, гомоцистеин, тропонин Т, паратиреоидный гормон (ПТГ), а также индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), ФВЛЖ по методу Teihsolz, а также факт постоянного лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторами и блокаторами медленных кальциевых каналов (БКК).

Всего в исследование включили 97 больных, которым выполнено АМАД (из них 70 больных – 2-суточное), клиническая характеристика которых представлена в табл. 1.

Всем пациентам было выполнено АМАД на аппарате «Кардиотехника 4000+АД» (Институт кардиологической техники «Инкарт», Россия) с аускультативным (тоны Короткова) и осциллометрическим методом регистрации АД. В дневные часы измерение АД проходило с интервалами от 30 до 60 минут, ночью (с 22 до 6 часов) – каждые 60-90 минут. Мониторы устанавливали непосредственно перед сеансом ГД через сутки после предыдущего сеанса диализа (независимо от смены). У всех пациентов вторые сутки наблюдения приходились на междиализный период, а монито-

Таблица 1
Клиническая характеристика группы больных, включенных в исследование

Показатели	M±SD или M(95%ДИ)	Минимум	Максимум
Пол (муж), %	59	-	-
Возраст, годы	56±11	25	71
ИМТ, кг/м ²	23,3±3,7	17	31
Длительность ГД, мес.	87(71-103)	7	279
ФВЛЖ по Teihsolz, %	64±13	31	86
ИММЛЖ, г/м ²	145(132-158)	65	307
Альбумин, г/л	40±3	32	48
КТ/V на момент СМАД	1,14(1,09-1,19)	1,12	1,60
Ультрафильтрация, л	3,3(3,0-3,6)	0,5	5,0
Гемоглобин на момент СМАД, г/л	105±15	79	127
Терапия иАПФ, %	46	-	-
Терапия бета-блокаторами, %	46	-	-
Терапия БКК, %	32	-	-

рирование прекращали непосредственно перед началом следующего сеанса ГД. Таким образом, период наблюдения включал в себя 3 дня (1-й день, в т.ч. сеанс ГД, 2-й междиализный день и частично 3-й день перед следующим сеансом ГД) и 2 ночи.

По данным АМАД нами была проведена оценка динамики систолического (САД), среднего (АДср), диастолического (ДАД) и пульсового (ПАД) давления во время сеанса ГД и в междиализный период (анализировали средние значения САД, АДср, ДАД, ПАД за дневное, ночное время и сутки в целом). Последнее измерение было представлено цифрами АД перед следующим сеансом ГД. АДср рассчитывали по формуле $ДАД + 1/3(САД - ДАД)$.

Для оценки динамики САД и ДАД при 2-суточном мониторингировании использовали следующие стандартные расчетные показатели:

- долю измерений с превышением верхнего порогового уровня соответствующего АД (для САД 140 мм рт. ст. днем, 120 мм рт. ст. ночью; для ДАД 90 мм рт. ст. днем, 80 мм рт. ст. ночью) – отношение количества измерений, в которых величины АД превышают пороговый уровень к общему количеству измерений за анализируемый период (за сутки в целом, день или ночь);

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

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

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

Так же определяли степень ночного снижения давления (отдельно для САД, ДАД и АДср). По степени ночного снижения АД (СНСАД) все пациенты были разделены на 4 группы [13]:

1. Дипперы – пациенты с нормальной (оптимальной) СНСАД: от 10 до 20%;

2. Нондипперы – пациенты с недостаточной степенью снижения АД: СНСАД 0-10%;

3. Овердипперы – пациенты с повышенной степенью снижения АД: СНСАД >20%;

4. Найтпикеры – пациенты с устойчивым повышением ночного АД: СНСАД <0;

Статистический анализ полученных данных был проведен с использованием лицензионного стандартного пакета прикладных статистических программ SPSS 12.0. Для определения взаимосвязей между исследуемыми показателями использовали корреляционный анализ Пирсона и Спирмена. Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений, тест Вилкоксона и ANOVA. Критическим уровнем достоверности нулевой гипотезы об отсутствии различий и влияний считали значение $p < 0,05$. Данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$) или как среднее и 95%-й доверительный интервал (95%-ДИ – указан в скобках).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика АД в ходе процедуры ГД.

В ходе процедуры ГД происходит существенное снижение систолического, диастолического и среднего АД (все $p_{\text{тренда}}$ (ANOVA) < 0,0001). Снижение систолического АД во время ГД было неравномерным – более выраженную динамику САД отмечали в 1-й и 3-й часы процедуры. В то же время в ходе 2-го и 4-го часов САД оставалось, в среднем, на одном и том же уровне (рис. 1). Продолжающееся снижение ДАД отмечали в первые три часа ГД, с отсутствием динамики давления в последний час (рис. 2). Аналогичные закономерности наблюдали и для АД ср (рис. 3). Значения же ПАД достоверной динамики в течение сеанса ГД не терпели ($p_{\text{тренда}}$ (ANOVA) = 0,34) (рис. 4).

Закономерности динамики АД в междиализный период

САД остается стабильным в течение 1-го последиализного дня с недостоверной тенденцией к даль-

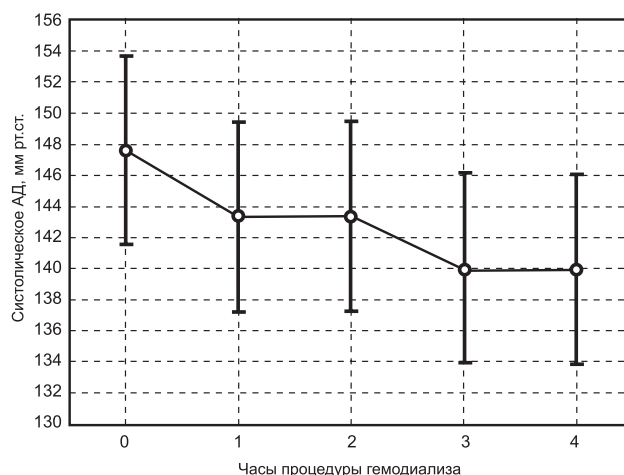


Рис. 1. Динамика САД во время сеанса ГД $p_{\text{ANOVA}} = 0,00004$ (различия между 1-м и 2-м часом, а также 3-м и 4-м часом недостоверны, все остальные попарные различия достоверны – все $p < 0,01$).

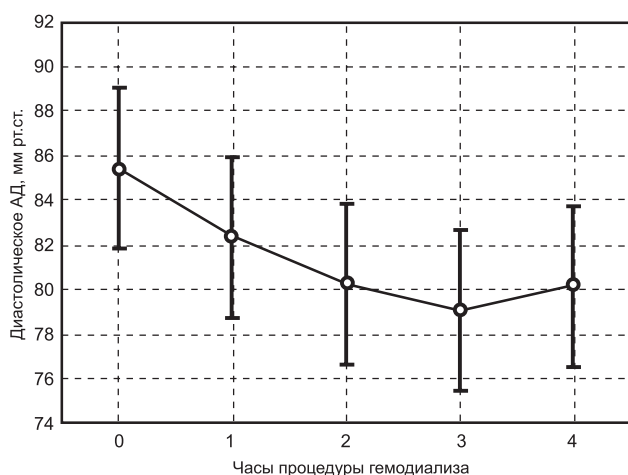


Рис. 2. Динамика ДАД во время сеанса ГД, $p_{ANOVA}=0,00001$ (различия между 2-м, 3-м и 4-м часами недостоверны, все остальные попарные различия достоверны – все $p<0,01$).

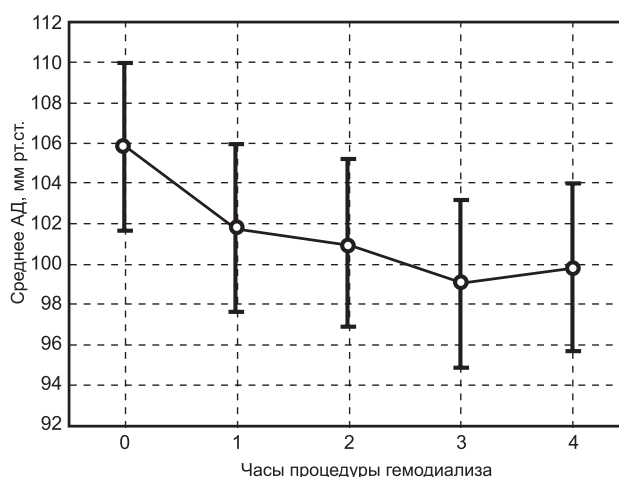


Рис. 3. Динамика АДср во время сеанса ГД, $p_{ANOVA}=0,00002$ (различия между 1-м и 2-м часом; 2-м/3-м и 4-м часами недостоверны, все остальные попарные различия достоверны – все $p<0,05$).

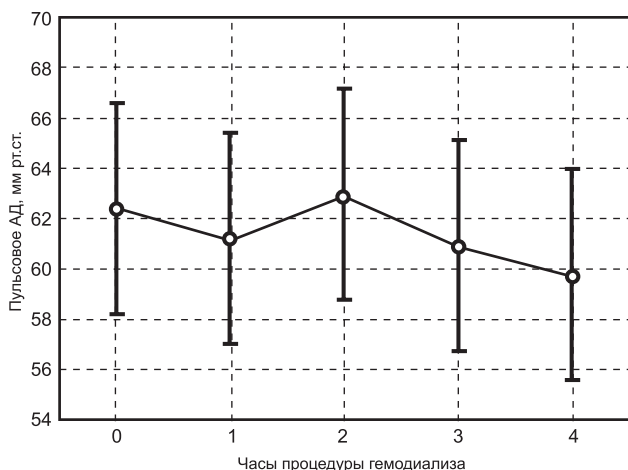


Рис. 4. Динамика ПАД во время сеанса ГД, $p_{ANOVA}=0,34$ (при попарном сравнении различия достоверны только между 2-м и 4-м часами ($p=0,044$)).

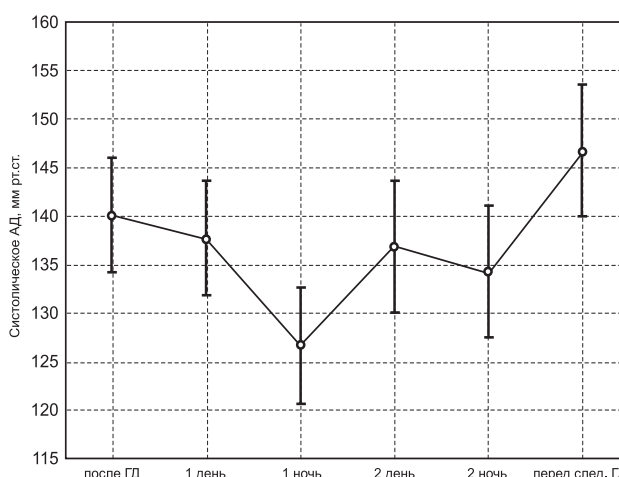


Рис. 5. Динамика САД в междиализный период ($p_{ANOVA}=0,00001$).

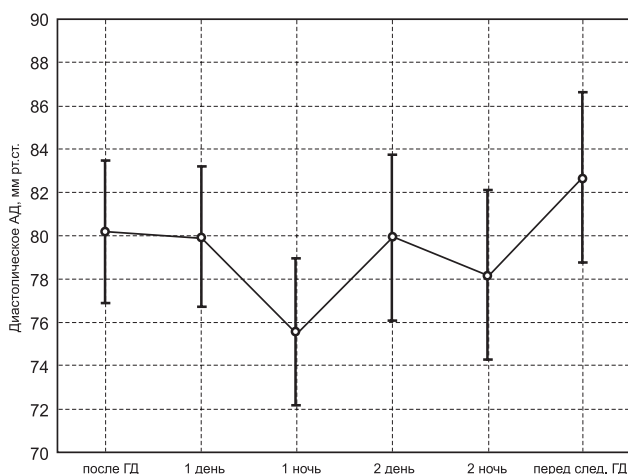


Рис. 6. Динамика ДАД в междиализный период ($p_{ANOVA}=0,00007$).

нейшему снижению (различия между САД последнего часа ГД и среднего значения САД в 1-й день недостоверны). Продолжая закономерно снижаться, САД достигает минимальных значений в 1-ю

ночь. В то время как уровень САД в 1-й и 2-й последиализные дни практически одинаков, ночные значения САД в 1-е и 2-е сутки значительно различаются ($p=0,000002$). К окончанию 2-х суток после проведенного сеанса ГД САД существенно нарастает, возвращаясь к своему исходному уровню, соответствующему додиализным показателям в 1-е сутки наблюдения (рис. 5). Те же самые особенности динамики характерны для ДАД, АДср и ПАД (рис. 6-8).

Индексы и суточный профиль АД

Между 1-ми и 2-ми сутками наблюдали достоверные различия по среднему проценту динамики АД ночью, которые касались, главным образом, САД и АДср. В 1-ю ночь САД снизилось, в среднем, на 7,2% (5,3-9,2). Это снижение было значимо более выражено, чем во 2-ю ночь – 2,5% (0,3-4,7) ($p=0,004$). Аналогичные различия отмечены для динамики АДср – его снижение в 1-ю и 2-ю ночь составило, соответственно, 6,6% (4,5-8,7) и 2,8% (0,4-5,1) ($p=0,021$). Различия в динамике ДАД не

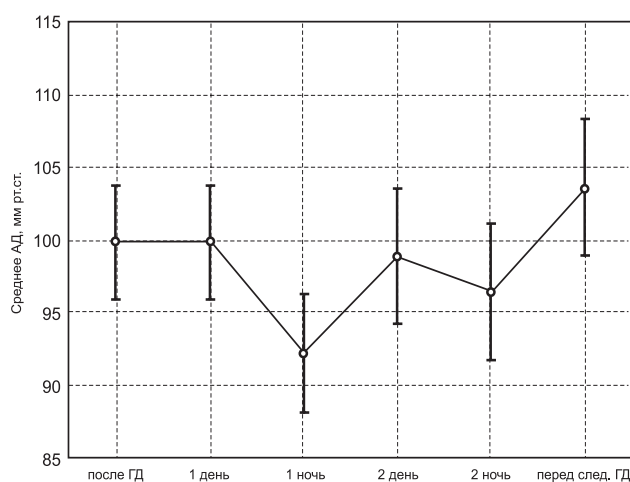


Рис. 7. Динамика АДср в междиализный период ($p_{ANOVA} = 0,00001$).

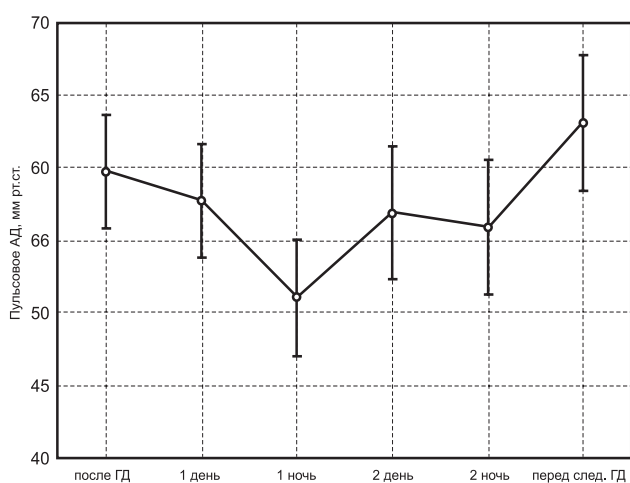


Рис. 8. Динамика ПАД в междиализный период ($p_{ANOVA} = 0,00002$).

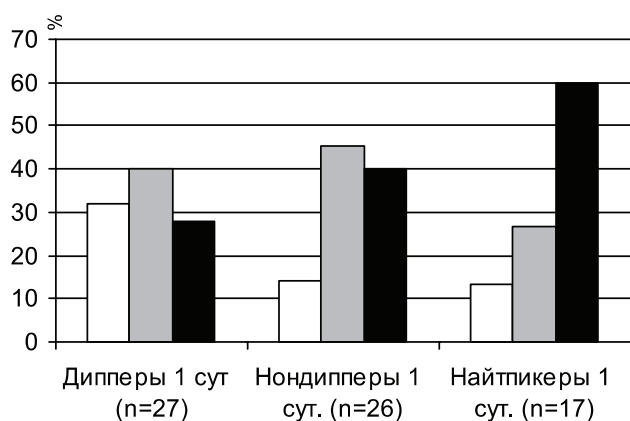


Рис. 9. Различные категории пациентов по суточному профилю АД в 1-е и 2-е последиализные сутки (белые столбцы – дипперы (2 сутки), серые столбцы – нондипперы (2 сутки), черные столбцы – найтпикеры (2 сутки)).

достигали выбранного уровня достоверности (соответственно, 6,4% (4,4-8,4) и 3,6 (1,2-6,0), $p=0,08$).

Доля измерений с превышением «гипертензионного» порога (≥ 120), а также индекс времени гипертензии для САД в ночной промежуток времени было достоверно больше во 2-е сутки, но не

различались в дневное время. Различий по тем же самым индексам для ДАД обнаружено не было (табл. 2).

Напротив, индекс времени гипотензии САД, доля измерений САД со снижением от нижнего порога (86 мм рт. ст.), а также доля ночных измерений ДАД со снижением от нижнего порога (48 мм рт. ст.) во 2-е сутки были достоверно ниже, чем в 1-е. Индексы времени гипотензии ДАД были практически одинаковы (табл. 2).

При проведении двухсуточного мониторингирования диализных пациентов мы выявили различие суточного профиля АД в 1-е и 2-е сутки наблюдения (рис. 9).

В 1-е сутки 38,6% обследованных имели достаточное снижение АД ночью, т.е. относились к категории «дипперов». У остальных суточный профиль АД был нарушен – 37,1% были «нондипперами», 24,3% – «найтпикерами». Пациенты-«овердипперы» за две ночи наблюдения не выявлены.

Во 2-е сутки была отмечена частичная «ротация» внутри разных категорий больных в соответствии с суточным профилем АД. Так, среди лиц с нормальным суточным профилем в 1-е сутки только около трети остались дипперами и на 2-е сутки, в то время как 28% из этой группы пациентов стали найтпикерами, а 40% – нондипперами.

Почти половина пациентов, классифицированных как «нондипперы» в 1-е сутки (45,5%), остались в этой группе и во 2-ю ночь наблюдения. У 14,3% пациентов суточный профиль АД нормализовался, а 40,2% перешли в группу найтпикеров.

Более половины «найтпикеров» (60%) остались таковыми и на 2-е сутки, 26,7% стали нондипперами, а 13,3% – «дипперами».

Преддиализные измерения, динамика в ходе процедуры ГД и междиализный уровень АД

Преддиализные измерения САД и ДАД существенно превышали значения показаний АМАД в междиализном периоде. Различия были более существенны для ночных значений САД и ДАД (табл. 3).

Выявлена достоверная прямая взаимосвязь между динамикой САД при проведении ГД и всеми средними уровнями показателей АД в 1-е сутки, за исключением АДср в 1-й день. Интрадиализные изменения ДАД были достоверно связаны только с дневными значениями САД и ДАД в первые сутки. Динамика АДср была достоверно связана с дневным и ночным уровнем САД и ПАД, дневным – ДАД, ночным – АДср (все в 1-е сутки). Динамика ПАД на ГД коррелировала с дневным и ночным уровнем САД и ПАД, ночным АДср (все в 1-е сутки). Достоверных взаимосвязей между изменениями АД на ГД и средним уровнем САД,

Сравнение индексов гипертензии и гипотензии в 1-е и 2-е сутки наблюдения (данные представлены как средние значения, в скобках указан 95%-ДИ)

Показатель	1 сутки	2 сутки	p
<i>Доля измерений с гипертензией по САД</i>			
- всего за сутки	46(38-55)	52 (43-61)	0,0002
- день	45 (36-53)	46 (36-55)	0,1
- ночь	47 (38-56)	66 (55-76)	0,00002
<i>Доля измерений с гипертензией по ДАД</i>			
- всего за сутки	30 (23-36)	33 (24-41)	0,08
- день	27 (20-33)	28 (20-37)	0,29
- ночь	38 (30-46)	43 (32-53)	0,15
<i>Индекс времени гипертензии по САД</i>			
- всего за сутки	48 (40-57)	52 (43-61)	0,003
- день	46 (37-54)	45 (35-55)	0,42
- ночь	51 (41-60)	65 (55-76)	0,00001
<i>Индекс времени гипертензии по ДАД</i>			
- всего за сутки	30 (23-37)	33 (24-42)	0,044
- день	26 (19-33)	28 (19-37)	0,05
- ночь	38 (30-46)	40 (30-50)	0,32
<i>Доля измерений с гипотензией по САД</i>			
- всего за сутки	11 (6-16)	7 (3-11)	0,007
- день	12 (7-17)	9 (4-14)	0,033
- ночь	8 (4-13)	3 (0-7)	0,008
<i>Доля измерений с гипотензией по ДАД</i>			
- всего за сутки	12 (8-17)	10 (5-14)	0,1
- день	14 (9-19)	11 (6-17)	0,038
- ночь	8 (4-12)	5 (2-8)	0,031
<i>Индекс времени гипотензии по САД</i>			
- всего за сутки	8 (4-11)	5 (3-8)	0,23
- день	7 (3-11)	7 (3-10)	0,78
- ночь	6 (3-10)	3 (0-5)	0,005
<i>Индекс времени гипотензии по ДАД</i>			
- всего за сутки	9 (5-12)	7 (4-11)	0,14
- день	9 (5-13)	10 (5-14)	0,41
- ночь	7 (3-10)	4 (1-8)	0,14

ДАД, ПАД и АДср во 2-е сутки обнаружено не было (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время многие аспекты, связанные с клинической оценкой изменений АД в ходе диализа и тактикой ведения таких пациентов, остаются открытыми из-за отсутствия четких рекомендаций. Известные рекомендации по оптимальным значениям АД, разработанные для непочечных популяций и преддиализных стадий хронической болезни почек, не могут быть прямо перенесены на лиц, получающих ГД [14-16]. В этом плане, в первую очередь, необходимо накопление деталь-

ной информации о закономерностях динамики различных параметров системного АД у больных на ГД для оценки их клинической значимости с применением АМАД [17].

Так, в проведенном нами исследовании показано снижение САД, ДАД и АДср к концу 3-го часа и их дальнейшую стабилизацию до завершения стандартной процедуры ГД (см. рис. 1-4). Очевидно, что эти изменения закономерны для большинства больных и являются результатом и маркером интрадиализной коррекции натрий- и объемзависимых механизмов роста АД. Выраженность снижения АД в ходе процедуры ГД, в свою очередь, существенно влияет на его уровень в междиализный период. Однако это влияние, по-видимому, ограничивается 1-ми последиализными сутками, поскольку данные корреляционного анализа отчетливо указывают, что динамика САД, ДАД, АДср и ПАД при проведении ГД прямо и достоверно связана со средними абсолютными дневными и ночными значениями этих показателей при АМАД только в этот период времени. В то же время,

значимых связей интрадиализных изменений АД с его уровнем в течение 2-х суток не обнаружено (см. табл. 4).

Анализ данных мониторингирования показал, что закономерности динамики между процедурами ГД общие для средних абсолютных значений САД, ДАД, ПАД и АД ср. В междиализном периоде АД имеет, по крайней мере, два периода: снижение в течение 1-го дня и 1-й ночи, при этом все параметры АД 2-го дня продолжают оставаться на последиализном уровне; отчетливое повышение АД со 2-й ночи до следующей процедуры ГД (см. рис. 5-8). Достоверное увеличение ряда индексов гипертензии и снижение гипотензивных индексов отме-

Сравнение САД и ДАД перед сеансом ГД и в междиализный период

Междиализный период	Разница между САД перед ГД и САД в междиализный период (мм рт. ст.)				Разница между ДАД перед ГД и ДАД в междиализный период (мм рт. ст.)			
	М	95%-ДИ	Min	Max	М	95%-ДИ	Min	Max
1 день	9,1	5,9-12,4	-29,0	51,0	5,0	3,0-6,9	-19,0	27,0
1 ночь	20,2	15,7-24,7	-37,0	80,0	9,6	7,0-12,3	-26,0	41,0
2 день	7,1	2,7-11,5	-72,0	42,0	4,8	2,4-7,2	-19,0	27,0
2 ночь	10,7	6,2-15,3	-40,0	61,0	6,9	4,2-9,7	-21,0	37,0
Перед след. ГД	-2,0	-6,9-2,9	-55,0	52,0	2,2	-0,7-5,2	-32,0	35,0

Таблица 3

**Корреляционный анализ показателей динамики АД
во время сеанса ГД и в междиализный период**

Таблица 4

	Динамика показателей АД в ходе процедуры ГД			
	САД	ДАД	АДСр	ПАД
САД 1 день	0,37 p<0,001	0,24 p=0,020	0,33 p=0,001	0,29 p=0,005
АДСр 1 день	0,15 p=0,155	0,11 p=0,265	0,14 p=0,175	0,09 p=0,373
ДАД 1 день	0,27 p=0,008	0,21 p=0,035	0,27 p=0,009	0,15 p=0,152
ПАД 1 день	0,34 p=0,001	0,18 p=0,081	0,28 p=0,006	0,31 p=0,002
САД 1 ночь	0,34 p=0,001	0,13 p=0,217	0,25 p=0,019	0,33 p=0,002
АДСр 1 ночь	0,31 p=0,003	0,13 p=0,224	0,23 p=0,028	0,27 p=0,009
ДАД 1 ночь	0,26 p=0,016	0,12 p=0,273	0,20 p=0,062	0,21 p=0,053
ПАД 1 ночь	0,30 p=0,004	0,10 p=0,341	0,21 p=0,045	0,33 p=0,001
САД 2 день	0,20 p=0,105	0,05 p=0,678	0,12 p=0,308	0,20 p=0,104
АДСр 2 день	0,15 p=0,223	-0,0009 p=0,994	0,07 p=0,583	0,16 p=0,195
ДАД 2 день	0,16 p=0,179	-0,04 p=0,749	0,05 p=0,0676	0,18 p=0,138
ПАД 2 день	0,15 p=0,221	0,10 p=0,392	0,14 p=0,263	0,14 p=0,264
САД 2 ночь	0,17 p=0,164	0,03 p=0,788	0,10 p=0,407	0,18 p=0,142
АДСр 2 ночь	0,15 p=0,240	-0,04 p=0,769	0,04 p=0,727	0,17 p=0,162
ДАД 2 ночь	0,12 p=0,352	-0,08 p=0,538	0,0020 p=0,987	0,15 p=0,240
ПАД 2 ночь	0,16 p=0,201	0,13 p=0,298	0,16 p=0,192	0,14 p=0,247
САД перед ГД	0,04 p=0,739	0,01 p=0,962	0,02 p=0,883	0,04 p=0,736
АДСр перед ГД	0,04 p=0,766	-0,02 p=0,894	0,0014 p=0,991	0,03 p=0,828
ДАД перед ГД	0,03 p=0,809	-0,03 p=0,787	-0,01 p=0,924	0,01 p=0,920
ПАД перед ГД	0,04 p=0,717	0,02 p=0,863	0,03 p=0,795	0,06 p=0,615
САД средние показатели	0,24 p=0,069	0,05 p=0,686	0,15 p=0,242	0,24 p=0,067
АДСр средние показатели	0,15 p=0,247	-0,0014 p=0,991	0,07 p=0,584	0,15 p=0,224
ДАД средние показатели	0,18 p=0,161	0,01 p=0,952	0,09 p=0,470	0,16 p=0,205
ПАД средние показатели	0,24 p=0,064	0,12 p=0,337	0,20 p=0,123	0,23 p=0,072

чено именно в эту часть междиализного периода (см. табл. 2). Полученные данные вполне согласуются с наблюдениями S.Santos et al. (2003): при 44-часовом мониторингировании АД в аналогичной по размерам выборке диализных пациентов (n = 71) САД, ДАД и ПАД имели отчетливую тенденцию к нарастанию во 2-е междиализные сутки без четкой связи с прибавкой веса; АГ (средние значения $\geq 135/85$ mmHg) определена в 55% больных, несмотря на антигипертензивную терапию [18].

Среди обследованных нами больных доля па-

циентов с нарушенным суточным профилем АД в 1-ю ночь составила 61,4%, во 2-ю ночь – 79%, что соответствует и данным других исследований, в которых на долю «нондипперов» и «найтпикеров» приходится от 60 до 82% [18-22] в 1-ю ночь, с увеличением во 2-ю ночь после ГД до 83% [18].

Сравнительный анализ индексов АД в 1-е и 2-е сутки наблюдения позволяет считать, что нарушения его суточного профиля, в основном, определяется ночным приростом САД и, в значительно меньшей степени, изменениями ДАД. Об этом свидетельствует достоверное увеличение и доли измерений с гипертензией, и индекса времени гипертензии для САД во 2-ю ночь, а также индекса времени гипертензии для САД за 2-е сутки в целом. Различия по ДАД касались индекса времени гипертензии всего за 2-е сутки. Во 2-ю ночь также наблюдали достоверное снижение обоих индексов гипотензии для САД и только уменьшение доли измерений с гипотензией для ДАД (табл. 2).

Мы также получили интересные данные о том, что суточный профиль АД у пациентов на ГД в 1-ю и 2-ю ночь может существенно отличаться, а принадлежность к категориям «дипперов», «нондипперов» и «найтпикеров» не является постоянной в пределах междиализного периода (см. рис. 9). Более половины обследованных больных (53%) изменили свой тип суточного профиля АД.

Причем, в то время как у 38% отмечено ухудшение способности к ночному снижению АД (диппер → нондиппер или нондиппер → найтпикер), у 15% произошла обратная ротация (нондиппер → диппер или найтпикер → нондиппер). Диагностика нарушений суточного профиля у больных на ГД, обусловленных циркадными нарушениями автономной функции, является важным моментом из-за 9-кратного увеличения кардиальной смертности у нондипперов [21], поэтому приведенные наблюдения требуют отдельного анализа и дополнительных ис-

следований для уточнения прогностической роли описанных вариантов динамики суточного профиля АД. Например, известны данные о том, что абсолютные значения САД ночью имеют более ценное прогностическое значение, нежели определения состояния «диппер-нондиппер» [23].

Полученные результаты определенно указывают и на то, что преддиализные измерения САД и ДАД, используемые в рутинной практике для оценки степени гипертензии/гипотензии, дают значения, существенно превышающие показания АМАД в междиализном периоде (см. табл. 3). Таким образом, стандартная ориентировка на додиализный уровень АД малопригодна для точной диагностики его изменений в междиализном периоде [24]. Хотя известно, что при их рутинных измерениях усреднение значений САД и ДАД (до медианы) до процедуры ГД, после и в ходе нее более точно предсказывает данные АМАД в междиализном периоде [25].

В любом случае очевидно, что данные АМАД позволяют получить более широкую и более точную информацию, в том числе и прогностического характера, чем рутинное, хотя и регулярное измерение АД [9]. К настоящему времени, например, стало известно, что параметры междиализного АД более четко связаны с ГЛЖ и объемом внеклеточной жидкости [10,11].

В проведенном исследовании получены сведения об общих закономерностях интра- и интердиализной динамики АД, которые демонстрируют преимущества применения АМАД для выявления весьма распространенных нарушений АД и его суточного профиля перед рутинным его контролем. Накопление подобного рода детальных данных о вариациях параметров АД в междиализном периоде и их дальнейший анализ позволит получить ответ на вопрос об их клинической и прогностической значимости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Zager P, Nikolic J, Brown R et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561–569
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(Suppl 3): 112–119
3. Lucas M, Quereda C, Teruel J et al. Effect of hypertension before beginning dialysis on survival of hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 814–821
4. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA et al. Pre-dialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33:507–517
5. Добронравов ВА, Смирнов АВ, Владимирова ЮФ, Боровская ЕА. Связь между развитием эпизодов ишемии миокарда и изменениями артериального давления у больных с ИБС, получающих лечение хроническим гемодиализом. *Нефрология* 2008; 12 (3): 24–35
6. Agarwal R, Nissenson A, Batlle D et al. Prevalence,

treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003; 115: 291–297

7. Mitra S, Chandna S, Farrington K. What is hypertension in chronic haemodialysis? The role of interdialytic blood pressure monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14(12): 2915–2921

8. Horl MP, Horl WH. Hemodialysis-associated hypertension: pathophysiology and therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2): 227–244

9. Borsboom H, Smans L, Cramer M et al. Long-term blood pressure monitoring and echocardiographic findings in patients with end-stage renal disease: reverse epidemiology explained? *Neth J Med* 2005; 63: 399–406

10. Fagugli RM, Pasini P, Quintaliani G et al. Association between extracellular water, left ventricular mass and hypertension in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(11): 2332–2338

11. Cannella G, Paoletti E, Ravera G et al. Inadequate diagnosis and therapy of arterial hypertension as causes of left ventricular hypertrophy in uremic dialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 260–268

12. Martin LC, Franco RJ, Gavras I et al. Is 44-hour better than 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in haemodialysis. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29(5): 273–279

13. Butkevich A, Phillips RA, Sheinart KF, Tuhim S. The effects of various definitions of dipping and daytime and nighttime on characterization of 24h profiles of blood pressure. *Blood Press Monit* 2000; 5: 19–22

14. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560–2571

15. European Society of Hypertension–European Society of Cardiology. Guidelines Committee. Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–1053

16. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43(Suppl 2):1–290

17. Alborzi P, Patel N, Agarwal R. Home blood pressures are of greater prognostic value than hemodialysis unit recordings. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1228–1234

18. Santos S, Mendes R, Santos C et al. Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003; 23: 96–105

19. Erturk S, Ertug AE, Ates K et al. Relationship of ambulatory blood pressure monitoring data to echocardiographic findings in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11(10): 2050–2054

20. Волгина ГВ, Перепеченых ЮВ, Бикбов БТ и др. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология и диализ* 2000; 2(4): 32–42

21. Liu M, Takahashi H, Morita Y et al. Non-dipping is a potent predictor of cardiovascular mortality and is associated with autonomic dysfunction in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 563–569

22. Toprak A, Koc M, Tezcan H et al. Night-time blood pressure load is associated with higher left ventricular mass index in renal transplant recipients. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 239–244

23. Amar J, Vernier I, Rossignol V et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;57:2485–2491

24. Peixoto AJ, Santos SF, Mendes RB et al. Reproducibility of ambulatory blood pressure monitoring in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000;36:983–990

25. Agarwal R, Metiku T, Teegene G et al. Diagnosing Hypertension by Intradialytic Blood Pressure Recordings *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1364–1372

Поступила в редакцию 23.04.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

© Ф.Пиццарелли, Т.Церраи, П.Даттоло, Д.Ферро, 2009
УДК 616-085.38:661.728.82

Ф. Пиццарелли¹, Т. Церраи¹, П. Даттоло¹, Д. Ферро¹

ОН-ЛАЙН ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ С АЦЕТАТОМ И БЕЗ НЕГО

F. Pizzarelli, T. Cerrai, P. Dattolo, G. Ferro

ON-LINE HAEMODIAFILTRATION WITH AND WITHOUT ACETATE

¹ Отделение нефрологии и диализа SM Annunziata Hospital, Флоренция, Италия

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. У пациентов на он-лайн конвекционном лечении реинфузируется значительное количество диализирующего раствора. Небольшое количество ацетата, присутствующего в замещающем растворе как pH-стабилизирующий фактор может привести к попаданию значительного количества этого аниона пациенту с возможной активацией цитокинов. **МЕТОДЫ.** Для верификации этой гипотезы мы провели он-лайн гемодиофильтрацию (ОЛ-ГДФ) с 3 ммоль/л ацетата и без ацетата в диализирующем растворе двенадцати пациентам в перекрестном рандомизированном исследовании. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В сравнении с исходным уровнем, уровень ацетата плазмы был неизменным во время и после безацетатной ОЛ-ГДФ, тогда как процессе ОЛ-ГДФ с ацетатом он повысился в 5-6 раз в диализирующем растворе. Ацетат плазмы вернулся к базальному уровню через 2 часа по окончании процедуры. Общее повышение оснований у пациентов, получающих ОН-ГДФ с ацетатом составило 36%. Уровень бикарбоната плазмы в конце процедуры был значительно меньше при лечении без ацетата, в сравнении с получавшими ОЛ-ГДФ с ацетатом. Уровень интерлейкина-6 плазмы сравнивали в начале и в процессе процедуры и между двумя методами и была выявлена тенденция к большему повышению через 2 часа после ОЛ-ГДФ с ацетатом. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Наши предварительные результаты подтверждают предположение, что задержка ацетата в организме особенно высока при конвекционном лечении, тогда как безацетатная ОЛ-ГДФ снижает нагрузку ацетатом. Клинические преимущества этого предстоит оценить в последующих проспективных исследованиях.

Ключевые слова: ацетат, безацетатный диализирующий раствор, цитокины, воспаление, он-лайн гемодиофильтрация.

ABSTRACT

BACKGROUND. In patients on on-line convective treatments, given the considerable quantity of dialysis fluid re-infused, the small amount of acetate present in bicarbonate dialysis fluid as a pH stabilizing factor may allow a significant transfer of that anion to the patient, possibly inducing cytokine activation. **METHODS.** To verify this hypothesis, we performed on-line haemodiafiltration (OL-HDF) with (3 mmol/l) and without acetate in dialysis fluid in a cross-over randomized order on 12 prevalent patients. **RESULTS.** In comparison with the pre-treatment values, plasma acetate levels were unchanged during and after acetate-free OL-HDF, while they were 5–6 times higher in the course of OL-HDF containing acetate in dialysis fluid; plasma acetate levels returned to basal values 2 h after the end of the procedure. The total increase of bases in the patient attributable to acetate was 36%. Plasma bicarbonate values at the end of treatment were significantly lower in treatments without acetate, as compared to those with acetate. Interleukin-6 plasma levels were super-imposable at the beginning and in the course of the two methods compared, but there was a tendency towards a greater increase at an interval of 2 h following OL-HDF with acetate. **CONCLUSIONS.** Our preliminary results confirm the assumption that body gain of acetate is particularly high in convective treatments, while acetate-free OL-HDF slows down acetate burden. Clinical advantages due to these effects should be evaluated in properly designed prospective studies.

Key words: acetate; acetate-free dialysate; cytokines; inflammation; on-line haemodiafiltration.

ВВЕДЕНИЕ

В 1990-х годах были накоплены доказательства того, что при бикарбонатном диализе малое количество ацетата, присутствующее в растворе как pH-стабилизирующий фактор, может привести к попаданию значительного количества этого аниона пациенту [1], вызывая активацию цитокинов с продукцией оксида азота и потенциально негатив-

ными эффектами на сердечно-сосудистую систему [2-4].

У пациентов, получающих лечение он-лайн гемодиофильтрацией (ОЛ-ГДФ), перенос ацетата пациенту должно быть еще больше, учитывая значительное количество диализирующего раствора, вводимого пациенту в ходе процедуры. В соответствии с этим тезисом, французские исследователи нашли значительно более высокий уровень ацетата после лечения у пациентов на ОЛ-ГДФ, по сравнению со стандартным бикарбонатным гемодиализом [5].

Исходя из этих предположений, мы провели 3-х фазное исследование для оценки целесообразности безацетатной ОЛ-ГДФ. При этом мы попыта-

Перевод статьи, опубликованной в официальном журнале Европейской Ассоциации Нефрологов - Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (ERA-EDTA) Nephrol. Dial. Transplant. 2006, 21 (6): 1648-1651. Публикуется с разрешения издательства Oxford University Press.

Correspondence and offprint requests to: Dr Francesco Pizzarelli, Head of Nephrology Unit, SM Annunziata Hospital, Via dell' Antella 58, 50011 Antella-Firenze, Italy. Email: fpizzarelli@yahoo.com

лись количественно оценить ацетатную нагрузку, получаемую пациентом в течение процедуры стандартной ГДФ, и проверить, ассоциируется ли отсутствие ацетатного аниона с меньшей активацией цитокинов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Двенадцать диализных пациентов дали свое информированное согласие об участии в исследовании. Среди обследованных больных было 6 мужчин и 6 женщин в возрасте 61 ± 14 лет, получающих лечение диализом в течение 83 ± 4 месяцев. У всех была нативная фистула.

Пациентам было рекомендовано воздержаться от еды и алкоголя перед процедурой, так как у людей нарастание ацетатемии может быть также связано с употреблением алкоголя [6]. Пациенты были случайным образом рандомизированы на две группы. Шесть человек получали вначале один сеанс стандартной ОЛ-ГДФ, затем – сеанс безацетатной ГДФ, другим выполняли те же две процедуры в обратном порядке. У одного пациента из группы, в которой первой процедурой была безацетатная ГДФ, был выявлен высокий уровень базальной ацетатемии ($1,5$ ммоль/л). В связи с подобным неадекватным поведением, являющимся результатом потребления больших количеств алкоголя, этот больной был исключен из исследования. Таким образом, для окончательного анализа использовались результаты обследований 11 пациентов.

Лечение проводилось в варианте парной ГДФ с использованием диализаторов из Полиэфирсульфона® [7,8]. Диализирующий раствор при стандартной ОЛ-ГДФ содержал 3 ммоль/л ацетата. При безацетатной ОЛ-ГДФ с кислотный концентрат содержал 3 ммоль/л соляной кислоты. Кислотный и щелочной концентраты смешивались с водой для образования диализирующего раствора. При этом HCl нейтрализовала эквивалентное количество бикарбоната, превращающегося в воду и диоксид углерода, что стабилизировало pH диализирующего раствора. Кроме различий в содержании ацетата, составы диализирующих растворов были идентичны при обеих процедурах (Na^+ 138 ммоль/л, K^+ 2 ммоль/л, 32 ммоль/л, Ca^{++} $1,5$ ммоль/л). Техника выполнения процедур также не различалась: скорость потока замещающего раствора при преддиализации составляла 167 мл/мин, а скорости потоков крови и диализирующего раствора – 300 мл/мин и 500 мл/мин, соответственно, длительность сеанса ГДФ – 210 – 240 мин.

Показатели кислотно-основного баланса и концентрации электролитов определялись с помощью селективных электродов в пробах крови взятых в

начале, в середине и в конце процедуры. Ацетат (спектрофотометрический метод Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Germany), С-реактивный белок (СРБ, метод нефелометрии, Array® 360, Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA) и интерлейкин-6 (ИЛ-6, Quantikine®, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) определялись в пробах крови каждый час в ходе и через 2 часа после процедуры. Для оценки массового баланса ацетата его концентрацию определялся также в диализате, собираемом на выходе из диализатора постоянно в ходе процедуры с помощью насоса. Так как пробы диализата не собирались, под масло мы оценивали массовый баланс бикарбоната, используя математическую модель [9].

Данные представлены как среднее $\pm$ SD. Для статистической обработки использовался статистический пакет SPSS. Зависимые от времени изменения во время каждой процедуры и через 2 часа после неё анализировались методом ANOVA, используя post hoc-тест Бонферрони для множественных сравнений. Сопоставление результатов двух методов лечения в каждый момент времени проводилось методом Краскелла-Уоллиса для множественных независимых параметров. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$ (двухсторонний тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не было обнаружено различий в клинических данных пациентов и в средних значениях плазматических концентраций во время наблюдения. Междиализная прибавка веса была $2,6 \pm 1,0$ кг и $2,7 \pm 1,1$ кг при безацетатной и стандартной процедурах ОЛ-ГДФ, соответственно. Динамика ацетатемии у 11 пациентов, включенных в исследование, показана на рисунке. Преддиализный уровень ацетата плазмы не менялся во время и после безацетатной ОЛ-ГДФ, но был в 5 – 6 раз выше во время проведения стандартной ОЛ-ГДФ с ацетатом и возвращался к исходным значениям через 2 ч после процедуры.

При ОЛ-ГДФ с ацетатом массовый баланс для ацетата был четко положительным: 75 ± 29 ммоль, тогда как вычисленный для бикарбоната он составил 132 ± 100 ммоль. Таким образом, доля общей задержки оснований, образующихся при метаболизме ацетата, составляет 36% .

Динамика электролитов плазмы и газов крови представлена в табл.1. Ни во время, ни после лечения мы не обнаружили разницы в анализируемых параметрах, но уровень бикарбоната плазмы был значительно ниже в конце безацетатной ОЛ-ГДФ, по сравнению с лечением с использованием содержащего этот буфер раствора.

Таблица 1

Газы и электролиты крови при стандартной и безацетатной процедурах ОЛ-ГДФ

Время измерения	pO ₂ мм Hg		pCO ₂ мм Hg		Na ммоль/л		К ммоль/л		HCO ₃ ммоль/л	
	Ac+	Ac-	Ac+	Ac-	Ac+	Ac-	Ac+	Ac-	Ac+	Ac-
До процедуры	95,6±12,2	94,1±10,1	35,7±4,0	35,5±3,4	138,4±1,4	137,9±2,6	5,0±0,5	5,0±0,6	20,4±3,2	20,8±2,8
Середина процедуры	95,8±14,2	95,9±15,1	36,8±4,0	37,2±1,8	138,4±1,4	138,1±1,3	3,9±0,5	3,8±0,4	24,6±2,1	24,4±1,7
В конце процедуры	92,5±8,3	92,5±10	36,2±3,0	35,6±3,3	138,4±1,6	138,5±1,6	3,6±0,3	3,5±0,4	26,3±1,5	24,9±2,2

Ac+ – стандартная ОЛ-ГДФ; Ac- – безацетатная ОЛ-ГДФ; уровень HCO₃ плазмы в конце процедуры при Ac+ vs Ac- p<0,05; pO₂ и pCO₂ – парциальное давление кислорода (O₂) и углекислого газа (CO₂) в крови, соответственно.

Динамика изменения С-реактивного белка и ИЛ-6 показаны в табл. 2. Плазматические уровни ИЛ-6 сопоставимы в начале и во время лечения. В то же время отмечалась тенденция к большему их увеличению в течение 2-х часов после завершения процедуры ОЛ-ГДФ с ацетат-содержащим раствором. Различия, однако, оказались не значимы. При анализе исходные индивидуальные данных было установлено, что у шести пациентов уровни С-реактивного белка составляли <0,6 мг/дл; у троих показатели колебались в пределах 0,6-0,9 и у двоих – от 0,9 до 2 мг/дл. Существенной вариабельности этих показателей в ходе наблюдения не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние десятилетия бикарбонатный диализ заменил ацетатный, из-за хорошо известных побочных эффектов ацетата [10-14]. В диализирующем растворе, содержащем бикарбонат, pH раствора стабилизируется при добавлении 4-8 ммоль ацетата. Следует, однако, подчеркнуть, что добавление даже такого «малого» количества ацетата приводит к образованию большого диффузионного градиента между диализирующим раствором и кровью. При этом физиологический уровень в плазме для этого аниона составляет <0,1 ммоль/л.

Как и ожидалось, в данном исследовании, мы не обнаружили никакого нарастания уровня ацетата плазмы при безацетатной ОЛ-ГДФ. Напротив, мы обнаружили, что при ацетат-содержащей ОЛ-ГДФ с содержанием в диализирующем растворе 3 ммоль/л ацетата, суммарное накопление оснований у пациентов, получающих ацетат, составила 36%.

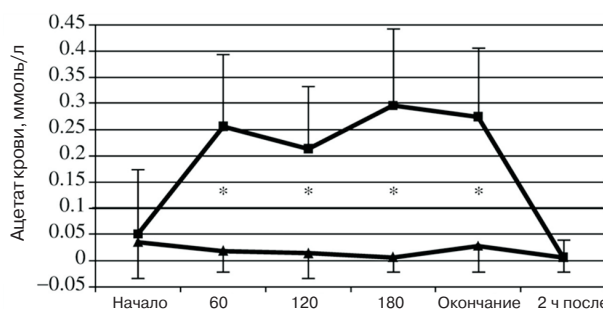
Хотя мы не проводили прямого сравнения с гемодиализом, в исследовании S. Agliata и соавт. было обнаружено значение данного параметра, равное 25% при использовании ацетат-содержащего диализирующего раствора [1]. Таким образом, сравнивая наши и их данные, мы выявили большую ацетатную нагрузку на организм при меньших концентрациях аниона в диализирующем растворе. Эта разница легко объяснима, принимая во

внимание значительное количество диализирующего раствора, применяемое нами – 40 л за процедуру.

При «высокообъемных» конвекционных методах лечения, повышенная скорость поступления ацетата в кровоток превышает возможности метаболизировать его ацетилКоА-синтетазой, константа Михаэлиса (Km) для ацетата у которой 0,7 ммоль [15]. Это объясняет 6-7 кратное нарастание ацетатемии по сравнению с базальными значениями, обнаруженные во время процедуры. Однако 2-х часовой период после лечения достаточен, чтобы метаболизировать накопленный ацетат (см. рис. 1). По окончании стандартной ОЛ-ГДФ мы обнаружили уровень ацетата плазмы в районе 0,3 ммоль/л, что практически совпадает с данными G. Fournier и соавт. (0,32 моль/л), полученными в большой популяции французских пациентов, получавших лечение ОЛ-ГДФ [5].

К сожалению, во французском исследовании баланс массы ацетата не изучался, поэтому сравнить эти показатели не представляется возможным.

При обеих изучаемых методиках концентрация бикарбоната в диализирующем растворе была идентична, 32 ммоль/л. Это означает, что оба ме-



■ --- ■ ОЛ-ГДФ в режиме преддилюции с общим объемом инфузии 40 л замещающего раствора, содержащего 32 ммоль/л бикарбоната и 3 ммоль/л ацетата.

▲ --- ▲ ОЛ-ГДФ в режиме преддилюции с общим объемом инфузии 40 л замещающего раствора, содержащего 32 ммоль/л бикарбоната, без ацетата.

Горизонтальная жирная линия – верхняя граница нормы физиологического уровня ацетата плазмы.

Вертикальные линии: SD; *P<0,01 Ac+ ГДФ vs Ac- ГДФ.

Изменение ацетата плазмы при ОЛ-ГДФ и через 2 часа после ОЛ-ГДФ.

Таблица 2

Изменения СРБ и ИЛ-6 сыворотки крови в ходе лечения и через 2 часа после процедуры

Время измерения	СРБ мг/дл		ИЛ-6 пг/мл	
	Ac+	Ac-	Ac+	Ac-
До	0,8±0,6	0,6±0,3	9,2±8,1	8,4±6,2
1ч	0,9±0,7	0,6±0,4	8,4±7,3	7,5±6,5
2ч	0,9±0,7	0,6±0,4	8,9±8,8	8,7±9,3
3ч	1,0±0,8	0,7±0,4	10,1±8,2	9,8±8,8
В конце	1,0±0,8	0,7±0,4	10,5±7,8	9,9±8,2
2 ч после	0,9±0,7	0,6±0,3	21,4±15,3	15,7±9,5

Ac+ – стандартная ОЛ-ГДФ; Ac- – безацетатная ОЛ-ГДФ.

тогда лечения не были сбалансированы в отношении общего содержания оснований, поскольку при безацетатной ОЛ-ГДФ содержится на 3 ммоль/л меньше буферов в диализирующем растворе, по сравнению со стандартной. Это, видимо, может объяснить значительное снижение концентрации бикарбоната в плазме в конце процедуры безацетатной ОЛ-ГДФ, по сравнению, с ОЛ-ГДФ с использованием ацетата (см. табл.1). Поэтому при безацетатной ОЛ-ГДФ оптимальная концентрация бикарбоната и/или HCl в растворе должна быть пересмотрена. Мы проводим исследование по этой проблеме.

В конце 1980-х годов было продемонстрировано, что высокая концентрация ацетата в диализирующем растворе при ацетатном диализе вызывает продукцию различных цитокинов активированными моноцитами [13,14]. Вероятно, то же происходит и при значительно меньших концентрациях ацетата на бикарбонатном диализе, при котором обнаружено увеличение синтеза TNF [2], уровня ИЛ-1в [4], активности NO-синтетазы [2,3] и активация полиморфноядерных нейтрофилов и моноцитов [4]. Напротив, подобных изменений не выявлено при безацетатной биофильтрации [2-4], диффузионно-конвекционном диализе, основанном на безбуферном диализате и постдилюционной инфузии бикарбоната в зависимости от потребности пациента [16].

Преддиализный уровень ИЛ-6 у наших пациентов совпадал с ожидаемым для диализной популяции [17,18]. Уровень оставался стабильным и совпадал при двух методах лечения во время процедуры, но наблюдалась тенденция к нарастанию через 2 часа после окончания лечения, особенно при ОЛ-ГДФ с ацетатом. (см. табл. 2). Хотя эта разница статистически не достоверна, она может иметь клиническое значение, так как уровень ИЛ-6 в плазме строго ассоциирован с коморбидностью у диализных пациентов и является важным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности [17,18].

Как и по литературным данным [19], почти у половины наших пациентов отмечался повышенный преддиализный уровень СРБ. Мы не нашли никаких различий в величинах СРБ у пациентов, получавших как ацетатную так и безацетатную ОЛ-ГДФ, ни во время процедуры, ни через 2 часа после её окончания. Следует, однако, отметить, что указанный период наблюдения, возможно, недостаточен для регистрации острого воспалительного ответа, для которого обычно требуется много часов, по крайней мере, не меньше четырех для выявления повышения уровня СРБ после повреждения тканей [20]. Кроме того, разный характер изменения сывороточного содержания СРБ и ИЛ-6 через 2 часа после диализа было уже описано [21] и, возможно, объясняется особенностями синтеза печеночных белков после индуцированного диализом воспалительного ответа.

В нашем исследовании мы проводили лечение в варианте парной ОЛ-ГДФ [7,8]. В связи с этим, остается открытым вопрос, можно ли распространить наши результаты на другие ОЛ-техники.

Мы признаем несколько ограничений нашего исследования, основное из которых – малая выборка. Кроме того, вопрос о возможной активации цитокинов исследовался на ограниченном временном интервале. Однако это пилотное исследование впервые убедительно демонстрирует, что задержка ацетата особенно высока при конвекционных методах лечения и, кроме того, подтверждает негативные эффекты ацетата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш предварительный клинический опыт демонстрирует возможность безацетатной ОЛ-ГДФ, но оставляет открытым вопрос о возможности меньшей активации цитокинов при таком методе лечения. Для этого необходимо проведение многоцентровых исследований на больших популяциях и в течение необходимого периода времени. Преимущества и недостатки новых технологий по сравнению с существующими методами терапии должны быть выявлены до их широкого распространения.

Заявление о конфликте интересов. F.P. принимал участие в конференциях, спонсируемых фирмой Bellco.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Agliata S, Atti M, Fortina F et al. Acetate in the dialysate in bicarbonate dialysis. *Blood Purif* 1992; 10: 88
2. Amore A, Cirina P, Mitola S et al. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1997; 9: 1431-1436

3. Noris M, Todeschini M, Casiraghi F et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 115-124
4. Todeschini M, Macconi D, Garcia Fernandez N et al. Effect of acetate-free biofiltration and bicarbonate hemodialysis on neutrophil activation. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 783-793
5. Fournier G, Potier J, Thebaud HE et al. Substitution of acetic acid for hydrochloric acid in the bicarbonate buffered dialysate. *Artif Organs* 1998; 22: 608-613
6. Lundquist F, Tygstrup N, Winkler K, Mellemegaard K, Munck-Petersen S. Ethanol metabolism and production of free acetate in the human liver. *J Clin Invest* 1962; 41: 955-961
7. Pizzarelli F, Tetta C, Cerrai T, Maggiore Q. Double-chamber on-line hemodiafiltration: a novel technique with intra-treatment monitoring of dialysate ultrafilter integrity. *Blood Purif* 2000; 18: 237-241
8. Pizzarelli F, Cerrai T, Tetta C. Paired hemodiafiltration: technical assessment and preliminary clinical results. In: Ronco C (ed.), *Contributions to Nephrology*, Vol. 138, Karger: Basel 2003; 99-105
9. Fernandez PC, Cohen RM, Feldman GM. The concept of bicarbonate distribution space: the crucial role of body buffers. *Kidney Int* 1989; 36: 747-752
10. Novello A, Kelsh RC, Esterling RE. Acetate intolerance during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1976; 5: 29-32
11. Graefe U, Milutinovich J, Follette WC, Vizzo JE, Babb AL, Scribner BH. Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. *Ann Intern Med* 1978; 88: 332-336
12. Veech R. The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int* 1988; 34: 587-597
13. Bingel M, Koch KM, Lonnemann G, Dinarello CA, Shaldon S. Enhancement of in vitro human interleukin-1 production by sodium acetate. *Lancet* 1987; 1: 14-16
14. Anderson J, Briefel G, Jones JM, Ryu JH, McGuire M, Pyo Yun Y. Effects of acetate dialysate on transforming growth factor (3., interleukin and Pi-mkroglobulin plasma levels. *Kidney Int* 1991; 40: 1110-1117
15. Campagnari F, Webster LT. Purification and properties of acetyl coenzyme A synthetase from bovine heart mitochondria. *J Biol Chem* 1963; 238: 1628-1633
16. Zucchelli P, Santoro A, Ferrari G, Spongano M. Acetate-free biofiltration: hemodiafiltration with base-free dialysate. *Blood Purif* 1990; 8: 14-22
17. Kaizu Y, Kimura M, Yonemana T et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 93-100
18. Rao M, Guo D, Perianayagam MC et al. Plasma Interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 324-333
19. Panichi V, Migliori M, De Pietro S et al. The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int* 2000; 58: S96-S103
20. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978; 61: 235-242
21. Caglar K, Peng Y, Pupim LB et al. Inflammatory signals associated with hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 62: 1408-1416

Перевод с английского Зверьков Р.В.

Поступила в редакцию 27.04.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

© С.А.Савостьяник, Р.Э.Якубцевич, В.В.Спас, О.Е.Кузнецов, А.В.Максименко, 2009
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.15]-08:541.39

*С.А. Савостьяник¹, Р.Э. Якубцевич², В.В. Спас², О.Е. Кузнецов¹,
А.В. Максименко¹*

КОРРИГИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ АУТОГЕМОМАГНИТОТЕРАПИИ ПРИ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

*S.A. Savostiyanick, R.E. Yakubtsevich, V.V. Spas, O.E. Kuznetsov,
A.V. Maksimenko*

HEMATOLOGICAL DISORDERS ARE UNDER THE CORRECTIVE INFLUENCE OF EXTRACORPORAL AUTOHEMOMAGNETIC THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE ON PERMANENT HEMODIALYSIS

¹ Гродненская областная клиническая больница, ²Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить динамику числа тромбоцитов, показателей эритропоэза и обмена железа у больных с хронической болезнью почек (ХБП) на программном гемодиализе при использовании экстракорпоральной аутогемоманитотерапии (ЭАГМТ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 104 пациента (51 - контрольной и 53 - экспериментальной групп) с ХБП V стадии. Дозы назначенных ранее препаратов железа и эритропоэтина не менялись в течение исследования и за 2 месяца до его начала. В лечение больных экспериментальной группы включался курс ЭАГМТ из 6 процедур. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** После проведенного курса ЭАГМТ у диализных больных отмечалось достоверное повышение уровней гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, альбумина, а также тромбоцитов при наличии тромбоцитопении. При этом достоверно снижалась концентрация ферритина. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Угроза осложнений гематологических нарушений при ХБП V ст. подчеркивает необходимость своевременного выявления и адекватной их коррекции. В дополнение к традиционному лечению анемии, тромбоцитопении у диализных больных может быть использована ЭАГМТ.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гемодиализ, экстракорпоральная аутогемоманитотерапия, анемия, тромбоцитопения.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the dynamics of thrombocytes, indices of the erythropoiesis and metabolism of the ferrum in patients with chronic kidney disease (CKD) at the stage of program haemodialysis, including the same indices after course of extracorporeal autohemomagnetic therapy (EAHMT). **PATIENTS AND METHODS.** The work included 104 patients (control-51, experiment-53) with ESRD. All doses of the ferrum-containing drugs and erythropoietin were not variable 2 month before and during of the research. Course of EAHMT (6 procedures) was used during of a permanent haemodialysis. **RESULTS.** Significant elevation of erythrocytes, hemoglobin, albumin and thrombocytes levels (in the presence of the thrombocytopenia), and also ferritin plasma level was decreased after the course of EAHMT. **CONCLUSION.** Risk of the complications from hematological disorders stresses the necessity of timely detection and adequate correction of them. EAHMT can be included in traditional treatment of anemia, thrombocytopenia in patients on permanent haemodialysis.

Key words: chronic kidney disease, haemodialysis, extracorporeal autohemomagnetic therapy, anaemia, thrombocytopenia.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе развития нефрологии достигнуты впечатляющие успехи в продлении жизни больных с хронической болезнью почек (ХБП) за счет широкого внедрения в клиническую практику методов почечно-заместительной терапии (ПЗТ). В прошлое ушло представление об однозначно неблагоприятном прогнозе для жизни,

неизбежном характере инвалидизации при ХБП V ст., в т.ч. за счет осложнений, связанных с диализотерапией. Пришло понимание того, что в ходе проведения программного гемодиализа (ПГД) важно не только продлить жизнь больному, но и обеспечить ее высокое качество, которое возможно лишь при минимальном риске осложнений, сопряженных с ПЗТ.

Большое значение для прогноза исхода лечения методом ПГД имеет выявление, оптимальная

Савостьяник С.А. 231701, Республика Беларусь, г. Гродно, ул. Осенняя, 58.

коррекция, а также профилактика гематологических нарушений у больных с ХБП V ст. Наиболее частыми проявлениями этих нарушений являются полифакторная анемия и расстройства гемостаза, в т.ч. связанные с дефицитом и нарушением функциональной активности тромбоцитов у длительно диализирующихся больных [1].

Анемия у больных, находящихся на ПГД, обусловлена дефицитом эритропоэтина и железа, наличием синдрома воспаления, неадекватного диализа, гиперпаратиреоза, дефицитом фолатов и т.д. [2]. Наиболее значимыми последствиями анемии являются осложнения со стороны сердца: возрастает сердечный выброс, развивается гипертрофия левого желудочка и, в последующем, его дилатация со снижением фракции выброса и развитием застойной сердечной недостаточности [3, 4, 6, 10]. Эритропоэтин (ЭПО) – главный регулятор эритропоэза и неотъемлемая составляющая в коррекции анемии диализных больных. Однако, форсированная терапия ЭПО-препаратами вызывает достаточно быстрое повышение гематокрита, что проявляется гипертензией, повышением вязкости крови, агрегации и адгезии тромбоцитов, снижением содержания протеинов С и S. Указанные изменения могут явиться причиной микротромбозов, снижением адекватности ПГД. Выявлена профилактическая эффективность при гипертензии нестероидных противовоспалительных препаратов, назначаемых совместно с ЭПО, которые блокируют накопление кальция в тромбоцитах и их агрегацию [7].

У диализных больных, с одной стороны, постоянно присутствует риск тромбоэмболических и ишемических осложнений, обусловленных дегенеративно-воспалительным процессом в сосудистой стенке из-за постоянной гемодинамической и биохимической альтерации эндотелия и активации в ответ на повреждение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, тромбоз легочных капилляров; дисфункции нативных артерио-венозных фистул, артерио-венозных трубчатых протезов, центральных венозных катетеров по причине их тромбоза. С другой стороны, задолго до внедрения диализа была замечена склонность больных с уремией к кровотечениям. Адекватный ПГД отчасти устраняет расстройства гемостаза, но экхимозы, острые кровотечения, длительные кровотечения из сосудистого доступа еще встречаются. Увеличивается риск кровоточивости при обычной гепаринизации у больных с гастроинтестинальными проблемами, недавними хирургическими вмешательствами, диабетической ретинопатией и т.п. Ассоциированная

с постоянным введением гепарина тромбоцитопения в сочетании с уремической дисфункцией тромбоцитов (тромбастения) и поражением эндотелия определяет расстройства гемостаза у пациентов, длительно получающих ПГД [1].

Являясь электромагнитной системой, кровь чутко реагирует на воздействие электромагнитных полей. Возможно, эффективной контрмерой для предупреждения и восстановления нарушенных механизмов гемостаза может стать упорядоченное, регулируемое, системное электромагнитное воздействие на организм. Влияние ЭАГМТ на тканевом уровне отчетливее всего прослеживается на примере кроветворной ткани. Ранее показан гемопоэтический эффект аутогемомангнитотерапии в отношении как эритропоэза, так и лимфопоэза [5, 8, 9]. Интерес к исследованию влияния ЭАГМТ на уровень тромбоцитов в крови диализных пациентов, как одного из показателей гемостазиограммы, а также на некоторые показатели, характеризующие анемию, побудил нас к данному анализу.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 104 пациента (из них 52 – женщины, 52 – мужчины) с терминальной ХБП, получающих ПГД (12-13,5 час./ нед.) в отделении гемодиализа с экстракорпоральными методами детоксикации УОЗ «Гродненская областная клиническая больница». С целью объективизации исследования наблюдаемые пациенты были объединены в две основные группы. Первая группа (n=38) включала больных, которые в рамках проводимой традиционным способом диализотерапии параллельно получали курс ЭАГМТ в количестве 6 процедур. Вторую (контрольную) группу (n=51) составили диализные пациенты, получавшие ЭАГМТ в виде плацебо-процедур. Распределение больных по группам проводилось согласно компьютерной программы-генератора случайных чисел. Характеристика больных, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Пациенты обеих групп находились на ПГД, в рамках которого получали трижды в неделю бикарбонатный ГД по артерио-венозному варианту (через нативную артерио-венозную фистулу) на аппаратах «Fresenius 4008B» (Германия) с использованием полисульфоновых мембран («Frebo», Беларусь-Германия). При этом скорость кровотока (260-300 мл/мин.) и диализирующего раствора (500 мл/мин.), продолжительность сеанса (240-270 мин.), тип и площадь диализирующих мембран, а также антикоагулянтная поддержка (гепарин – 5-7,5 тысяч ЕД) оставались неизменными. Дозы железосодержащих, ЭПО-, витаминных препара-

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп обследуемых больных

Показатель	Эксперимент	Контроль
Число случаев	n = 53	n = 51
Пол	Мужчин – 25, женщин – 28	Мужчин – 27, женщин – 24
Средний возраст больных	49,2 года	47,9 года
Стаж диализотерапии	58,3±5,2 месяца	55,8±5,7 месяца
Основное заболевание	Гломерулярные болезни почек – 40 Тубулоинтерстициальный нефрит – 4 Сахарный диабет – 8 ВАМП – 1	Гломерулярные болезни почек – 39 Тубулоинтерстициальный нефрит – 3 Сахарный диабет – 6 Поликистоз, ВАМП – 3

тов не изменялись в течение данной работы и, как минимум, за два месяца до начала исследования. Все пациенты лечились амбулаторно, отмечали удовлетворительное состояние и не имели декомпенсированных диализных и уремических осложнений. Адекватность ГД определялась показателем Kt/V, который составлял 1,0-1,8 у всех больных.

ЭАГМТ проводилась аппаратом «NemoSPOK» (ООО «Магномед», Беларусь-Германия) в течение 30 минут путем воздействия импульсного магнитного поля (60-200 Гц), модулированного частотой 10 Гц, при индукции 140±10 мТл на кровь во второй половине сеанса ГД. Кровь обрабатывали во время ее протекания по участку венозной магистрали, помещенной в зазор излучателя. Курс магнитотерапии составлял 6 процедур в дни планового ГД.

Число эритроцитов и тромбоцитов, концентрацию гемоглобина в крови, MCV (средний объем эритроцита), MCH (содержание гемоглобина в эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците) исследовали на анализаторе ABX «Micros» фирмы «Roche» (Франция). Уровень сывороточного железа определяли биохимическим методом на аппарате «Architect® c8000 System»

(США) реактивами фирмы «Human» (Германия). Трансферрин исследовали реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (США) на аппарате «Architect® c8000 System» (США) методом иммунотурбидиметрии. Уровень ферритина определяли методом иммуноферментного поляризационного анализа на аппарате «Abbot AxSYM® system» (США) реактивами фирмы «Abbot Laboratories» (США). Исследуемые параметры изучали в два этапа: до и после курса ЭАГМТ.

Статистическую обработку результатов осуществляли методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Statistika 6.0 Windows» (Stat Soft inc., USA). Характер распределения оценивали по тестам на нормальность Колмогорова-Смирнова, Шапиро-Уилка и Лиллиефорса. Результаты считали достоверными по t-критерию Стьюдента менее 5%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На фоне проведенной традиционным образом коррекции анемии у диализных больных (дозы ЭПО, препаратов железа не изменялись) после включения в комплексную терапию 6 процедур ЭАГМТ отмечались следующие изменения параметров, характеризующих эритропоэз, обмен же-

Таблица 2

Влияние ЭАГМТ на показатели эритропоэза, обмена железа и факторы, связанные с ними, у больных на ПГД ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Эксперимент, n= 53		Контроль, n= 51	
	До ЭАГМТ	После ЭАГМТ	Исходное значение	Через 2 недели
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,93±0,09	4,14±0,09*	4,276±0,09	4,277±0,09
Гемоглобин, г/л	123,62±3,22	129,83±2,37*	133,19±2,65	131,46±3,42
Гематокрит	0,327±0,007	0,341±0,007*	0,344±0,006	0,344±0,006
MCV, фл	82,18±0,70	83,23±0,85	81,12±0,94	81,54±1,04
MCH, пг	31,25±0,42	31,82±0,58	31,22±0,50	31,77±0,72
MCHC, г/л	382,00±3,53	379,33±4,66	389,92±1,97	378,17±2,91*
Сывороточное железо, мкмоль/л	18,59±0,77	18,61±1,14	20,65±0,98	20,56±1,73
Трансферрин, г/л	1,99±0,13	2,01±0,17	1,78±0,08	-
Ферритин, мкг/л	1019,6±261,0	525,6±226,8*	-	-
СРБ, мг/л	9,07±1,69	7,95±1,71	6,38±2,35	9,33±2,75
Альбумин, г/л	41,07±0,8	43,07±1,1*	41,08±1,0	40,7±0,7
Kt/V	1,17±0,04	1,23±0,06	1,33±0,04	1,31±0,05

* – достоверность различий в сравнении с исходным этапом исследования; $p < 0,05$.

Таблица 3

**Влияние ЭАГМТ на динамику количества тромбоцитов у больных с ХБП V ст.
в зависимости от стажа ПГД и исходного количества тромбоцитов ($\bar{x} \pm m$)**

Количество тромбоцитов	Группы больных	Стаж ПГД, месяцы	Этапы исследования	Результаты исследования
>140×10 ⁹ /л	Эксперимент, n=36	39,5±5,5	До ЭАГМТ	209,1±7,4
	Контроль, n=36	34,8±3,7	После ЭАГМТ Исходно Через 2 нед.	198,1±7,3 197,5±6,0 205,0±10,0
<140×10 ⁹ /л	Эксперимент, n=17	59,9±8,9	До ЭАГМТ	92,4±8,6
	Контроль, n=15	64,1±12,3	После ЭАГМТ Исходно Через 2 нед.	156,6±15,7* 121,0±4,6 125,3±6,9

* – достоверность различий в сравнении с исходным этапом исследования; $p < 0,05$.

леза и факторов, связанных с ними: достоверное повышение уровней эритроцитов, гемоглобина, гематокрита после курса ЭАГМТ (см. табл. 2.). На этом фоне достоверно снижалась концентрация сывороточного ферритина, а уровень альбумина возрастал. При этом наблюдалась тенденция к снижению С-реактивного белка (СРБ) и к повышению содержания трансферрина в сыворотке крови. Данные изменения могут характеризовать некоторый регресс признаков синдрома «хронического воспаления». Индекс Kt/V также имел тенденцию к повышению после магнитотерапии.

Интересными, на наш взгляд, получились результаты анализа динамики числа тромбоцитов после курса магнитной обработки крови у диализных пациентов в зависимости от стажа ПГД. Больные экспериментальной и контрольной групп были подразделены в зависимости от исходного количества тромбоцитов (см. табл. 3). При исходно нормальном содержании тромбоцитов омагничивание крови приводит к некоторому уменьшению их количества. В то же время у более длительно диализирующихся пациентов, для которых наиболее характерно состояние тромбоцитопении, достоверно повышался уровень тромбоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы все более признается, что для терминальной стадии ХБП характерно состояние «хронического воспаления» [11]. Высокий уровень С-реактивного белка, низкий уровень сывороточных альбумина, железа и трансферрина, высокий сывороточный ферритин, а также анемия, относительно резистентная к ЭПО-терапии, являются наиболее показательными признаками подобного состояния. Такое воспаление нередко ассоциируется с атеросклерозом или с сердечной недостаточностью. На сосуществование белково-энергетической недостаточности, воспаления и атеросклероза («МВА-синдром»- malnutrition, воспаление, атеросклероз) в настоящее время обращается специальное внимание [12]. Воспаление является следующей после

дефицита железа наиболее частой причиной малоэффективности ЭПО-терапии, что заставляет значительно повышать дозы дорогостоящего препарата [14]. Кроме того, лечение большими дозами внутривенного железа в таких случаях ошибочно. Перегрузка железом может быть токсичной для сердца, печени и других органов, особенно у пожилых, астенизированных, при инфекционных осложнениях и поражениях сердца. Целесообразно также прекращать внутривенное введение железа во время интеркуррентных инфекций или при лихорадке неясного генеза, чтобы не снижать противомикробную защиту [13]. Перечисленные и некоторые другие ограничения к традиционной коррекции анемии при ХБП (непереносимость препаратов железа, высокая стоимость ЭПО-терапии, склонность к тромбозам и др.) требуют более точного лабораторного диагноза анемии и заставляют искать новые, безопасные и доступные методы ее лечения. Несомненно, это будет способствовать переходу от эмпирического назначения ЭПО-препаратов к строго обоснованному, рациональному лечению, воздействующему одновременно на разные патогенетические звенья. В комбинации с другими методами экстракорпоральной детоксикации, снижающими концентрацию ингибиторов эритропоэза, улучшающими гемореологические характеристики и т.п. традиционная коррекция анемии у больных на ПГД может дать лучшие результаты.

Данную работу мы проводили с учетом ранее доказанных лечебных эффектов экстракорпоральной магнитной обработки крови. ЭАГМТ вызывает улучшение макро- и микрореологии крови за счет снижения вязкости плазмы, угнетения сладжирования эритроцитов и повышения их деформируемости. При применении ЭАГМТ в практической медицине показаны долговременные положительные изменения в плане противотромботической профилактики: переменное магнитное поле всегда вызывает уменьшение адгезивных свойств тромбоцитов, внутрисосудистого пристеночного тромбообразования, усиление фибринолитического потенциала

[15, 16, 17]. Выраженное антитромботическое действие ЭАГМТ может стать действенной мерой профилактики тромботических осложнений у пациентов группы риска, в том числе у диализных больных. Доказанное улучшение кислородтранспортной функции крови [9,18], иммуномодулирующее действие [9,19, 20] импульсного магнитного поля специальной формы и частоты при его адресном воздействии на кровь также предопределили возможность параллельного проведения двух процедур: ПГД и ЭАГМТ.

Впервые нами отмечен достоверный рост числа тромбоцитов у длительно диализирующихся пациентов с тромбоцитопенией после включения в комплексное лечение ЭАГМТ. Достоверное повышение уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита после курса магнитотерапии, возможно, связано с улучшением кислородтранспортной функции крови, что стимулирует работу внепочечного синтеза ЭПО (печень продуцирует до 10-15% общей продукции ЭПО), с потенцированием детоксикационного эффекта ПГД, устранением микротромбозов, с нивелированием синдрома «хронического воспаления», который у гемодиализных пациентов может быть связан с основным заболеванием, присоединением инфекционных осложнений и бинесовместимостью материала экстракорпорального диализного контура.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периодическое проведение курса ЭАГМТ может стать лечебной и профилактической мерой у длительно диализирующихся больных (в т.ч. с гепаринидуцированной тромбоцитопенией) в отношении снижения риска кровотечений любой локализации. С другой стороны, благодаря антиагрегантному эффекту переменного магнитного поля малой интенсивности (препятствует сладжированию эритроцитов), выраженному антитромботическому действию, а также полученной тенденции к снижению тромбоцитемии при ее нормальном или повышенном исходном уровне, ЭАГМТ может войти в перечень мероприятий профилактики развития тромботических осложнений у пациентов группы риска.

В отношении коррекции анемии ЭАГМТ не заменяет, а эффективно дополняет традиционное ее лечение при ХБП. Включение гемагнитотерапии в комплексное лечение больных на ПГД позволяет быстрее достигать целевых уровней гемоглобина, гематокрита, а также эффективно и

длительно поддерживать их при использовании меньших доз ЭПО.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Даугирдас ДТ, Блейк Д, Инг ТС. *Руководство по диализу*. Центр диализа, М., 2003: 528-546
2. Блэйк ПГ. Современные представления об анемии при почечной недостаточности. *Нефрология и диализ* 2000; 2 (4): 247-251
3. Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1317-1323
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61
5. Остапенко ВА, Плетнев СВ. Биологическое действие магнитных полей. *Эфферентная терапия* 2004; 10 (4): 21-24
6. Keith D, Nichols G, Gullion C et al. Mortality of chronic kidney disease in large HMO population. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 620
7. Кузмич ЕА, Змачинский ВА. Эритропоэтин и его клиническое применение. *Здравоохранение* 2009; 3: 33-39
8. Максименко АВ, Якубевич РЭ, Спас ВВ и др. Возможности магнитной обработки крови в коррекции эритропоза и обмена железа при хронической болезни почек на додиализном этапе. *Эфферентная терапия* 2009; 14 (1-2): 31-34
9. Спас ВВ, Якубевич РЭ. Респираторный дистресс-синдром взрослых. Мн.: Ипати, 2007: 187-228
10. Foley RN, Parfrey PS, Morgan J et al. Effect of hemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58:1325-1335
11. Perez R, Spanner E, Heidenheim A et al. C-Reactive protein (CRP) levels and their predictors in an advanced chronic renal failure population. (Abstract) *J Am Soc Nephrol* 2000; 1: A0403
12. Stenveinkel P, Heimbürger O, Lindholm B et al. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 5: 953-960
13. Fishbane S, Maesaka JK. Iron management in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 319-333
14. Gunnell J. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63-72
15. Остапенко ВА, Плетнев СВ. Биологическое действие магнитных полей. *Эфферентная терапия* 2004; 10; 4: 21-24
16. Улащик ВС. Тромбозы и физические факторы. *Здравоохранение* 2001; 5: 35-39
17. Ciejka E. The effects of low magnetic field on select parameters of blood coagulation. *Pol Merkuriusz Lek* 2005;110; 19: 148-151
18. Скорик ВИ, Жерновой АИ, Шаршина ЛМ. Эффект удлинения сроков переносимости смертельной гипоксии при экстракорпоральном воздействии магнитного поля на кровь. *Бюл эксперим биол и мед* 1993; 116; 1: 17-20
19. Болотова НВ, Гринкевич АВ, Грищенко ТП и соавт. Адаптивные возможности динамической магнитотерапии в лечении и профилактике ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. *Вестник оториноларингологии* 2007; 2: 22-27
20. Mevissen M, Haussler M, Szamel M et al. Complex effects of long term 50Hz magnetic field exposure in vivo on immune functions in female sprague-dawley rats depend on duration of exposure. *Bioelectromagnetics* 1998; 19; 4: 259-270

Поступила в редакцию 13.04.2009 г.
Принята в печать 06.05.2009 г.

© М.М.Волков, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, О.В.Галкина, А.А.Жлоба, В.Л.Эммануэль, Е.В.Шевякова, О.А.Дегтярева, 2009
УДК 616.61-036.12+616.12]:612.015.6

*М.М. Волков¹, А.В. Смирнов^{1,2}, В.А. Добронравов^{1,2}, О.В. Галкина³,
А.А. Жлоба⁴, В.Л. Эммануэль³, Е.В. Шевякова², О.А. Дегтерева²*

СТАТУС ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И ЕГО СВЯЗЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*M.M. Volkov, A.V. Smirnov, V.A. Dobronravov, O.V. Galkina, A.A. Jloba,
V.L. Emmanuel, E.V. Shevyakova, O.A. Degtyareva*

THE VITAMIN D STATUS IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE AND ITS CONNECTION WITH CARDIAC AND VESSEL PATHOLOGY

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ² Научно-исследовательский институт нефрологии, ³ Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины, ⁴ Отдел биохимии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить частоту дефицита 25(ОН) витамина D (кальцидиол – КД) и 1,25(ОН)₂ витамина D (кальцитриол – КТ) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и связь их уровней с состоянием сердечно-сосудистой системы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** У 94 пациентов 60, 1±12,6 лет с ХБП 1-4 стадий, в большинстве (91,5%) с диабетической нефропатией были однократно определены уровни КД и КТ, липидограмма, толщина комплекса интима-медии сонных артерий (КИМ), выраженность кальциноза брюшной аорты рентгенологически (КБА), выполнена эхокардиография, мониторингирование ЭКГ и АД. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Во всей группе дефицит КД (<37,5 пмоль/л) был обнаружен у 25,7% пациентов, дефицит КТ (<53 пмоль/л) – у 62,8% и недостаточность КД (<75 пмоль/л) у 78,8% пациентов. Уровень КД у пациентов, обследованных в апреле-июне, оказался значительно ниже, чем в сентябре-декабре. Уровень КТ был обратно связан с толщиной задней стенки левого желудочка (ЛЖ), уровнем АД и прямо – со скоростью клубочковой фильтрации, уровнем липопротеидов высокой плотности. Кроме того, КТ обратно коррелировал с уровнем триглицеридов и выраженностью кальциноза брюшной аорты. Уровень КД был прямо связан с диастолической функцией ЛЖ и обратно – с наличием ИБС, толщиной комплекса интима-медии сонных артерий, наличием сердечной недостаточности (СН). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Недостаточность КД встречается у пациентов с ХБП чаще, чем в общей популяции, и уровень КД зависит от сезона. Низкие значения КТ сочетаются с более выраженным КБА и клапанов сердца, высокой гипертензией, гипертрофией ЛЖ, дислипидемией. Низкие значения КД ассоциируются с более частым развитием ИБС, СН, диастолической дисфункции миокарда, кальцинозом сердечных клапанов.

Ключевые слова: 25(ОН) витамин D, 1,25(ОН)₂ витамин D, ИБС, сердечная недостаточность, кальциноз клапанов сердца, диастолическая дисфункция ЛЖ, артериальная гипертензия.

ABSTRACT

THE AIM to determine the deficit frequency of 25 (OH) vitamin D (calcidiol – CD) and 1,25 (OH)₂ vitamin D (calcitriol – CT) in patients with chronic kidney disease (CKD) and its connection with the cardiac and vessel system state. **PATENTS AND METHODS.** 94 patents of 60, 1±12,6 years of age with CKD stages 1-4, in most cases (91,5 %) suffering from diabetic nephropathy had a one time evaluation of the levels of CD and CT, lipidogram, the thickness of the intima-media of the carotid arteries (CIM), echocardiography, ECG and BP monitoring. **RESULTS.** In the whole group the deficit of CD (< 37,5 pmol/l) was noted in 25,7 % of the patients, the CT deficit (< 53 pmol/l) – in 62,8 % and insufficiency of CD (<75 pmol/l) in 78,8 % of the patients. The level of CD, in patients evaluated in April – June was much lower than in those evaluated in September – December. The level of CT was reversely connected with the thickness of the back left ventricular wall (LV), BP level and directly connected with the glomerular filtration rate and the lipid of high density level. Besides that, CT was reversely correlated with the triglyceride level and with of the calcinosis of aorta extend (CAA). The CD level was directly connected with the diastolic function of the LV and reversely with the presence of IHD, thickness of the intima-media complex of the carotid arteries, and the presence of heart failure (HF). **CONCLUSION.** The deficiency of CD can be seen in patients with CKD more often than in the total population and the level of CD is dependant on the season. The low values of CT are combined with more eminent CAA and cardiac valve, hypertension, hypertrophy of the left ventricle, dislipidemia. The low values of CD are associated with more frequent risks of ICD, HF, diastolic myocardial dysfunction, calcinosis of cardiac valves.

Key words: 25 (OH) vitamin D, 1,25 (OH)₂ vitamin D, ICD, heart failure, cardiac valve calcinosis, diastolic LV dysfunction, arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Риск сердечно-сосудистых заболеваний существенно возрастает уже при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 75 мл/мин. [1], что можно связать с нарушением неэкскреторных ренальных функций, из которых важную роль может играть дефицит витамина D (ВД). Терапия ВД при ХБП в экспериментальных и некоторых клинических исследованиях приводит к снижению активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [2], уменьшению воспаления [3], являющегося важным фактором прогрессирования атеросклероза, регрессу гипертрофии миокарда [4], уменьшает выраженность сердечной недостаточности (СН) [5], улучшает выживаемость пациентов [6,7]. Несмотря на очевидный кардиопротективный эффект ВД, клинических данных, его подтверждающих, очень мало. Поэтому целью работы являлось определение частоты дефицита 25(ОН) витамина D (кальцидиола – КД) и 1,25(ОН)₂ витамина D (кальцитриола – КТ) у пациентов с ХБП и влияние их уровней на состояние сердечно-сосудистой системы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 94 пациента с ХБП, 60,1±12,6 лет, не находящиеся на заместительной почечной терапии, 47,9% мужчин, в большинстве (91,5%) с диабетической нефропатией. 1 стадия ХБП (СКФ более 90 мл/мин) диагностирована у 9,7% пациентов, 2 (СКФ 60-89) – у 34,4%, 3 (СКФ 30-59) – у 41,9%, 4 (СКФ 15-29) – у 14,0%. ИБС обнаружена у 60,6% больных, СН – у 56,4%. Пациентам определили уровни ВД: КТ и КД иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «IDS» (Германия), КТ – с предварительной экстракцией образцов струей азота. Нормальными значениями для КД считали ≥15 пг/мл (37,5 пмоль/л) в соответствии с данными KDOQI, для КТ ≥22 пг/мл (53 пмоль/л) по рекомендации A. Levin и соавт. [8].

Помимо обычных лабораторных исследований пациентам определили липидограмму, паратгормон (ПТГ) иммуноферментным методом. Было выполнено мониторирование ЭКГ и артериального давления (АД). Уровень АД оценивали также по данным анамнеза (максимальные значения) и однократно при поступлении пациентов в стационар.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов

Показатель	Средние значения (X±SD)	Пределы колебаний
Возраст, годы	60,1±12,6	21-85
Систолическое АД, мониторирование, мм рт.ст.	132±21	99-218
Диастолическое АД, мониторирование, мм рт.ст.	74±11	49-109
Пульсовое АД, мониторирование, мм рт.ст.	58±15	35-111
Кальциноз брюшной аорты, мм	26,7±52,5	0-295
Креатинин крови, ммоль/л	0,12±0,06	0,06-0,33
СКФ, мл/мин	57,1±24,0	12,3-109,4
Паратгормон, пг/мл	82,8±61,7	14-312
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	72,5±23,6	37-156
Кальций крови, ммоль/л	2,39±0,13	2,09-2,73
Фосфор сыворотки, ммоль/л	1,16±0,26	0,55-1,87
Кальций x фосфат, ммоль ² /л ²	2,78±0,67	1,19-4,66
С-реактивный белок, мг/л	7,16±8,97	1,99-58,7
Гемоглобин, г/л	136,0±19,3	70-172
Альбумин крови, г/л	36,3±4,52	20-50,3
Кальцидиол, пмоль/л	72,7±50,2	14,6-236,5
Кальцитриол, пмоль/л	49,4±31,0	5,4-142,6

Примечание. АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Выраженность кальциноза брюшной аорты (КБА) определяли на боковой рентгенограмме позвоночника по суммарной длине кальцинатов на уровне L1-L4 по методике, описанной А.Е. Нак и соавт. [9]. По данным эхокардиографии, систолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали по показателю фракции выброса, диастолическую функцию ЛЖ – по отношению скорости раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ (Е/А). Определяли наличие и степень кальцификации створок и фиброзных колец аортального и митрального клапанов, толщину комплекса интима-медиа (КИМ) сонных артерий, как показатель выраженности атеросклероза. Клинико-лабораторная характеристика пациентов показана в таблице.

Для статистической обработки материала применяли ранговые корреляции Спирмена, t-критерий Стьюдента, χ^2 -критерий Пирсона, множественный линейный регрессионный анализ, дискриминантный анализ. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровни КД у пациентов, обследованных в период апрель-июнь, оказались значительно ниже, чем в сентябре-декабре ($p=0,002$; рис.1).

Различий в значениях КТ в эти периоды не было. Во всей группе пациентов дефицит КД (уровень менее 37,5 ммоль/л) был обнаружен у 25,7%, КТ (уровень менее 53,2 пмоль/л) – у 62,8% пациентов. Недостаточность КД (ниже оптимальных 75 пмоль/л) во всей группе пациентов была обнаружена у 78,8%.

При корреляционном анализе во всей группе пациентов ($n=94$) было обнаружено, что уровень

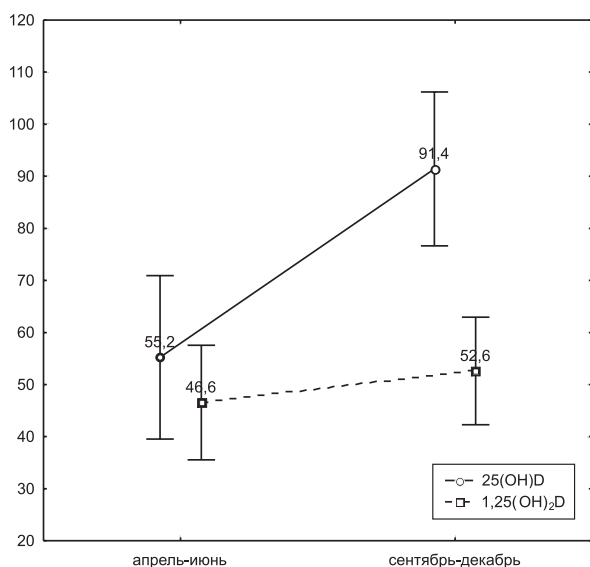


Рис. 1. Сезонные различия уровней кальцидиола ($t=3,27$; $p=0,002$) и кальцитриола ($p>0,1$) в группах пациентов. Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

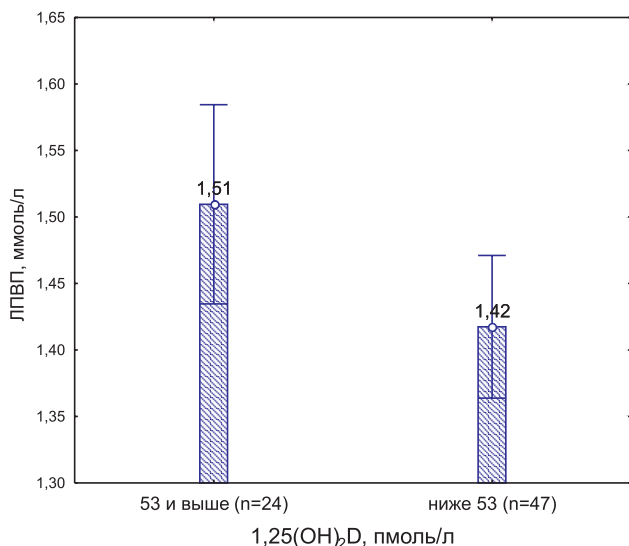


Рис. 2. Уровни ЛПВП в группах пациентов с разными значениями кальцитриола ($p=0,05$).

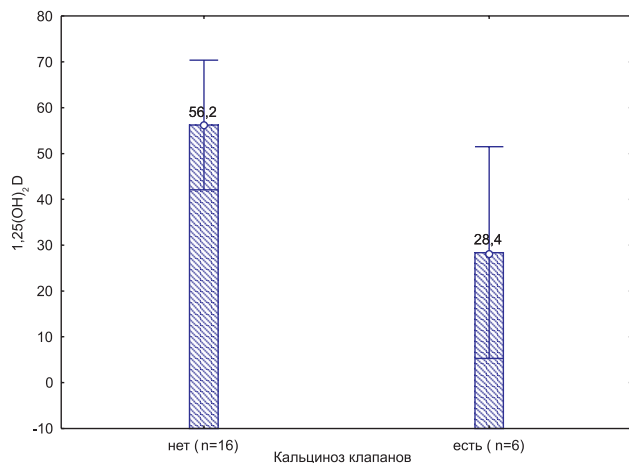


Рис. 3. Уровни кальцитриола в группах, различающихся по наличию кальциноза клапанов ($p=0,044$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

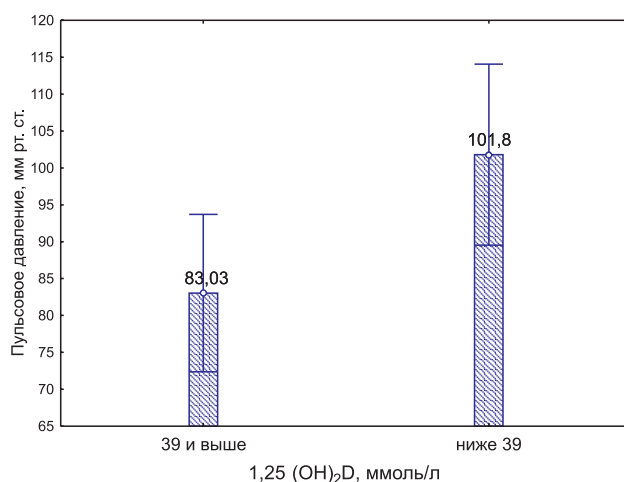


Рис. 4. Пульсовое АД в группах с разным уровнем кальцитриола, обследованных в сентябре-декабре ($p=0,024$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

КТ обратно зависел от толщины задней стенки ЛЖ ($R_s=-0,21$; $p=0,048$), уровня пульсового ($R_s=-0,25$; $p=0,015$) и систолического АД ($R_s=-0,26$; $p=0,014$) по данным анамнеза. Прямая зависимость КТ определялась с уровнями СКФ ($R_s=0,36$; $p=0,0005$), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП; $R_s=0,27$; $p=0,023$). В группе пациентов с более высоким уровнем КТ значения ЛПВП оказались выше (рис. 2).

По мере прогрессирования ХБП уровень КТ значительно снижался ($F=3,95$, $p=0,011$).

В группе пациентов, обследованных в сентябре-декабре ($n=59$), уровень КТ прямо коррелировал со СКФ ($R_s=0,33$; $p=0,011$). Обратная зависимость определялась с уровнем триглицеридов (ТГ; $R_s=-0,28$; $p=0,040$), пульсовым АД ($R_s=-0,33$; $p=0,012$), систолическим АД ($R_s=-0,32$; $p=0,014$) по данным анамнеза, выраженностью КБА ($R_s=-0,36$; $p=0,029$). У пациентов с кальцинозом сердечных клапанов (митрального, аортального или обоих) значения КТ оказались ниже, чем у пациентов без кальциноза (рис. 3).

В группе пациентов с более высокими значениями КТ пульсовое АД было ниже (рис. 4).

У пациентов, обследованных в апреле-июне ($n=35$), обнаружена позитивная корреляция между КТ и уровнями ЛПВП ($R_s=0,43$; $p=0,021$), СКФ ($R_s=0,42$; $p=0,011$), и обратная – с уровнем пульсового АД при поступлении в стационар ($R_s=-0,36$; $p=0,038$).

С уровнем КД у пациентов, обследованных в сентябре-декабре ($n=35$), была выявлена прямая корреляционная связь с показателем Е/А ($R_s=0,43$; $p=0,021$), отражающим диастолическую функцию ЛЖ. Обратная зависимость обнаружена с толщиной КИМ ($R_s=-0,58$; $p=0,001$), характеризующего тяжесть атеросклероза, частотой наджелудочко-

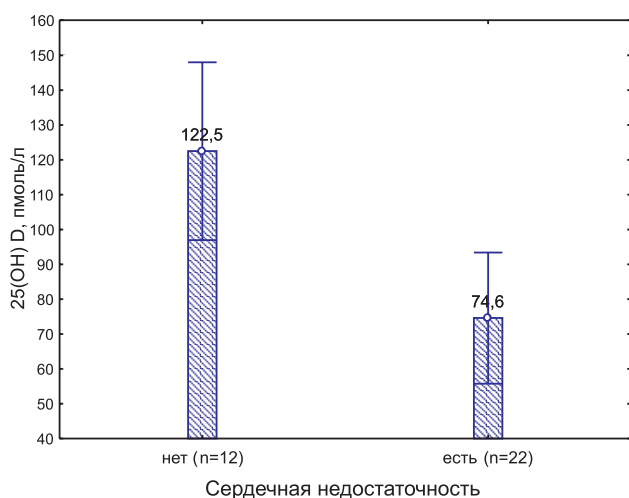


Рис. 5. Уровни кальцидиола у пациентов в зависимости от наличия СН ($p=0,0043$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

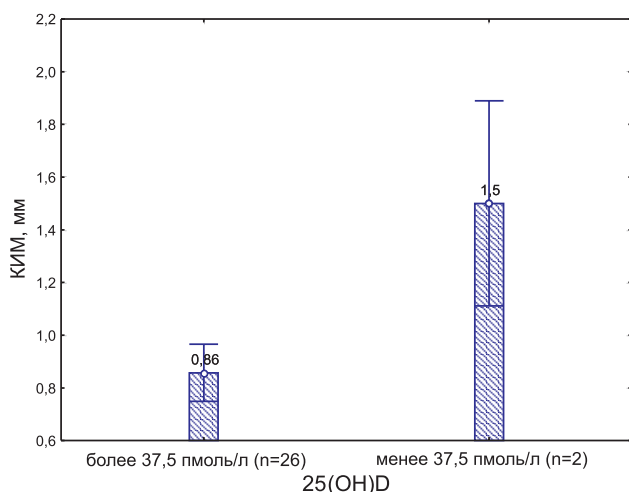


Рис. 6. Толщина КИМ в группах с разным уровнем кальцидиола сыворотки ($p=0,003$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

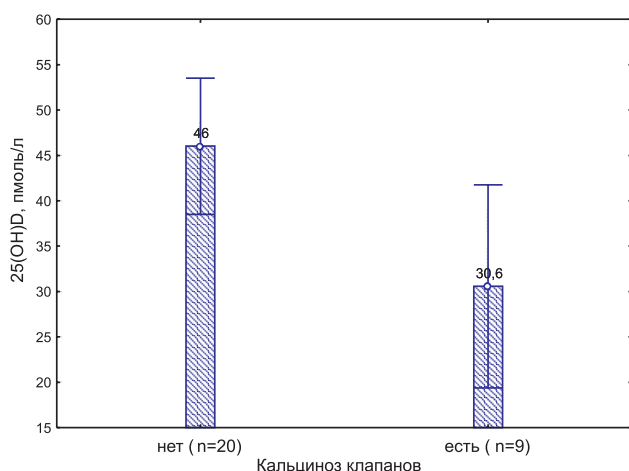


Рис. 7. Уровни кальцидиола крови в группах пациентов, различающихся по наличию кальциноза клапанов ($p=0,026$). Показаны средние значения. Вертикальные линии отражают 95% доверительный интервал.

вых экстрасистол ($R_s=-0,39$; $0,046$), с наличием СН ($R_s=-0,44$; $p=0,009$), ИБС ($R_s=-0,36$; $p=0,036$). У пациентов с наличием СН уровни КД оказались ниже, чем у больных без нее (рис. 5).

У пациентов с более низкими значениями КД определялась большая толщина КИМ, свидетельствующая о более выраженном атеросклерозе (рис. 6).

У пациентов с кальцинозом сердечных клапанов (аортальным, митральным или обоим), исследованных в апреле-июне ($n=39$), КД сыворотки оказался ниже, чем у пациентов без кальциноза (рис. 7).

По результатам многофакторных статистических методов (множественный регрессионный анализ, дискриминантный анализ) независимого влияния уровней КД и КТ на показатели, характеризующие состояние сердечно-сосудистой системы, не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаточность КД (<75 пмоль/л) в обследованной группе пациентов с ХБП достигала 78,8% и встречалась чаще, чем в общей популяции, составлявшей 34% [10]. Отмечались значительные сезонные колебания уровня КД. Уровень КТ не имел сезонных изменений и снижался по мере прогрессирования ХБП.

Клинических данных о связи между кардиоваскулярной патологией и статусом ВД очень мало. Была лишь обнаружена обратная зависимость между содержанием ВД сыворотки и выраженностью коронарной кальцификации [11] у пациентов в общей популяции. Мы также нашли, что ВД тормозит прогрессирование атеросклероза и сосудистого кальциноза в группе пациентов с ХБП. Так, уровень КД оказался ниже у пациентов с наличием ИБС, а значения КТ обратно коррелировали с тяжестью КБА. Нами также выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем КД и толщиной КИМ, отражающим тяжесть атеросклеротических изменений. Протективный эффект ВД в отношении прогрессирования атеросклероза, вероятно, обусловлен противовоспалительной активностью ВД [3], учитывая важную роль воспаления в генезе атеросклероза [12]. Мы впервые обнаружили, что значения ВД (КД и КТ) прямо коррелируют с уровнем ЛПВП и обратно – с ТГ. Механизм этой связи не вполне ясен. Принимая во внимание данные о влиянии модуляции рецепторов витамина D на экспрессию аполипопротеина A-1 в гепатоцитах и энтероцитах [13], представляется возможным, что КТ может регулировать синтез ЛПВП. Возможно также, что связь между КТ и ЛПВП обусловлена тем, что при прогрессирующей

нии ХБП снижается как уровень КТ, так и ЛПВП (вследствие повышенного катаболизма ЛПВП и инсулинрезистентности) [14]. Таким образом, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

В ряде исследований было показано, у пациентов с СН отмечались более низкие значения ВД [5]. Наши данные также подтверждают эту зависимость. Мы впервые показали, что у пациентов с диастолической дисфункцией, оцениваемой по показателю Е/А, были ниже уровни КД. Кроме того, была выявлена обратная корреляционная зависимость между частотой наджелудочковых экстрасистол и уровнем КД. Все эти данные показывают, что недостаточность ВД может негативно влиять на состояние миокарда.

В наших исследованиях впервые обнаружено, что у пациентов с кальцинозом сердечных клапанов были более низкие значения как КД, так и КТ. Эти данные позволяют полагать, что ВД обладает протективным эффектом в плане прогрессирования кальциноза, что вполне естественно, принимая во внимание тесную связь кальциноза сердечных клапанов и атеросклероза [15]. Считается, что применение препаратов ВД может ускорять кальцификацию за счет усиления абсорбции кальция и фосфора в кишечнике, приводящей к повышению их концентрации в сыворотке. В действительности это наблюдается только при использовании высоких доз ВД. Напротив, поддержание оптимальных концентраций ВД в сыворотке тормозит кальцификацию, что подтверждают данные о более низких значениях ВД крови у пациентов в общей популяции с кальцинозом клапанов [16].

В нашей работе была обнаружена обратная зависимость между значениями КТ и КД крови и уровнями пульсового и систолического артериального давления, подтвержденная исследователями [17], и она объясняется повышением активности ренина при дефиците ВД [2]. В нашем исследовании получены некоторые данные о влиянии ВД на выраженность ГЛЖ, согласующиеся с выводами авторов [4]. Следует отметить, что найденные корреляционные зависимости не были подтверждены многофакторными методами, показывающими независимое от других факторов влияния ВД на состояние сердечно-сосудистой системы, поэтому данная проблематика нуждается в дальнейшем исследовании.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточность КТ и КД часто встречалась у пациентов с ХБП, причем КД имеет значительные сезонные колебания. Низкий уровень КТ сочетается с более выраженным кальцинозом брюш-

ной аорты и клапанов сердца, высокой гипертензией, гипертрофией ЛЖ, дислипидемией. Низкие значения КД ассоциируются с более частым развитием ИБС, СН, диастолической дисфункции миокарда, а также кальцинозом сердечных клапанов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Vanholder R, Massy Z, Argiles A et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(6):1048-1056
2. 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
3. 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
4. Park CW, Oh YS, Shin YS et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 1999; 33(1): 73-81
5. Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G et al. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):105-112
6. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(1):179-184
7. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008; 73(12):1355-1363
8. 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;71:31-38
9. Hak AE, Pols HAP, van Hemert AM et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1926-1931
10. Zadshir A, Tareen N, Pan D et al. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis* 2005; 5(4 Suppl 5): S5-9-101
11. Watson KE, Abrolat ML, Malone LL et al. Active serum vitamin D levels are inversely correlated with coronary calcification. *Circulation* 1997; 96(6):1755-1760
12. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3):499-511
13. Wehmeier KR, Mazza A, Hachem S et al. Differential regulation of apolipoprotein A-I gene expression by vitamin D receptor modulators. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1780(2): 264-273
14. Kaysen GA. Hyperlipidemia in chronic kidney disease. *Int J Artif Organs* 2007; 30(11): 987-992
15. Волков ММ, Дегтерева ОА, Смирнов АВ и др. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2007;11(4): 47-54
16. Linhartova K, Veselka J, Sterbakova G et al. Parathyroid Hormone and Vitamin D Levels are Independently Associated With Calcific Aortic Stenosis. *Circ J* 2008; 72(2):245-250
17. Kristal-Bohen E, Froom P, Harari G et al. Association of calcitriol and blood pressure in normotensive men. *Hypertension* 1997; 30:1289-1294

Поступила в редакцию 23.04.2009 г.
Принята в печать 06.05.2009 г.

© В.Н.Запорожан, С.И.Доломатов, В.А.Жуков, И.Д.Атмажов, 2009
УДК 612.313.1/.8+616.316-008.8

В.Н. Запорожан¹, С.И. Доломатов¹, В.А. Жуков¹, И.Д. Атмажов²

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АНАЛИЗА ВЕЛИЧИНЫ ОСМОЛЯЛЬНОСТИ СЛЮНЫ ЧЕЛОВЕКА В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

V.P. Zaporzhan, S.I. Dolomator, V.A. Zhukov, I.D. Atmazhov

THE PRACTICAL SIGNIFICANCE OF DETERMINATION OF THE OSMOLALITY OF THE SALIVA IN HEALTHY AND ILL PATIENTS

¹Научно-исследовательский институт молекулярно-генетической и клинической медицины, ²кафедра черепно-лицевой хирургии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ исследование динамики показателей осмоляльности слюны женщин с патологическим течением беременности и при парадонтите на фоне беременности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 4 группы женщин: контрольная группа небеременных женщин репродуктивного возраста, беременные с физиологически протекающей беременностью (24-28 недель) без признаков заболеваний пародонта (10 человек), беременные с генерализованным пародонтитом I-II степени в период ремиссии (10 человек), женщины с патологическим течением беременности без признаков воспаления пародонта (10 человек). В каждой из групп собирали по 2 пробы слюны, первый сбор слюны проводили утром, натощак. Затем назначали полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия и через 30 мин. – вторую порцию слюны. В образцах слюны определяли величину осмоляльности, концентрацию нитритов, общего кальция и неорганических фосфатов, а также содержание молекул средней массы ($\lambda=254\text{nm}$ и 280nm). Методом иммуноферментного анализа в образцах слюны контрольных групп небеременных и беременных, а также женщин с признаками патологического течения беременности определяли содержание эстриола, тестостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что слюна является гипоосмотической жидкостью, а полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия, в группе практически здоровых небеременных женщин, приводит к снижению осмоляльности слюны. Показано, что физиологическое течение беременности сопровождается снижением содержания в слюне осмотически активных веществ, нитритов и общего кальция, а полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия не вызывает уменьшения концентрации осмотически активных веществ в слюне. При патологическом течении беременности не происходит характерного для физиологически протекающей беременности понижения величины содержания в слюне осмотически активных веществ и нитритов. В слюне беременных с парадонтитом регистрируется максимально высокое содержание нитритов и молекул средней массы, а также устойчивое повышение осмоляльности слюны в сравнении со здоровыми беременными. Установлено, что течение парадонтита на фоне беременности характеризуется более высоким уровнем в слюне ДГЭА-сульфата и снижением эстриола, в сравнении с контрольной группой беременных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование осмотического состава слюны может дать ценную информацию о состоянии полости рта при физиологическом и патологическом течении беременности.

Ключевые слова: человек, беременность, парадонтит, слюна.

ABSTRACT

THE AIM is the study of the data dynamics of osmolality of saliva of women with pathologic pregnancy and with parodontitis during pregnancy. **PATIENTS AND METHODS.** 4 groups of women were investigated: the control group of non pregnant women of the reproductive age, pregnant women with physiologic pregnancy (24-28 weeks) without the signs of parodontitis (10 people, pregnant women with generalized parodontitis I-II stages in the time of remission (10 people), women with pathologic pregnancy without the signs of inflammatory parodont (10 patients). From each group 2 saliva tests were collected, the first test was taken in the morning on the empty stomach. Then mouth wash was prescribed with the 0,9 % saline solution and after 30 minutes the second test was taken. In the saliva tests the value of osmolality, nitrite concentration, total calcium and nonorganic phosphates, and also the concentration of medium mass molecules were determined ($\lambda = 254 \text{ nm}$ and 280 nm). By means of immunoferment analysis the amount of estradiol, testosterone, and dehydroepiandrosteron-sulfate in saliva tests of the control group of nonpregnant and pregnant women, and also in women with the sings of pathologic pregnancy were evaluated. **RESULTS.** Was determined that saliva is hyperosmic fluid, and mouth wash with 0,9% saline solution in the group of health nonpregnant women leads to the decrease in osmolality of saliva. Also was noted that physiologic flow of pregnancy leads to the decrease in saliva of somatically active substances, nitrates and total calcium, and the mouth rinse with the 0,9% saline solution does not lead to the decrease in the concentration of osmotically active substances in saliva. In pathologic pregnancy flow the characteristic for the physiological pregnancy decrease of the value of the concentration of osmotically active substances and nitrates does not take place. In the saliva of pregnant women with parodontitis the concentration of nitrates and medium weight molecules are at their highest, and also a stable increase of osmolality of saliva in comparison with health women take place. It was noted that the parodontitis flow

during the pregnancy is characterized by a higher level in saliva of DHEA-sulfate and the decrease of estradiol, in comparison with control group of pregnant women. **CONCLUSION.** The investigation of osmotic consistence of saliva can give a valuable information about the state of the mouth cavity state during physiologic and pathologic pregnancy flow.

Key words: human, pregnancy, paradontitis, saliva.

ВВЕДЕНИЕ

Диапазон колебаний значений концентрации в слюне человека основных осмолитов водной среды организма – ионов натрия, калия и хлора достаточно узок, что позволяет говорить о физиологических константах содержания в слюне данных веществ [1,2]. Подчеркивается актуальность исследования параметров осмотического гомеостаза в изучении адаптации женского организма к физиологическому течению беременности [3]. Вместе с тем, в литературе обсуждается вопрос о роли системных и регионарных механизмов, обеспечивающих постоянство уровней осмоляльности слюны [4,5], включая центральные нейро-эндокринные звенья управления водно-солевого баланса организма [6]. Руководствуясь такими рассуждениями, нами были проведены исследования динамики осмоляльности слюны при беременности. Кроме того, были изучены особенности биохимического состава слюны беременных с парадонтизом, поскольку актуальность исследования патогенеза и течения парадонтита [7], наряду с разработкой новых способов его ранней диагностики [8] обусловлена, во-первых, широкой распространенностью данного заболевания [9], во-вторых, данными о том, что хронический парадонтит повышает степень риска для здоровья и жизни в группах пациентов с некоторыми системными заболеваниями [10,11], нарушает физиологическое течение беременности [12]. Внедрение методов раннего выявления заболевания на основе биохимического анализа слюны способствует минимизации таких рисков [8]. Перспективность развития лабораторного анализа слюны обусловлена совершенствованием неинвазивных методов контроля в практической медицине, включая эндокринологию [13], фармакологию [14] и токсикологию [15]. У человека в норме уровни некоторых органических [16] и минеральных [17] компонентов слюны являются достаточно постоянными величинами, что существенно повышает их диагностическую ценность [18]. Поэтому выявление закономерных качественных и количественных изменений биохимического состава слюны человека в норме и при патологии имеет важное практическое значение [19]. Согласно результатам клинических наблюдений, неинвазивные методы контроля течения беременности, основанные на лабораторном анализе слюны, заслуживают более широкого внедрения в

акушерскую практику [20]. Целью работы было исследование динамики показателей осмоляльности слюны женщин с патологическим течением беременности и при парадонтите на фоне беременности.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе представлены результаты исследований 4-х групп женщин, включая здоровых небеременных женщин репродуктивного возраста (20-35 лет, 18 человек), а также беременных с физиологически протекающей беременностью (24-28 недель) без признаков заболеваний парадонта (10 человек) и с генерализованным парадонтитом I-II степени в период ремиссии (10 человек). Кроме того, были обследованы женщины с патологическим течением беременности без признаков воспаления парадонта (10 человек). Нарушения физиологического течения беременности выявляли по результатам измерения кровяного давления, уровня хорионического гонадотропина в плазме крови и данным ультразвукового обследования. В каждой из обследованных групп пациентов и практически здоровых испытуемых был проведен сбор образцов слюны. В течение 24 ч, предшествующих процедуре сбора слюны, пациентам был рекомендован рацион питания, снижающий нитритную нагрузку организма и предупреждающий поступление в организм избыточного количества солей и животных протеинов. У каждого испытуемого собирали по два образца слюны: сбор первой порции слюны проводили натошак в 9.00 в состоянии покоя в положении сидя. Затем обследуемые трижды полоскали полость рта 0,9% раствором хлорида натрия и через 30 минут после полоскания полости рта собирали 2-ю порцию слюны. Солевой раствор приготавливался на дистиллированной воде с использованием химически чистого хлорида натрия, величина осмоляльности солевого раствора составляла 270 мосмоль/кг H₂O.

В собранных образцах слюны, после центрифугирования в течение 15 мин. при 3000 об/мин, анализировали содержание осмотически активных веществ (ОАВ), неорганических фосфатов, содержание общего кальция, нитритов и молекул средней массы. Кроме того, с помощью метода иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем для *in vitro* диагностики в пробах слюны определяли содержание следующих гормо-

Таблица 1

Биохимические показатели проб слюны, собранных утром натощак в группе женщин с патологическим течением беременности, беременных с пародонтитом и здоровых беременных $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Небеременные женщины, n=10	Здоровые беременные, n=10	Патологическое течение беременности	Беременные, больные пародонтитом, n=10
Осмоляльность, мосмоль\кг H ₂ O	98±4	60±2 p ₁ <0,05	99±7 p ₂ <0,01	83±5 p ₂ <0,01
Концентрация нитритов, мкмоль\л	6,4±0,8	1,7±0,2 p ₁ <0,05	6,4±0,4 p ₂ <0,01	162,2±15,7 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Концентрация фосфатов, ммоль\л	5,3±0,6	6,7±0,6	5,3±0,4	8,1±0,7 p ₁ <0,05
Концентрация кальция, ммоль\л	0,98±0,08	0,64±0,07	1,11±0,08 p ₂ <0,01	1,07±0,09 p ₂ <0,01
Молекулы средней массы, λ=254 нм	112±10	125±12	103±9	336±31 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Молекулы средней массы, λ=280 нм	125±11	137±13	128±10	193±18 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Объём слюны, мл/30 мин.	2,35±0,20	3,15±0,28 p ₁ <0,05	2,47±0,34	3,96±0,35 p ₁ <0,01

p₁ – показатель достоверности отличий в сравнении с группой небеременных женщин; p₂ – показатель достоверности отличий в сравнении с группой здоровых беременных; n – количество наблюдений.

нов: эстриола и тестостерона (диагностические наборы производства фирмы Human, Германия), дегидроэпиандростерон-сульфата (диагностический набор производства фирмы DRG, США). В ходе биохимического анализа слюны в каждом из полученных образцов определяли величину осмоляльности криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Концентрацию нитритов после депротеинизации образцов раствором сернокислого цинка определяли фотометрическим методом с использованием реактива Грисса на спектрофотометре СФ-46 (Россия) [21] в предложенной модификации [22]. Концентрацию общего кальция без предварительной пробоподготовки определяли фотометрически с использованием водного раствора Арсеназо-III (фирмы Simko Ltd, Украина) на СФ-46. Содержание неорганических фосфатов определяли после депротеинизации раствором трихлоруксусной кислоты фотометрическим методом на СФ-46 в реакции с молибдатом аммония [23]. Уровень молекул средней массы после предварительной депротеинизации раствором трихлоруксусной кислоты определяли (λ=254 нм и 280 нм) на СФ-46 в соответствии с описанной в литературе методикой [24].

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сопоставление результатов биохимического анализа проб слюны, собранных до полоскания полости рта солевым раствором в группах практи-

чески здоровых небеременных и беременных (табл. 1), свидетельствует о том, что физиологическое течение беременности приводит к отчетливому понижению величины осмоляльности слюны более, чем на 30%, почти 4-кратному уменьшению концентрации нитритов в слюне и понижению содержания общего кальция в слюне в 1,7 раза. При этом, уровень неорганических фосфатов в образцах слюны беременных женщин повышается на 26%, а скорость выделения слюны – в 1,3 раза. В ходе дальнейших наблюдений установлено, что при патологическом течении беременности значения исследуемых показателей: величина осмоляльности слюны, содержание в слюне нитритов, фосфатов, кальция и молекул средней массы, темпы образования слюны сохраняются на уровне, характерном для группы здоровых небеременных. Биохимические исследования проб слюны беременных с хроническим пародонтитом позволили установить следующие закономерности: более высокие, в сравнении с контрольной группой беременных, показатели концентрации кальция, фосфатов и осмоляльности слюны. В то же время, величина концентрации нитрит-анионов в слюне женщин данной группы более чем на порядок превышает аналогичный параметр всех прочих обследованных групп на фоне отчетливого увеличения содержания в слюне молекул средней массы.

Дальнейшие исследования проб слюны проводились после полоскания полости рта женщин всех указанных групп раствором хлорида натрия (табл. 2). В данной серии наблюдений наиболее низкие показатели осмоляльности слюны были выявлены

Таблица 2

Биохимические показатели проб слюны, собранных после полоскания полости рта солевым раствором в группе женщин с патологическим течением беременности, беременных с пародонтитом и здоровых беременных $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Небеременные женщины, n=10	Здоровые беременные, n=10	Патологическое течение беременности, n=10	Беременные, больные пародонтитом, n=10
Осмоляльность, мосмоль/кг H ₂ O	71±3	65±2	87±9 p ₂ <0,05	100±9 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Концентрация нитритов, мкмоль/л	42,1±3,9	26,2±2,8 p ₁ <0,01	38,4±2,9 p ₂ <0,01	127,6±11,9 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Концентрация фосфатов, ммоль/л	4,7±0,4	4,2±0,3	4,8±0,3	6,1±0,5 p ₁ <0,05; p ₂ <0,01
Концентрация кальция, ммоль/л	0,89±0,08	0,21±0,02 p ₁ <0,01	0,36±0,03 p ₂ <0,01	0,89±0,08 p ₂ <0,01
Молекулы средней массы, λ=254 нм	123±11	134±14	141±9	222±19 p ₁ <0,01; p ₂ <0,01
Молекулы средней массы, λ=280 нм	134±13	156±17	162±18	156±14
Объём слюны, мл/30 мин.	2,12±0,18	3,02±0,27 p ₁ <0,01	2,28±0,19 p ₂ <0,01	3,82±0,33 p ₁ <0,01; p ₂ <0,05

p₁ – показатель достоверности отличий в сравнении с группой небеременных женщин; p₂ – показатель достоверности отличий в сравнении с группой здоровых беременных женщин; n – количество наблюдений.

в контрольных группах беременных и небеременных, в то время как максимально высокие уровни осмоляльности слюны регистрировались у беременных с пародонтитом. Кроме того, течение пародонтита у беременных характеризуется наиболее высокими, в сравнении с другими обследованными, содержанием в слюне нитритов, кальция, фосфатов и молекул средней массы, регистрируемых в спектральном диапазоне λ=254 нм. Привлекает внимание и тот факт, что в группе беременных с пародонтитом сохраняются наиболее высокие значения скорости образования слюны.

По нашему мнению, необходимо прокомментировать динамику изменений величин исследуемых показателей. Действительно, полученные результаты свидетельствуют о том, что процедура полоскания полости рта раствором хлорида натрия вызывает отчетливые закономерные изменения химического состава слюны в исследуемых группах пациентов. В частности, установлено, что в контрольной группе небеременных под влиянием солевого раствора происходит понижение уровня осмоляльности слюны (с 98±4 до 71±3 мосмоль/кг H₂O, p<0,01) и резкое увеличение показателя концентрации нитритов в слюне (с 6,4±0,8 до 42,1±3,9 мкмоль/л, p<0,01) на фоне незначительных изменений уровней неорганических фосфатов, кальция и молекул средней массы в слюне женщин. При этом, полученные результаты не дают убедительных подтверждений влияния солевого раствора на темпы саливации.

Привлекает внимание тот факт, что полоскание раствором хлорида натрия полости рта бере-

менными контрольной группы не вызывает статистически значимых сдвигов значений осмоляльности слюны (60±2 до и 65±2 мосмоль/кг H₂O после процедуры полоскания полости рта). В контрольной группе беременных раствор хлорида натрия индуцирует значительный прирост содержания в слюне нитрит-анионов (с 1,7±0,2 до 26,2±2,8 мкмоль/л, p<0,01) и статистически значимое понижение уровня в слюне неорганических фосфатов (с 6,7±0,6 до 4,2±0,3 ммоль/л, p<0,05) и общего кальция (с 0,64±0,07 до 0,21±0,02 ммоль/л, p<0,01), не оказывая существенного воздействия на скорость образования слюны.

Заметим, что тенденция к снижению, под воздействием солевого раствора, величины осмоляльности слюны, установленная в результате биохимического анализа проб слюны женщин с признаками патологического течения беременности, не носит статистически значимого характера. Вместе с тем показано, что раствор хлорида натрия способствует увеличению концентрации в слюне нитрит-анионов (с 6,4±0,4 до 38,4±2,9 мкмоль/л, p<0,01) и умеренному росту содержания молекул средней массы, определяемых в оптическом диапазоне λ=254 нм (со 103±9 до 141±9 ед. экстинции, p<0,05), а также уменьшению уровня общего кальция (с 1,11±0,08 до 0,36±0,03 ммоль/л, p<0,01).

По нашему мнению, наиболее значимыми отличительными особенностями биохимического состава слюны беременных с хроническим пародонтитом есть стабильно высокие показатели концентрации нитрит-анионов, неорганических фосфатов и молекул средней массы в пробах слюны. Как

Содержание гормонов в слюне женщин с патологическим течением беременности, беременных с парадонтистом и здоровых беременных до полоскания полости рта солевым раствором $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Небеременные женщины, n=10	Здоровые беременные, n=10	Беременные, больные пародонтистом, n=10
Эстриол, нг\мл	0,183±0,016	3,766±0,321 $p_1 < 0,01$	2,948±0,252 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
Тестостерон, нмоль\л	0,140±0,013	0,240±0,022 $p_1 < 0,01$	0,298±0,018 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$
ДГЭА, мкг\мл	0,024±0,002	0,042±0,003 $p_1 < 0,01$	0,056±0,005 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,05$

p_1 – показатель достоверности отличий в сравнении с группой небеременных женщин; p_2 – показатель достоверности отличий в сравнении с группой здоровых беременных; n – количество наблюдений.

Содержание гормонов в пробах слюны, собранных после полоскания полости рта солевым раствором в группе женщин с патологическим течением беременности, беременных с парадонтистом и здоровых беременных $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Небеременные женщины, n=10	Здоровые беременные, n=10	Беременные с парадонтистом, n=10
Эстриол, нг\мл	0,116±0,009	4,167±0,362 $p_1 < 0,01$	2,936±0,261 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$
Тестостерон, нмоль\л	0,165±0,015	0,280±0,026 $p_1 < 0,01$	0,215±0,027 $p_1 < 0,05; p_2 < 0,05$
ДГЭА, мкг\мл	0,015±0,001	0,044±0,004 $p_1 < 0,01$	0,090±0,008 $p_1 < 0,01; p_2 < 0,01$

p_1 – показатель достоверности отличий в сравнении с группой небеременных женщин; p_2 – показатель достоверности отличий в сравнении с группой здоровых беременных; n – количество наблюдений.

и у беременных с нарушениями физиологического течения беременности, течение парадонтиста на фоне беременности способствует сохранению стабильно высоких величин осмоляльности слюны. Тем не менее, показано, что под влиянием солевого раствора наблюдается статистически значимое понижение содержания в слюне молекул средней массы, регистрируемых на длине волны $\lambda=254$ нм (с 336 ± 31 до 222 ± 19 ед. экстинции, $p < 0,01$) и тенденция к снижению уровня нитритов.

Результаты анализа содержания гормонов в слюне до полоскания 0,9% раствором NaCl представлены в табл. 3. Установлено, что при беременности в слюне возрастает концентрация эстриола, однако у беременных, больных парадонтистом, количество данного гормона в слюне достоверно снижается. Наиболее высокое содержание тестостерона в пробах слюны, наблюдается у здоровых беременных, значительно превышающее показатель небеременных женщин. У беременных с парадонтистом концентрация тестостерона в слюне

Таблица 3 снижается, оставаясь при этом достоверно выше его уровня в слюне небеременных женщин. Динамика ДГЭА у испытуемых следующая – наименьшее его количество отмечается у небеременных женщин, при беременности его концентрация в слюне возрастает, а у беременных с парадонтистом содержание ДГЭА в слюне достигает наибольшего значения.

После полоскания полости рта 0,9% солевым раствором, (табл. 4), динамика содержания гормонов в слюне у испытуемых всех исследуемых групп сохраняет тенденции, описанные выше. Концентрация эстриола в слюне здоровых беременных в несколько раз выше, чем у небеременных женщин, однако при парадонтите уровень гормона достоверно снижается, оставаясь при этом более высоким, чем у небеременных женщин. Наибольшая концентрация тестостерона отмечается в слюне здоровых беременных, при парадонтите происходит её достоверное понижение, однако наименьшее содержание тестостерона находим в слюне небеременных женщин. Также в группе небеременных отмечается самый низкий уровень ДГЭА, при беременности его содержание возрастает почти в три раза, а при заболевании парадонтистом происходит дальнейший рост.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ осмоляльности первой пробы слюны, собираемой утром натощак, позволяет утверждать, что величина осмоляльности слюны человека, во-первых, существенно ниже аналогичного показателя внеклеточной жидкости организма. Во-вторых, установлено, что содержание осмотически активных веществ (ОАВ) в слюне варьирует в достаточно узких пределах. Стабильность уровня ОАВ в ротовой жидкости человека, по нашему мнению, свидетельствует о том, что величина осмоляльности слюны человека является достаточно жестко регулируемой физиологической константой. Сообщается, что изучение физиологических и патофизиологических механизмов трансэпителиального переноса жидкости и минеральных осмолитов паренхимой слюнных желез является одним из центральных направлений в

исследованиях патогенеза заболеваний органов полости рта и представляет научно-практическую ценность [4,25]. Высказывается точка зрения о том, что интенсивность трансэпителиального транспорта минеральных осмолитов и воды играет важную роль в поддержании стабильности основных физико-химических параметров ротовой жидкости [26]. При этом, с одной стороны, установлено, что обсуждаемые механизмы тесно взаимосвязаны с системными параметрами осмотического гомеостаза [5]. С другой стороны, находит экспериментальное подтверждение мнение о наличии автономных систем контроля над транспортом воды и ОАВ в полости рта, способствующих поддержанию стабильного трансэпителиального осмотического градиента [2,25]. В связи с приведенными фактами уместно отметить, что наличие регионарных механизмов поддержания трансэпителиальных осмотических градиентов ставит паренхиму слюнных желез и эпителий, выстилающий полость рта, в один ряд с популяциями клеток, обладающих резистентностью к высоким осмотическим градиентам, включая паренхиму внутренней медуллы почки и альвеолярного эпителия [27]. Принимая к сведению изложенные факты, отметим, что у здоровых беременных уровень осмоляльности исходных проб слюны существенно ниже, чем в других группах и его значения существенно не изменяются под влиянием солевого раствора. Напомним, что на первом этапе формирования слюны, секрет, образующийся в ацинусах слюнных желез, по своему минеральному составу близок к плазме крови. При этом, интенсивный перенос в полость ацинусов одновалентных ионов способствует локальному росту осмоляльности секрета [1,28], определяя направление тока жидкости. В дальнейшем, при участии ионотранспортных систем эпителия, выстилающего протоки слюнных желез, происходит обратное всасывание ионов натрия и хлора, что, в конечном счете, приводит к образованию гипотоничной слюны [1,29,30]. Имеются данные о том, что значения осмоляльности слюны у человека тесно связаны со степенью гидратации организма [5]. Следовательно, принимая во внимание прирост (до 70%) объема внеклеточной жидкости при беременности на фоне отчетливого понижения осмоляльности плазмы крови [31], вполне логично предположить, что устойчивое уменьшение осмоляльности слюны при беременности отражает состояние системных параметров водного баланса организма. При этом, отсутствие достоверных изменений обсуждаемого показателя в группе здоровых беременных после полоскания полости рта, скорее всего, обусловлено извест-

ным пределом барьерных свойств эпителия, выстилающего протоки слюнных желез, и слизистых оболочек полости рта. Справедливость таких суждений подтверждается динамикой величины осмоляльности слюны в группах женщин с признаками нарушения физиологического течения беременности и беременных с пародонтитом. Стабильно повышенные значения осмоляльности проб слюны, собранных в указанных группах, в сравнении с контрольной группой беременных, во-первых, подтверждают тезис о том, что патологическое течение беременности сочетается с нарушениями системных механизмов контроля водно-солевого обмена [3], направленных на адаптацию материнского организма к нормальному течению беременности. Во-вторых, возможно, течение пародонтита во время беременности, препятствует закономерному понижению осмоляльности слюны, затрагивая, по-видимому, процессы транспорта жидкости и минеральных осмолитов в ротовую полость человека и ослабляет барьерные свойства эпителия, выстилающего полость рта.

Дополняя рассуждения по поводу динамики понижения осмоляльности слюны при физиологическом течении беременности, уместно заметить, что параллельно с ростом объема внеклеточной жидкости организма в материнском организме происходит ретенция минеральных веществ, необходимых для нормального развития плода. С позиции таких рассуждений вполне логично предположить, что уменьшение концентрации кальция в слюне беременных также в значительной мере обусловлено особенностями состояния системных механизмов минерального обмена при беременности [17,32].

Комментируя динамику показателей концентрации нитритов в слюне испытуемых, заметим, что уровень нитрит-анионов в ротовой жидкости, в основном, определяется темпами синтеза молекулы оксида азота, впоследствии окисляющейся до нитритов [33]. Нитриты слюны выполняют важную функцию в обменных процессах в тканях полости рта, поэтому протекающие в полости рта процессы окисления нитритов до физиологически неактивной формы нитратов, так же, как и восстановление нитритов до молекулы оксида азота, контролируются достаточно жестко [34]. По мнению некоторых авторов, процессы ресинтеза NO из нитритов, наряду с аргинин-зависимым путем образования оксида азота, необходимо рассматривать как единый биохимический цикл молекулы оксида азота в организме [35]. По данным литературы, в полости рта человека основным источником синтеза NO, вероятнее всего, являются эндогенные

нитриты [36,37]. При этом допустимые уровни экзогенных нитритов, поступающих в организм с пищей и водой, скорее всего не оказывают существенного влияния на содержание нитритов во внеклеточной жидкости организма и слюне благодаря высоким темпам ренального клиренса данных соединений [36,38]. Анализируя опубликованные данные об участии цикла оксида азота в процессах образования слюны, отметим, что специфическая блокада NO-синтазного звена цикла оксида азота на уровне нервных центров, регулирующих механизмы образования слюны [6] и в слюнных железах [39] способствует увеличению скорости саливации. Следовательно, суммируя вышеизложенные факты, можно выдвинуть предположение о том, что резкий прирост концентрации нитритов в слюне после полоскания ротовой полости солевым раствором свидетельствует о стимуляции локальной продукции NO, предотвращающей избыточную функциональную активность транспортных систем паренхимы слюнных желез, управляющих трансэпителиальным переносом жидкости и ОАВ в полость рта.

Заметим также, что в литературе имеются сведения о том, что содержащиеся в слюне нитриты могут подавлять рост патогенной микрофлоры полости рта и дистально расположенных отделов пищеварительной системы, выполняя тем самым защитную функцию [40,41]. Кроме того, резкий прирост концентрации нитритов в слюне рассматривается некоторыми авторами как маркер интенсивности воспалительных процессов [38]. Высказывается мнение, что вызванная воспалительным процессом стимуляция продукции в полости рта нитритов, помимо усиления антимикробных свойств слюны, может сопровождаться повреждением протеинов слюны [34]. Поскольку, во-первых, тиоловые группировки белков слюны являются наиболее уязвимой мишенью для неблагоприятного воздействия нитритов [34,36]. Во-вторых, высокие концентрации нитритов в слюне, угнетая активность пероксидазы слюны, снижают темпы инактивации H_2O_2 , усиливая деструкцию протеинов перекисью водорода [34]. Действительно, анализ образцов слюны больных с хроническим пародонтитом, с одной стороны, указывает на интенсификацию деструкции белков слюны на фоне активно протекающего воспалительного процесса, а с другой стороны, на положительную корреляцию между значениями активности антиоксидантной системы защиты слюны и величиной концентрации нативных молекул альбумина в слюне [19]. Возвращаясь к результатам собственных исследований, подчеркнем, что в группе беременных с пародонтитом выявлены максимальные уровни в

слюне нитритов и молекул средней массы. Между тем, по данным клинических исследований, содержание молекул средней массы в биологических жидкостях человека может отражать динамику интенсивности распада протеинов [24]. К тому же, расчеты коэффициентов линейной корреляции значений концентрации нитритов в слюне и величины экстинкции молекул средней массы, регистрируемых на длине волны $\lambda=254$ нм в пробах слюны беременных с пародонтитом, указывают на наличие тесной положительной взаимосвязи показателей ($r=+0,689$, $p<0,01$). Сопоставление динамики нитритов в образцах слюны обследованных групп беременных демонстрирует снижение, в сравнении с небеременными женщинами, уровня нитрит-анионов в условиях физиологического течения беременности, в отличие от группы женщин с признаками патологии беременности. Наряду с этим, в слюне беременных с пародонтитом выявлено резкое увеличение нитритов. Такие наблюдения позволяют предположить, что нитриты являются необходимыми для организма соединениями, потребность в которых возрастает при беременности. По нашему мнению, связанная с беременностью необходимость сокращения доли аминокислоты L-аргинина (важного пластического материала) в процессах синтеза NO может, в качестве адаптивной меры, приводить к усилению роли нитрит-редуктазного звена цикла оксида азота в материнском организме. Следовательно, отсутствие при патологическом течении беременности характерной тенденции к уменьшению уровня в слюне нитритов и ОАВ можно расценивать, как одно из проявлений сдвигов системного контроля процессов обратного всасывания веществ во внеклеточную жидкость организма. В пользу правомерности таких рассуждений свидетельствуют данные исследований о том, что основная часть эндогенных нитритов, образующихся в полости рта, не выводится из организма, циркулируя между внеклеточной жидкостью организма и просветом пищеварительного тракта, участвуя в регуляции функциональной активности дистально расположенных отделов пищеварительной системы [36,37,38]. Физиологическое и патофизиологическое значение такого механизма требует более глубокого изучения, тем не менее, оценивая с таких позиций феномен резкого прироста концентрации нитритов в слюне беременных с пародонтитом, уместно поставить вопрос о том, насколько сопряжена локальная (в пределах полости рта) стимуляция образования нитритов с целым рядом негативных эффектов, индуцируемых медиаторами воспаления пародонта во время беременности [12].

По нашему мнению, в качестве одного из перспективных направлений исследований, позволяющих приблизиться к решению очерченной проблемы, может быть выбрано изучение динамики стероидных гормонов в слюне беременных с пародонтитом. Такое заключение базируется на данных литературы о том, что физиологическое течение беременности сопровождается усилением продукции эстриола, дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и других стероидных гормонов, синтезируемых фето-плацентарным комплексом и надпочечниками материнского организма [48]. Усиление во время беременности продукции указанных гормонов большинство авторов рассматривают в качестве одного из главных факторов, создающих необходимые условия для адаптации женского организма [31,42,43,44]. Кроме того, сообщается о том, что эстрогены [45] и ДГЭА [46,47] обладают отчетливым цитопротекторным эффектом, снижают повреждающее действие медиаторов воспаления на ткани и стимулируют защитные реакции организма. Не менее существенна, на наш взгляд, важная роль эстрогенов в регуляции обменных и репаративных процессов эпителия, выстилающего полость рта человека [49]. Кроме того, клинические наблюдения указывают, что ДГЭА может участвовать в защитных и репаративных процессах пародонта при пародонтите [46].

Эстриол – основной эстроген беременности, был выбран в качестве маркера физиологического течения беременности. ДГЭА – один из кортикостероидов, играющий во время беременности ключевую роль в биосинтезе эстрогенов фето-плацентарным комплексом [50], о чем свидетельствует высокая интенсивность его поглощения синцитиотрофобластами [51]. По мнению ряда авторов, ДГЭА во время беременности не только выполняет роль важного субстрата для биосинтеза эстрогенов, но и обладает собственными регуляторными эффектами, необходимыми для благополучного вынашивания плода [51,52].

Проведенный анализ показал, что в образцах слюны контрольной группы беременных имеет место отчетливое увеличение концентрации эстриола в сравнении с небеременными на фоне повышения концентрации ДГЭА. Вместе с тем, пародонтит вызывает умеренное понижение концентрации эстриола в слюне в сравнении с контрольной группой беременных, в то время, как содержание ДГЭА в слюне беременных с пародонтитом увеличивается. По данным литературы ДГЭА – универсальный предшественник половых гормонов, как мужских, так и женских [53]. Следовательно, усиление синтеза и секреции ДГЭА во время бере-

менности, на фоне снижения клиренса половых гормонов, в том числе и андрогенов [54], допустимо рассматривать в качестве основных причин роста концентрации тестостерона в слюне беременных. Результаты современных исследований показывают, что ДГЭА является не только субстратом синтеза половых гормонов, но и обладает собственными регуляторными эффектами [55,56]. Доказано, что ДГЭА участвует в регуляции энергетического обмена [57], контролирует активность гипоталамо-гипофизарного звена управления эндокринным статусом организма [56] и выработку атриального натрийуретического пептида – одного из основных гуморальных регуляторов волемического гомеостаза [58]. Кроме того, в ходе исследований *in vitro* установлено, что ДГЭА может модулировать мощность процессов синтеза оксида азота эндотелием кровеносных сосудов [59] и процессы ангиогенеза [60]. В настоящее время выяснено, что ДГЭА, синтезируемый сетчатой зоной коркового вещества надпочечников и, в период беременности, фето-плацентарным комплексом, под влиянием сульфотрансфераз превращается в ДГЭА-сульфат – основную транспортную форму гормона, с последующей его обратной конверсией сульфатазами в тканях-мишенях [55,61]. Сообщается, что интенсивность поглощения клетками молекулы ДГЭА-сульфата регулируется специфическими белками – переносчиками органических анионов и зависит от величин градиента натрия и pH, а также от уровня активности натрий/калиевой АТФазы [51]. ДГЭА обладает способностью подавлять патогенетические механизмы, индуцируемые медиаторами воспалительных процессов [53]. Выявлено, что провоспалительные цитокины угнетают активность сульфотрансфераз и снижают темпы их биосинтеза [55]. В настоящее время пути метаболизма стероидных гормонов в тканях полости рта изучены недостаточно. Поэтому мы не ставили перед собой задачу сравнительного анализа уровней исследуемых гормонов в плазме крови и слюне беременных, поскольку их метаболизм в тканях, включая органы полости рта, может характеризоваться определенной регионарной спецификой. Механизмы, индуцирующие повышение концентрации ДГЭА-сульфата в образцах слюны беременных с пародонтитом, на наш взгляд, могут быть предметом более глубокого, самостоятельного исследования. Кроме того, обращает на себя внимание увеличение содержания гормона в слюне беременных с пародонтитом под влиянием солевого раствора. Возможно, увеличение концентрации хлорида натрия в ротовой жидкости во время полоскания полости рта солевым раствором оказывает влияние

на интенсивность натрий-зависимого транспорта гормона в полость рта. Непрямым подтверждением такого предположения является уменьшение концентрации ОАВ в слюне после полоскания полости рта солевым раствором. Учитывая противовоспалительное [53] и антиоксидантное [47] действие ДГЭА можно предположить, что более высокие уровни гормона в образцах слюны, собранных в группе беременных с пародонтитом до и после полоскания полости рта солевым раствором, отражают защитную реакцию организма в ответ на воспаление тканей пародонта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Установлено, что слюна является гипоосмотической жидкостью, а полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия, в группе практически здоровых небеременных женщин, приводит к снижению осмоляльности слюны.

2. Физиологическое течение беременности сопровождается снижением содержания в слюне осмотически активных веществ, нитритов и общего кальция, а полоскание полости рта 0,9% раствором хлорида натрия не вызывает уменьшения концентрации осмотически активных веществ в слюне.

3. Показано, что при патологическом течении беременности не происходит характерного для физиологически протекающей беременности понижения величины содержания в слюне осмотически активных веществ и нитритов.

4. В слюне беременных с пародонтитом регистрируется максимально высокое содержание нитритов и молекул средней массы, а также устойчивое повышение осмоляльности слюны в сравнении со здоровыми беременными.

5. Установлено, что течение пародонтита на фоне беременности характеризуется более высоким уровнем в слюне ДГЭА-сульфата и снижением эстриола в сравнении с контрольной группой беременных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тарасенко ЛМ, Суханова ГА, Мищенко ВП, Непорада КС. Слюнные железы (биохимия, физиология, клинические аспекты). Изд-во НТЛ, Томск, 2002; 124
2. Nejsum LN, Kwon T-H, Jensen UB et al. Functional requirement of aquaporin-5 in plasma membranes of sweat glands. *PNAS* 2002;99(1):511-516
3. Запорожан ВН, Гоженко АИ, Долوماتов СИ, Якименко ЛВ, Москаленко ТЯ, Амбросийчук ЕВ, Долomatова ЕА. Функциональное состояние почек у женщин при нормальном и патологическом течении беременности в условиях водно-солевой нагрузки. *Нефрология* 2002;6(1):71-74
4. Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A et al. Aquaporins in the digestive system. *Med Electron Microsc* 2004;37(2):71-80
5. Walsh NP, Montague JC, Callow N, Rowlands AV. Saliva

flow rate, total protein concentration and osmolality as potential markers of whole body hydration status during progressive acute dehydration in humans. *Arch Oral Biol* 2004;49(2):149-154

6. Saad WA, Gutierrez LI, Guarda IF et al. Nitric oxide of the supraoptic nucleus influences the salivary secretion, sodium renal excretion, urinary volume and arterial blood pressure induced by pilocarpine. *Life Sci* 2004;74(13):1593-1603

7. Ryu OH, Choi SJ, Linares AM et al. Gingival epithelial cell expression of macrophage inflammatory protein-1alpha induced by interleukin-1beta and lipopolysaccharide. *J Periodontol* 2007;78(8):1627-1634

8. Christodoulides N, Floriano PN, Miller CS, Ebersole JL, Mohanty S, Dharshan P. Lab-on-a-chip methods for point-of-care measurements of salivary biomarkers of periodontitis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1098:411-428

9. Hugoson A, Koch G, Gothberg C et al. Oral health of individuals aged 3-80 years in Jonkoping, Sweden during 30 years (1973-2003). I. Review of findings on dental care habits and knowledge of oral health. *Swed Dent J* 2005;29(4):125-138

10. Jacobs DR, Crow RS, Part V. Molecular and Protein Markers of Disease Subclinical Cardiovascular Disease Markers Applicable to Studies of Oral Health Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1098:269-287

11. Moutsopoulos NM, Madianos PN. Paradigm of Periodontal Infections. *Ann NY Acad Sci* 2006;1088:251-264

12. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP et al. Progressive Periodontal Disease and Risk of Very Preterm Delivery. *Obstetrics & Gynecology* 2006;107:29-36

13. Lopez ME, Colloca ME, Paez RG et al. Salivary characteristics of diabetic children. *Braz Dent J* 2003;14(1):26-31

14. Torpet LA, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(1):28-46

15. Koh D, Chua LH, Yang Y et al. Can salivary lead be used for biological monitoring of lead exposed individuals? *Occup Environ Med* 2003;60(9):696-698

16. Ghafouri B, Tagesson C, Lindahl M. Mapping of proteins in human saliva using two-dimensional gel electrophoresis and peptide mass fingerprinting. *Proteomics* 2003;3(6):1003-1015

17. McGehee JW, Johnson RB. Biomarkers of bone turnover can be assayed from human saliva. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(3):196-200

18. Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta* 2004;343(1-2):1-16

19. Sculley DV, Langley-Evans SC. Periodontal disease is associated with lower antioxidant capacity in whole saliva and evidence of increased protein oxidation. *Clinical Science* 2003;105:167-172

20. Ramsey PS, Andrews WW. Biochemical predictors of preterm labor: fetal fibronectin and salivary estriol. *Clin Perinatol* 2003;30(4):701-733

21. Емченко НЛ, Цыганенко ОИ, Ковалевская ТВ. Универсальный метод определения нитратов в биосредах организма. *Клиническая и лабораторная диагностика* 1994(6):19-20

22. Запорожан ВН, Долوماتов СИ. Влияние тироксина на состояние почечного транспорта нитритов и нитратов у крыс. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2007;70(1):34-39

23. Меньшиков ВВ. *Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Медицина, М., 1987; 368*

24. Гаврилов ВБ, Бидула ММ, Фурманчук ДА, Конев СВ, Алейникова ОВ. Оценка интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме. *Клиническая и лабораторная диагностика* 1999(2):13-17

25. Ma T, Song Y, Gillespie A et al. Defective Secretion of Saliva in Transgenic Mice Lacking Aquaporin-5 Water Channels. *J Biol Chem* 1999;274(29):20071-20074

26. Evans RL, Park K, Turner RJ, Watson GE, Nguyen H et al. Severe Impairment of Salivation in Na⁺/K⁺/2Cl Cotransporter (NKCC1)-deficient Mice. *J Biol Chem* 2000;275(35):26720-26726

27. Hoffert JD, Leitch V, Agre P, King LS. Hypertonic Induction of Aquaporin-5 Expression through an ERK-dependent Pathway. *J Biol Chem* 2000;275(12):9070-9077
28. Kim YJ, An JM, Shin DM et al. Staurosporine Mobilizes Ca^{2+} from Secretory Granules by Inhibiting Protein Kinase C in Rat Submandibular Acinar Cells. *J Dent Res* 2002;81(11):788-793
29. Kurihara K, Nakanishi N, Amano O et al. Specific expression of an A-kinase anchoring protein subtype, AKAP-150, and specific regulatory mechanism for Na^{+} , K^{+} -ATPase via protein kinase A in the parotid gland among the three major salivary glands of the rat. *Biochem Pharmacol* 2003;66(2):239-250
30. Nederfors T, Nauntofte B, Twetman S. Effects of furosemide and bendroflumethiazide on saliva flow rate and composition. *Arch Oral Biol* 2004;49(7):507-513
31. Davison JM, Lindheimer MD. Volume homeostasis and osmoregulation in human pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1989;3(2):451-472
32. Sewon L, Laine M, Karjalainen S et al. Salivary calcium reflects skeletal bone density of heavy smokers. *Arch Oral Biol* 2004;49(5):355-358
33. Lauer Th, Preik M, Rassaf T et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *PNAS* 2001;98(22):12814-12819
34. Takahama U, Yamamoto A, Hirota S, Oniki T. Quercetin-dependent reduction of salivary nitrite to nitric oxide under acidic conditions and interaction between quercetin and ascorbic acid during the reduction. *J Agric Food Chem* 2003;51(20):6014-6020
35. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Каюшин ЛП. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков. *Вопросы медицинской химии* 1994;40(6):31-35
36. Lundberg JO, Govoni M. Inorganic nitrate is a possible source for systemic generation of nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 2004;37(3):395-400
37. Palmerini CA, Palombari R, Perito S, Arienti G. NO synthesis in human saliva. *Free Radic Res* 2003;37(1):29-31
38. Mensinga TT, Speijers GJ, Meulenbelt J. Health implications of exposure to environmental nitrogenous compounds. *Toxicol Rev* 2003;22(1):41-51
39. Takeda I, Kizu Y, Yoshitaka O, Saito I, Yamane GY. Possible role of nitric oxide in radiation-induced salivary gland dysfunction. *Radiat Res* 2003;159(4):465-470
40. Dougall HT, Smith L, Duncan C, Benjamin N. The effect of amoxycillin on salivary nitrite concentrations: an important mechanism of adverse reactions? *Br J Clin Pharmacol* 1995;39(4):460-462
41. McKnight GM, Smith LM, Drummond RS et al. Chemical synthesis of nitric oxide in the stomach from dietary nitrate in humans. *Gut* 1997;40(2):211-214
42. Harvey PJ, Morris BL, Miller JA, Floras JS. Estradiol Induces Discordant Angiotensin and Blood Pressure Responses to Orthostasis in Healthy Postmenopausal Women. *Hypertension* 2005;45(3):399-405
43. Owonikoko TK, Fabucci ME, Brown PR et al. In Vivo Investigation of Estrogen Regulation of Adrenal and Renal Angiotensin (AT1) Receptor Expression by PET. *J Nucl Med* 2004;45(1):94-100
44. Wu Z, Maric C, Roesch DM et al. Estrogen Regulates Adrenal Angiotensin AT1 Receptors by Modulating AT1 Receptor Translation. *Endocrinology* 2003;144(7):3251-3261
45. Simoncini T, Genazzani AR, De Caterina R. Towards a molecular understanding of the atheroprotective effects of estrogens: a review of estrogen effects on endothelial activation. *Ital Heart J* 2000;1(2):104-107
46. Ishisaka A, Ansai T, Soh I et al. Association of Salivary Levels of Cortisol and Dehydroepiandrosterone With Periodontitis in Older Japanese Adults. *J Periodontol* 2007;78(9):1767-1773
47. Ripp SL, Falkner KC, Pendleton ML et al. Regulation of CYP2C11 by Dehydroepiandrosterone and Peroxisome Proliferators: Identification of the Negative Regulatory Region of the Gene. *Mol Pharmacol* 2003;64:113-122
48. Peter M, Dorr HG, Sippell W.G. Changes in the concentrations of dehydroepiandrosterone sulfate and estriol in maternal plasma during pregnancy: a longitudinal study in healthy women throughout gestation and at term. *Horm Res* 1994;42(6):278-281
49. Valimaa H, Savolainen S, Soukka T et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol* 2004;180(1):55-62
50. Barker EV, Hume R, Hallas A, Coughtrie WH. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase in the developing human fetus: quantitative biochemical and immunological characterization of the hepatic, renal, and adrenal enzymes. *Endocrinology* 1994;134(2):982-989
51. Zhou F, Tanaka K, Soares MJ, You G. Characterization of an organic anion transport system in a placental cell line. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E1103-E1109
52. Kroboth PD, Salek FS, Pittenger AL et al. DHEA and DHEA-S: a review. *J Clin Pharmacol* 1999;39:327-348
53. Iwasaki Y, Asai M, Yoshida M et al. Dehydroepiandrosterone-Sulfate Inhibits Nuclear Factor-B-Dependent Transcription in Hepatocytes, Possibly through Antioxidant Effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3449-3454
54. Kerlan V, Nahoul K, Le Martelot MT, Bercovici JP. Longitudinal study of maternal plasma bioavailable testosterone and androstenediol glucuronide levels during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;40(2):263-267
55. Reed MJ, Purohit A, Woo LW et al. Steroid Sulfatase: Molecular Biology, Regulation, and Inhibition. *Endocrine Reviews* 2005;26(2):171-202
56. Young J, Couzinet B, Nahoul K et al. Panhypopituitarism as a Model to Study the Metabolism of Dehydroepiandrosterone (DHEA) in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2578-2585
57. Sandoval DA, Ping L, Neill RA et al. The effects of dehydroepiandrosterone sulfate on counterregulatory responses during repeated hypoglycemia in conscious normal rats. *Diabetes* 2004;53(3):679-686
58. Moriyama Y, Yasue H, Yoshimura M et al. The Plasma Levels of Dehydroepiandrosterone Sulfate Are Decreased in Patients with Chronic Heart Failure in Proportion to the Severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1834-1840
59. Simoncini T, Mannella P, Fornari L et al. Dehydroepiandrosterone Modulates Endothelial Nitric Oxide Synthesis Via Direct Genomic and Nongenomic Mechanisms. *Endocrinology* 2003;144(8):3449-3455
60. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone Activates Endothelial Cell Nitric-oxide Synthase by a Specific Plasma Membrane Receptor Coupled to $\text{Ga}_{1,2,3}$. *J Biol Chem* 2002;277(24):21379-21388
61. Strott ChA. Sulfonation and Molecular Action. *Endocrine Reviews* 2002;23(5):703-732

Поступила в редакцию 24.04.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

© Н.И.Ахмеджанова, Х.М.Маматкулов, 2009
УДК 616.61-002.3-036.12-053.2:611.428-08.33-08.37

Н.И. Ахмеджанова¹, Х.М. Маматкулов¹

ВЛИЯНИЕ РЕГИОНАРНОЙ ЛИМФАТИЧЕСКОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И ИММУНОКОРРЕКЦИИ НА ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

N.I. Ahmedzhanova, H.M. Mamatkulov

THE INFLUENCE OF REGIONAL LYMPHATIC ANTIBACTERIAL THERAPY AND IMMUNOCORRECTION ON IMMUNOLOGIC VALUES IN CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN

¹ Кафедра факультетской педиатрии и детских болезней Самаркандского государственного медицинского института, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ работы была попытка оценить влияние регионарной лимфатической антибиотикотерапии (РЛАТ) и иммунокорригирующей терапии полиоксидонием на некоторые иммунологические показатели при хроническом вторичном необструктивном пиелонефрите (ХВНПН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведено обследование 60 детей, больных ХВНПН, в возрасте от 4 до 14 лет. Больные были разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения. 1-ю группу составили 17 больных, получавших общепринятую терапию. 2-ю группу – 21 больной, которым антибиотики вводились лимфотропным способом, а 3-ю – 22 больных, получавших РЛАТ (регионарная лимфатическая антибиотикотерапия) в комплексе с полиоксидонием. Материалом для исследования иммунного статуса служила периферическая кровь, взятая из локтевой вены с гепарином (25Ед/мл) у больных на фоне обострения хронического рецидивирующего процесса и в период ремиссии. У всех больных были проведены иммунологические исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Сравнительная оценка результатов иммунологических исследований, проведенных после лечения, у детей с ХВНПН в зависимости от способа лечения показала меньшую эффективность общепринятой терапии по сравнению с РЛАТ, где отмечались положительные сдвиги в иммунном статусе больных. Вместе с тем, недостаточная эффективность РЛАТ в отношении неспецифического, а также неполное восстановление показателей специфического звеньев иммунитета требовало дополнительного применения иммунокорригирующих препаратов. Мы отмечаем положительную динамику всех изучаемых показателей иммунитета при комплексном применении РЛАТ и полиоксидония. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение иммуномодулятора полиоксидония в комплексе с РЛАТ при ХВНПН является наиболее приемлемым методом терапии. Этот метод приводит к восстановлению CD16, CD3, CD4 показателей, оказывает положительное влияние на состояние фагоцитоза и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Ключевые слова: хронический вторичный необструктивный пиелонефрит, иммунологические исследования, региональная лимфатическая антибиотикотерапия, полиоксидоний.

ABSTRACT

THE AIM of the study was a try to evaluate the influence of the regional lymphatic antibacterial therapy (RLAT) and immunocorrecting therapy by polyoxidydonium on various immunologic characteristics in chronic secondary nonobstructive pyelonephritis (CSNPN). **PATENTS AND METHODS.** 60 children, suffering with CSNPN, at the age from 4 to 14 years old were evaluated. The patients were divided into three groups depending on the treatment method. The first group included 17 patients with standard therapy. The second group included 21 patients who had lymphotropic antibacterial therapy, and the third group included 22 patients with RLAT in complex with polyoxydnoneum. The material for the investigation of the immune status was peripheral blood, from elbow vein with heparin (25 un/ml) in patients with acute recurrent chronic processes and in the period of remission. All patients had immunologic investigation. **RESULTS.** Comparative evaluation of immunologic investigation, conducted after treatment of CSNPN depending on the treatment showed a lower effectiveness of the standart therapy in comparison to RLAT, where the positive movements in immune status of the patients were noted. With that a not sufficient efficiency of RLAT in non specific and also not full repair of the specific chains of the immune system needed and additional immunocorrecting medicine. We noticed a positive dynamics of all studied immune figures in complex use of RLAT and polyoxidonium. **CONCLUSION.** The use of immunomodulator polyoxidonium in combination with RLAT in CSNPN is the most sufficient method of therapy. This methods leads to restoration of CD 16, CD 3, CD4, has positive effect on phagocytosis state and circulating immune complexes.

Key words: chronic secondary nonobstructive pyelonephritis, immunologic research, regional lymphatic antibacterial therapy, polyoxidonium.

Ахмеджанова Н.И. 703032, Республика Узбекистан, Самарканд, ул. Хаитова, дом 33а, Самаркандский государственный медицинский институт, кафедра факультетской педиатрии и детских болезней. Тел.: (8366) 268-24-42, E-mail: n_ismailovna@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания органов мочевыделительной системы часто встречаются в детском возрасте. В структуре почечной патологии у детей первое место занимает пиелонефрит. По данным Д.И. Иш-кабулова с соавт. [1] распространённость пиелонефрита в условиях Узбекистана высока и составляет более 46,9% среди всех нефрологических больных. Большой удельный вес пиелонефрита в нашем регионе можно объяснить особенностями климата и генетическим характером дизметаболических нефропатий [2]. Вообще, в настоящее время доминирующим является взгляд, что при интактных почках, без иммунологического и метаболического фона пиелонефрит не развивается, т.е. преобладает хронический вторичный необструктивный пиелонефрит (ХВНПН) [3]. В этих условиях длительная антибактериальная терапия, вследствие нефротоксического действия многих препаратов, усугубляет интерстициальные повреждения, иммунологические и метаболические сдвиги [4]. Изложенное указывает на необходимость разработки и внедрения более совершенных методов введения антибиотиков в организм. С.У.Джумабаевым [5,6] разработана регионарная лимфатическая антибиотикотерапия (РЛАТ). Преимущество регионарной лимфатической терапии состоит в том, что при этом способе происходит быстрая доставка препарата в очаг инфекции, создаётся необходимая концентрация его, сохранение фармакологических доз антибиотиков здесь, при этом уменьшается кратность введения и длительность антибиотикотерапии [7,8]. Установлено, что РЛАТ в оптимальной дозе оказывает и опосредованный иммуностимулирующий эффект [9,10]. Однако сведений о применении РЛАТ при пиелонефрите у детей в доступной литературе мы не обнаружили.

В то же время имеющийся при ХВНПН дисбаланс иммунной системы, который оценен в качестве комбинированного вторичного иммунодефицитного состояния, вынуждает к проведению иммунореабилитации у таких больных [11,12]. Существует широкий арсенал иммунокорректоров, но лишь некоторые нашли широкое применение в комплексном лечении при хронических воспалительных процессах [13]. К таким препаратам относятся полиоксидоний. Он стимулирует функциональную активность клеток иммунной системы: непосредственно нейтрофилы, моноциты, макрофаги и естественные киллеры, опосредованно – клеточный и гуморальный иммунитет, от которых в конечном итоге зависит элиминация возбудителя из организма.

Целью исследования явилось оценить влияние

РЛАТ и иммунокорригирующей терапии полиоксидонием на некоторые иммунологические показатели при ХВНПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 60 детей, больных ХВНПН, в возрасте от 4 до 14 лет. Больные были условно разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения. В 1-ю группу вошли 17 больных, которые получали общепринятую терапию (в первые трое суток, обычно, ампициллин или оксамп в/м; после получения результатов бактериологического исследования – антибактериальный препарат в зависимости от чувствительности возбудителя). 2-я группа состояла из 21 больного, которым антибиотики вводились лимфотропным способом, а 3-я – из 22 больных, получавших РЛАТ в комплексе с полиоксидонием.

Материалом для исследования иммунного статуса служила периферическая кровь, взятая из локтевой вены с гепарином (25Ед/мл) у больных на фоне обострения хронического рецидивирующего процесса и в период ремиссии. Для определения популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов использовали набор моноклональных антител. Изучалось относительное (в процентах) количество субпопуляций лимфоцитов: Т-лимфоцитов (CD3), Т-хелперов (CD4) и цитотоксических Т-клеток (CD8), естественных киллерных клеток (CD16) и В-лимфоцитов (CD19). Антигенсвязывающие лимфоциты (АСЛ) определяли методом непрямого розеткообразования, предложенного Ф.Ю.Гарибом, (1988), содержание иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной диффузии в агаре по Manchini и соавт. (1965), фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) оценивали по методу В.М. Берман и Е.М.Славской (1958), определение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови проводили с помощью стандартной тест-системы. Математическую обработку полученных результатов проводили с помощью параметрического t-критерия Стьюдента и непараметрического критерия Манна-Уитни с использованием компьютерных статистических программ.

РЛАТ проводили прицельно в область очага воспалительного процесса, в паранефральную клетчатку.

Техника проведения РЛАТ. Положение больного – сидя, выпрямив поясничную область. Указательным пальцем левой руки определяли точку пересечения XII ребра и наружного края длинной мышцы спины (m. sacrospinalis), где предварительно обрабатывали кожу спиртом или йодом. Затем

Таблица 1

Динамика показателей клеточного иммунитета, ФАН, АСЛ и ЦИК у больных с ХВНПН в зависимости от метода лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Здоровые	До лечения	После лечения		
			1-я группа, n=17	2-я группа, n=21	3-я группа, n=22
CD 3	60,14±2,94	44,17±1,04 P<0,001	45,0±1,77 P ₁ >0,1	52,19±2,04 P ₁ <0,01, P ₂ <0,01	55,5±1,6 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001
CD 4	39,42±1,64	28,03±0,65 P<0,001	29,11±1,06 P ₁ >0,1	33,04±1,13 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	35,27±1,2 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001
CD 8	20,56±2,18	14,17±0,29 P<0,05	15,41±0,50 P ₁ <0,05	17,14±0,55 P ₁ <0,001, P ₂ >0,1	18,0±0,48 P ₁ <0,001, P ₂ <0,01
CD 19	7,16±0,26	10,68±0,16 P<0,001	13,12±0,38 P ₁ <0,001	8,28±0,24 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	7,72±0,2 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001
CD 16	9,24±0,45	7,06±0,15 P<0,001	6,9±0,26 P ₁ >0,1	7,85±0,27 P ₁ <0,02, P ₂ <0,05	8,37±0,24 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001
ФАН	52,2±1,35	40,57±1,00 P<0,001	40,5±2,07 P ₁ >0,1	45,3±1,7 P ₁ <0,05, P ₂ <0,02	47,77±1,6 P ₁ <0,001, P ₂ <0,02
АСЛ	1±0,03	6,23±0,12 P<0,001	5,41±0,22 P ₁ >0,1	3,4±0,2 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	2,78±0,2 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001
ЦИК	52,24±2,0	83,35±2,04 P<0,001	83,52±2,9 P ₁ >0,1	63,8±4,23 P ₁ <0,001, P ₂ <0,05	60,0±3,29 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P₁ – достоверность различия между показателями до и после лечения. P₂ – достоверность различия между традиционной терапией и группой детей, получавших РЛАТ.

в этом месте производили прокол иглой пятиграммового шприца и вводили в качестве лимфостимулятора 0,25% раствор новокаина из расчета: детям с массой тела до 16 кг – 3–5 мл и более 16 кг – 5–10 мл, через 5–10 мин. вводили антибиотик. Иглу направляли перпендикулярно к поверхности кожи или с небольшим наклоном её острого конца к средней линии тела. Глубина введения иглы обычно не превышала 2–3 см (в зависимости от возраста и упитанности ребёнка). Правильное положение иглы определяли при снятом шприце по отсутствию обратного вытекания вводимого раствора и следов крови в нём, а также по небольшим колебаниям иглы соответственно дыхательным движениям больного. После извлечения иглы место прокола обрабатывали спиртом и накладывали спиртово-фурациллиновый компресс. Инъекцию проводили 1 раз в день. Курс лечения составлял в среднем 5–9 дней при регионарном лимфатическом введении антибиотика (при общепринятом введении антибиотик вводили не менее 10–14 дней). У пациентов с односторонним ХВНПН при выполнении РЛАТ вводили 1/3 суточной возрастной дозы антибиотика на стороне локализации воспалительного процесса, которую определяли на основании клинической картины заболевания (ноющая боль, тяжесть при пальпации, напряжение мышц поясничной области и положительный симптом поко-

лачивания в проекции поражённой стороны) и результатов инструментальных исследований. При двухстороннем ХВНПН вводили 1/2 суточной возрастной дозы одновременно с двух сторон, разделив ее на две равные части.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении некоторых показателей специфического иммунитета у больных с ХВНПН до лечения было установлено значительное снижение относительного количества CD3 (P<0,001), CD4 (P<0,001), CD8 (P<0,02), уровень же CD19 достоверно увеличивался (P<0,001). В то же время, обнаружено значимое понижение показателей неспецифической резистентности: CD16 (P<0,001) и ФАН (P<0,001 – табл. 1).

На фоне выраженных изменений в показателях Т-клеточного иммунитета мы выявляли дисбаланс основных классов иммуноглобулинов. Так, нами отмечено достоверное повышение уровня IgA (P<0,001) и IgM (P<0,001) и снижение IgG (P<0,001 – табл.2.). При этом уровень ЦИК у обследованных нами детей оказался достоверно повышенным (P<0,001 – см. табл.1.).

Наряду с этим мы наблюдали значительное (более чем в 6 раз) возрастание содержания в крови почечных АСЛ (P<0,001 – см. табл. 1).

Сравнительная оценка иммунологических ис-

Таблица 2

Динамика показателей гуморального иммунитета у больных с ХВНПН в зависимости от метода лечения ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Здоровые	До лечения	После лечения		
			1-я группа, n=17	2-я группа, n=21	3-я группа, n=22
IgA г/л	1,08±0,04	1,82±0,04 P<0,001	1,85±0,065 P ₁ >0,1	1,35±0,08 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	1,24±0,07 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001
IgM г/л	0,9±0,03	1,66±0,04 P<0,001	1,67±0,066 P ₁ >0,1	1,19±0,07 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001	1,085±0,062 P ₁ <0,001, P ₂ <0,001
IgG г/л	9,4±0,2	6,89±0,12 P<0,001	6,68±0,17 P ₁ >0,1	8,08±0,24 P ₁ <0,001, P ₂ <0,01	8,67±0,18 P ₁ <0,001, P ₂ <0,01

Примечание: P – достоверность различия между показателями здоровых и у детей с хроническим пиелонефритом. P₁ – достоверность различия между показателями до и после лечения. P₂ – достоверность различия между традиционной терапией и группой детей, получавших РЛАТ.

следований, проведенных после лечения, у детей с ХВНПН в зависимости от способа лечения показала различные изменения иммунологических показателей (см. табл. 1). Так, у детей с ХВНПН, получавших общепринятую терапию (1-я группа), перед выпиской из стационара уровень CD3, CD4, CD16, ФАН достоверно не изменялся (P₁>0,1). Также, мы не выявили положительной динамики показателей гуморального иммунитета после проведения общепринятой терапии. Уровень изучаемых классов иммуноглобулинов в этой группе практически не изменялся (P₁>0,1, см. табл. 2). Соответственно, не отмечалось уменьшения в крови количества ЦИК (P₁>0,1). Традиционная терапия не оказывала влияния и на содержание АСЛ (P₁>0,1 – см. табл. 1). Позитивные изменения в этой группе выявлялись лишь для CD19 (P<0,001), однако это не привело к стимуляции гуморального иммунного ответа, т.к. показатели CD4 не только не улучшились (P₁>0,1), но даже наметилась тенденция к еще большему их снижению.

Более положительные сдвиги в иммунном статусе больных мы выявили на фоне использования РЛАТ (2-я группа). Так, наблюдалось достоверное повышение содержания CD3 (P₁<0,01), CD4 (P₁<0,001), CD8 (P₁<0,001), CD16 (P₁<0,02) и ФАН (P₁<0,05) и снижение CD19 (P₁<0,001), по сравнению с аналогичными показателями до лечения. Нужно отметить, что положительные сдвиги большинства этих показателей достоверно улучшились и в сравнении с 1-й группой: CD3 (P₂<0,01), CD4 (P₂<0,001), CD19 (P₂<0,001), CD16 (P₂<0,05), ФАН (P₂<0,02). Содержание CD3 и CD8 во 2-й группе приблизилось к показателям здоровых детей (P>0,1). У больных с применением РЛАТ отмечалось значительное улучшение и показателей гуморального иммунитета как по сравнению с аналогичными значениями до лечения, так и по сравнению с 1-й группой. Так, уровни IgA и IgM

значительно снижались (P₁, P₂<0,001), а IgG – повышался (P₁, P₂<0,001). Такое улучшение со стороны клеточного (особенно CD3, CD8) и гуморального иммунитета способствовало снижению уровня ЦИК (P₁<0,001, P₂<0,05). АСЛ при этом способе лечения снижались почти в 2 раза (P<0,001). В целом, использование РЛАТ у детей, больных ХВНПН, оказывало положительное влияние на различные звенья иммунной системы, в большей степени на специфическое.

Больным 3-й группы был назначен, помимо РЛАТ, полиоксидоний. Мы отмечали положительную динамику практически всех изучаемых показателей иммунитета в этой группе. Так, содержание CD4, CD8, CD19, IgA, ЦИК не только достоверно улучшилось по отношению к соответствующим показателям до лечения и к показателям после общепринятого лечения (P₁, P₂<0,001), но и достигло уровня здоровых детей (P>0,1). В этой группе нами было также выявлено значительное улучшение показателей неспецифической резистентности (CD16, ФАН – P₁, P₂<0,001), которые также приблизились к нормативам после комплексного лечения (P>0,1). Наилучших результатов удалось достичь при этом методе лечения и в отношении АСЛ, их содержание уменьшилось почти в 3 раза (P₁, P₂<0,001).

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования по изучению некоторых показателей специфического иммунитета у больных с ХВНПН до лечения указывали на депрессию клеточного звена иммунитета: снижение относительного количества CD3 (P<0,001), CD4 (P<0,001), CD8 (P<0,02), увеличение уровня CD19 (P<0,001). В то же время, было обнаружено достоверное понижение и показателей неспецифической резистентности: CD16 (P<0,001) и ФАН (P<0,001). Полученные данные подтверждают све-

дения из литературных источников о наличии комбинированного вторичного иммунодефицитного состояния при ХВНПН [11]. По нашему мнению, это может быть в определенной степени связано с дизметаболической нефропатией, на фоне которой развивался пиелонефрит у обследованных больных. Она потенцирует и модифицирует стабильный воспалительный процесс в почках путем раздражения слизистой оболочки мочевыводящих путей, снижением эффективности механизмов саногенеза, формируя тем самым условия для длительной персистенции уропатогенов в почках, что и обуславливает значительное изменение иммунных показателей. Кроме того, до поступления к нам больные получали длительные курсы антибиотикотерапии *в/м* и *per os*.

На фоне выраженных нарушений показателей Т-клеточного иммунитета мы выявляли дисбаланс основных классов иммуноглобулинов: повышение уровня IgA ($P < 0,001$) и IgM ($P < 0,001$) и снижение IgG ($P < 0,001$), а также повышение ЦИК ($P < 0,001$). Наряду с этим мы наблюдали возрастание содержания в крови почечных АСЛ ($P < 0,001$), что свидетельствует, скорее всего, о начале формирования аутоиммунных реакций у больных с ХВНПН.

Сравнительная оценка иммунного статуса после лечения у детей с ХВНПН в зависимости от способа лечения показала различные изменения иммунологических показателей. Так, у детей с ХВНПН, получавших общепринятую терапию (1-я группа), перед выпиской из стационара многие изучаемые показатели иммунологического статуса достоверно не изменились ($P_1 > 0,1$). Возможно, это связано с тем, что введение большого количества антибиотиков ещё больше угнетало иммунную систему. Традиционная терапия не оказывала влияния и на содержание АСЛ ($P_1 > 0,1$). Позитивные изменения в этой группе выявлялись лишь для CD19 ($P < 0,001$), однако это не привело к стимуляции гуморального иммунного ответа, т.к. показатели CD4 не только не улучшились ($P_1 > 0,1$), но даже наметилась тенденция к еще большему их снижению.

На фоне использования РЛАТ (2-я группа) наблюдалось достоверное повышение содержания CD3 ($P_1 < 0,01$), CD4 ($P_1 < 0,001$), CD8 ($P_1 < 0,001$), CD16 ($P_1 < 0,02$) и ФАН ($P_1 < 0,05$) и снижение CD19 ($P_1 < 0,001$), по сравнению с аналогичными показателями до лечения. Содержание CD3 и CD8 во 2-й группе приблизилось к показателям здоровых детей ($P > 0,1$). У больных с применением РЛАТ отмечалось значительное улучшение и показателей гуморального иммунитета. Так, уровни IgA и IgM значительно снижались ($P < 0,001$), а IgG – повышался ($P < 0,001$). Такое улучшение со стороны

клеточного и гуморального иммунитета способствовало снижению уровня ЦИК ($P < 0,001$, $P < 0,05$). АСЛ при этом способе лечения снижались почти в 2 раза ($P < 0,001$). В целом, использование РЛАТ у детей, больных ХВНПН, оказывает положительное влияние на различные звенья иммунной системы, в большей степени на специфический. Необходимо подчеркнуть, что антибиотики при этом вводились однократно в 1/3 от средней суточной дозы, а ремиссия достигалась вдвое быстрее.

Вместе с тем, недостаточная эффективность РЛАТ в отношении показателей неспецифической резистентности, играющей немаловажную роль при ХВНПН, а также неполное восстановление показателей специфического иммунитета, по нашему мнению, требует дополнительного применения иммунокорригирующих препаратов направленного действия. Поэтому больным 3-й группы был назначен, помимо РЛАТ, полиоксидоний.

Мы отмечали положительную динамику практически всех изучаемых показателей иммунитета при комплексном применении РЛАТ и полиоксидония. Так, содержание CD4, CD8, CD19, IgA, ЦИК достоверно улучшилось по отношению к соответствующим показателям до лечения ($P < 0,001$), но и достигло уровня здоровых детей ($P > 0,1$). В этой группе нами было также выявлено значительное улучшение показателей неспецифической резистентности (CD16, ФАН – $P < 0,001$), которые также приблизились к нормативам после комплексного лечения ($P > 0,1$). Наилучших результатов удалось достичь при этом методе лечения и в отношении АСЛ, их содержание уменьшилось почти в 3 раза ($P < 0,001$).

Обобщая результаты наших исследований, необходимо еще раз остановиться на следующих моментах. После проведения общепринятого лечения за период наблюдения достоверно улучшились лишь некоторые показатели клеточного иммунитета (CD8 и CD19), в то же время не отмечалось положительной динамики других показателей клеточного и гуморального иммунитета, ЦИК, ФАН, CD16 и АСЛ. Используя РЛАТ, мы выявляли достоверное улучшение всех изучаемых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета, значительное снижение уровня ЦИК, повышение ФАН, CD16. Содержание АСЛ снижалось при этом методе лечения вдвое. Наконец, используя комплекс РЛАТ и полиоксидоний, удалось достичь наилучших результатов: восстановление ряда изучаемых показателей (CD3, CD4, CD8, CD19, IgA, АСЛ) и значительное улучшение остальных (IgM, IgG, CD16, ФАН, ЦИК). Все это позволяет предполагать высокую эффективность предложен-

ных методов терапии при ХВНПН у детей (РЛАТ и РЛАТ + полиоксидоний) в отношении иммунологического статуса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. При ХВНПН развивается вторичное иммунодефицитное состояние, что требует изыскания новых подходов к лечению, направленных на уменьшение воздействия на иммунную систему антибиотикотерапии и обязательное использование иммунокорригирующей терапии.

2. РЛАТ является высокоэффективным методом терапии ХВНПН, оказывает позитивное влияние на основные показатели специфического иммунитета, ЦИК, АСЛ, причем эти результаты достигаются при одновременном уменьшении суточной и курсовой дозы антибиотика.

3. Применение иммуномодулятора полиоксидония в комплексе с РЛАТ при ХВНПН является наиболее приемлемым методом терапии. Этот метод приводит к восстановлению CD3, CD4, CD8, CD19, IgA, АСЛ показателей, оказывает положительное влияние на состояние фагоцитоза, CD16, ЦИК.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ишкабулов ДУ. Экологические и клиничко-генетические аспекты заболеваний органов мочевой системы в детском возрасте. *Педиатрия* 2002; (3-4): 120-125
2. Ишкабулов ДУ, Ахмедов ЮМ, Ишкабулова Г, Эргашев А. Хроническая почечная недостаточность у детей:

современные методы оценки течения, лечения и прогноза хронических заболеваний почек в стадии почечной недостаточности. *Вестник врача* 2008; (1): 73-83

3. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СОТИС 1997; (4): 718

4. Шулутоко БИ, Макаренко СВ. Хронический пиелонефрит – он есть или его нет? *Нефрология* 2006; 10 (3): 113-119

5. Джумабаев ДУ, Расулов ЯМ, Киличев БМ, Искандаров ЭР. Оценка эффективности региональной лимфотропной терапии в комплексе лечения хирургической инфекции у детей. *Лимфология* 1993; (1): 29-31

6. Джумабаев СУ, Рахимов МС, Хакимов ВА. Сравнительная оценка фармакокинетики гентамицина при внутримышечном и лимфотропном региональном лимфатическом путях введения в эксперименте. *Лимфология* 1993; (1): 25-26

7. Шодмонов АК. Лимфостимуляция в коррекции морфологических нарушений почек, вызванных нефротомией. *Лимфология* 2003; (1-2): 48-50

8. Feoler FP, Mc Donald DF. Changes in renal function produced by lymphatic obstruction. *Urology* 1997; (3): 432-439

9. Ганиева МШ, Сеттарова ДА, Бакиев ХБ и др. Сравнительная характеристика иммунологических показателей у детей с острым пиелонефритом, в зависимости от способа введения антибиотиков. *Лимфология* 1995; (1): 38

10. Маматкулов ХА, Тошбоев ОС. Влияние региональной лимфотропной терапии с антибиотиками на иммунологические показатели при острой пневмонии у детей раннего возраста. *Медицинский журнал Узбекистана* 2001; (5-6): 69-70

11. Длин ВВ, Османов ИМ. Современные методы консервативной терапии ХПН. В *Руководство по фармакотерпии в педиатрии и детской хирургии*. 2003; 3: 10-14

12. Sigal LH. Primary and secondary immunodeficiencies. *Immunology and inflammation* 1994; (5): 413-440

13. Хаитов РМ, Пинегин БВ. Полиоксидоний: новые аспекты применения. *Новые лекарства* 2003; (3): 13-19

Поступила в редакцию 20.04.2009 г.
Принята в печать 06.05.2009 г.

© О.В.Азарова, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, В.В.Лампатов, А.Ю.Жариков, В.П.Булгаков, С.А.Федорев, 2009
УДК 616.613-003.7:615.32]-092.4

*О.В. Азарова¹, В.М. Брюханов¹, Я.Ф. Зверев¹, В.В. Лампатов¹,
А.Ю. Жариков¹, В.П. Булгаков², С.А. Федорев³*

ВЛИЯНИЕ ФИТОКОМПЛЕКСОВ КЛЕТОЧНОЙ КУЛЬТУРЫ МАРЕНЫ СЕРДЦЕЛИСТНОЙ НА РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕФРОЛИТИАЗА У КРЫС

*O.V. Azarova, V.M. Bruhanov, Ya.F. Zverev, V.V. Lampatov, A.Yu. Zharikov,
V.P. Bulgakov, S.A. Fedoreev*

THE INFLUENCE OF FITOCOMPLEXES OF THE CELL CULTURE OF *RUBIA CORDIFOLIA* ON THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL NEPHROLITHIASIS IN RATS

¹Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия; ²Отдел биотехнологии Биолого-почвенного института Дальневосточного отделения Российской Академии наук, г. Владивосток, Россия; ³Лаборатория химии природных хиноидных соединений Тихоокеанского института биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук, г. Владивосток, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ явилось изучение влияния длительного введения фитокомплексов клеточной культуры марены сердцелистной на функцию почек крыс в условиях экспериментального оксалатного нефролитиаза. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Для моделирования мочекаменной болезни самцы крыс Wistar на протяжении трех недель получали в виде питья 1% раствор этиленгликоля. Профилактическое действие фитокомплексов марены оценивали в условиях одновременного введения препарата клеточной культуры в дозе 75 мг/кг в виде суспензии на крахмальной слизи. В моче, собранной за сутки, определяли концентрацию оксалат-, фосфат-ионов и ионов кальция, а также активность ферментов лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Под влиянием этиленгликоля у крыс развивался оксалатный нефролитиаз, сопровождающийся увеличением экскреции оксалата и развитием выраженной ферментурии. В условиях профилактического использования фитокомплексов клеточной культуры марены сердцелистной отмечено снижение экскреции оксалатов в 2,6 раза по сравнению с крысами с экспериментальным нефролитиазом. На фоне применения фитопрепарата зарегистрирована стабилизация активности маркерных ферментов, преимущественно лактатдегидрогеназы и гамма-глутамилтрансферазы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Благоприятное влияние профилактического применения фитокомплексов клеточной культуры марены сердцелистной на течение экспериментальной мочекаменной болезни реализовалось в ослаблении развития оксалатурии и стабилизации активности маркерных ферментов мочи.

Ключевые слова: клеточные культуры, *Rubia cordifolia* L., нефролитиаз, оксалатурия, ферментурия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the influence of the long term introduction of fitocomplexes of the cell culture of *Rubia cordifolia* on the renal function of rats in the conditions of experimental oxalate nephrolithiasis. **MATERIALS AND METHODS.** For the modeling of the kidney stone disease the male rats Wistar during the three weeks received as drink water 1% solution of ethyleneglycol. The prophylactic effect of fitocomplexes of *Rubia Cordifolia* were evaluated in conditions of simultaneous injection of the cell culture in the dose of 75 mg/kg in suspension based on starch mucus. In the urine test, collected during 24 hours, the concentration of oxalate-, phosphate-ions and calcium ions, and also the activity of lactate dehydrogenase enzyme, gamma-glutamyltransferase and N-acetyl-β-D-glucosaminidase were evaluated. **RESULTS.** Under the influence of ethyleneglycol the oxalate nephrolithiasis developed in rats, with was accompanied by the increase of the oxalate excretion and the development of the fermenturia. In the conditions of prophylactic use of the fitocomplexes of the cell cultures of the *Rubia Cordifolia* was noted the decrease in oxalate excretion in 2,6 times in comparison with the rats with experimental nephrolithiasis. During the use of this fito-medicine the stabilization of the activity of marker enzymes, especially lactate dehydrogenase and gamma glutamyltransferase was registered. **CONCLUSION.** The good influence of the prophylactic use of fitocomplexes of the cell culture of *Rubia Cordifolia* on the flow of the experimental kidney stone disease was realized in lower development of oxaluria and stabilization of the activity of the urine marker ferments.

Key words: cell cultures, *Rubia cordifolia*, nephrolithiasis, oxaluria, enzimuria.

ВВЕДЕНИЕ

Мочекаменная болезнь (МБ) занимает по рас-

пространенности третье место среди урологических заболеваний, уступая по частоте только инфекциям мочевыводящих путей и патологии предстательной железы. Ежегодная заболеваемость мочекаменной болезнью, выявляемая во всех

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

возрастных группах и наиболее часто в трудоспособном возрасте, составляет от 0,5 до 3,5% населения планеты. В России в структуре урологических заболеваний 38,2% процентов приходится на МБ [1]. Определенное место в комплексе консервативных мероприятий, направленных на коррекцию нарушений обмена камнеобразующих веществ в организме, занимает фитотерапия. Накоплен опыт использования комплексных растительных препаратов канефрон Н (Bionorica, Германия), цистон (Himalaya Drug Co., Индия), леспефлан и леспенефрил (Solvay Pharma, Россия) в профилактике и метафилактике нефролитиаза за счет комплексного действия на почки и мочевыводящие пути: диуретического, спазмолитического, противовоспалительного, антибактериального. Кроме того, некоторые из них потенцируют отхождение мелких конкрементов, их фрагментов и песка после успешного разрушения методами экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии. Традиционно литолитическими средствами считаются галеновые препараты на основе корней и корневищ марены красильной [2,3]. Ограниченность ассортимента фитопрепаратов, эффективных в консервативном лечении МБ, актуализирует поиск новых растительных литолитических средств. С учетом полиэтиологичности данного заболевания привлекательными фармакологическими характеристиками обладают фитокомплексы клеточной культуры марены сердцелистной *Rubia cordifolia* L., продемонстрировавшие в эксперименте выраженную диуретическую, противовоспалительную, антиоксидантную и противомикробную активность [4,5]. Вместе с тем, литолитические свойства фармакопейного сырья марены красильной *Rubia tinctorum* L. вида, морфологически и химически близкого к изучаемому сырьевому источнику, определяют целесообразность изучения фармакологической активности нового фитосырья в условиях экспериментального нефролитиаза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись фитокомплексы из каллусов марены сердцелистной. Клеточная культура *R. cordifolia* (штамм RC-I) получена в Биолого-почвенном институте Дальневосточного отделения РАН из корневищ дикорастущих растений, заготовленных в южной части Приморского края. Культивирование проводили на питательной среде $W_{B/NAA}$, содержащей 0,5 мг/л 6-бензиладенина и 2,0 мг/л α -нафтилуксусной кислоты, описанным ранее способом [6]. Фитокомплексы клеточной культуры марены представляли собой очищенные комплексы семи антрахинонов клеточной культу-

ры с их суммарным содержанием 0,76%, приготовленные по оригинальной технологии [5].

Фармакологические исследования проведены в осенний период на крысах-самцах Wistar массой 220-270 г, которых содержали на стандартной диете в естественном световом режиме. Животные находились в индивидуальных клетках, приспособленных для сбора мочи. Подопытные крысы были разделены на три группы: I – интактные животные (n=13); у крыс контрольной II группы (n=13) моделировали экспериментальный кальций-оксалатный нефролитиаз пероральным приемом в виде питья 1% раствора этиленгликоля на протяжении трех недель. Животным III группы (n=14) одновременно с началом потребления этиленгликоля вводили фитокомплексы клеточной культуры марены в ранее установленной оптимально эффективной дозе 75 мг/кг в виде суспензии на 2% крахмальной слизи. Через каждые 7 дней производили сбор суточной мочи, в которой определяли показатели экскреции ионов оксалата, фосфата и кальция. Определение фосфат-ионов проводили фотометрическим способом, основанным на фотометрической реакции образования фосфорованадомолибдатного комплекса с максимумом поглощения при длине волны 460 нм. Ионы кальция определяли методом пламенной фотометрии. Содержание оксалатов в моче устанавливали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием в качестве элюентов 80% раствора ацетонитрила при градиенте от 0 до 100% и фосфатного буфера (pH=7). Детектирование проводилось при длине волны 210 нм. Расчеты осуществляли графическим способом. Для оценки повреждения эпителия почечных канальцев проводили измерение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, КФ 1.1.1.27), γ -глутамилтрансферазы (ГГТФ, КФ 2.3.2.2), N-ацетил- β -Д-глюкозаминидазы (НАГ, КФ 3.2.1.52). Активность ЛДГ определяли кинетическим методом, основанном на оптическом тесте О.Н. Warburg, с помощью набора фирмы Vital Diagnostics SPb (Россия). Для определения активности ГГТФ по конечной точке использовали коммерческий набор Vital Diagnostics SPb (Россия). Определение НАГ проводили спектрофотометрическим способом по модифицированной методике D. Maruhn [7]. Активность ферментов в моче представлена по отношению к содержанию креатинина, который определяли фотоколориметрическим способом по модифицированной методике S. Papper. Исследования на животных проводили в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1987 года) и Федеральным зако-

Таблица 1

Влияние фитокомплексов клеточной культуры марены (75 мг/кг) на экскрецию ионов у крыс в условиях экспериментального нефролитиаза ($X \pm m$)

Дни после начала эксперимента	Суточная экскреция											
	кальция, ммоль			фосфата, мг			оксалата, мг			креатинина, мкмоль		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0	2,7±0,50	2,6±0,33	2,5±0,43	16,1±1,31	17,6±1,87	16,7±1,78	-	-	-	9,8±2,15	10,8±2,00	9,8±1,19
7	2,6±0,27	3,5±0,77	1,4±0,35	20,6±2,22	28,3±5,49	15,7±2,19	-	37,6±7,52*	23,8±2,91*	9,2±1,93	7,7±1,85	6,0±0,87*
14	2,3±0,34	1,4±0,30	2,8±0,43	18,5±2,01	13,4±2,7	21,1±4,36	-	25,4±6,13*	24,6±3,87*	10,6±2,11	5,0±0,56*	10,4±0,45
21	2,4±0,32	1,9±0,23	3,6±1,30	12,6±2,43	20,1±2,22	17,7±2,79	-	63,4±9,53*	24,4±2,96*	11,6±1,42	12,3±2,19	6,0±1,01*

Примечание: здесь и далее I – интактные крысы; II – крысы с экспериментальным нефролитиазом; III – крысы, профилактически получавшие фитокомплексы клеточной культуры марены сердцелистной на фоне нефролитиаза. Звездочками обозначены достоверные отличия от показателей интактных животных, подчеркнуты достоверные различия между группами II и III ($p < 0,05$).

Таблица 2

Влияние фитокомплексов клеточной культуры марены (75 мг/кг) на развитие ферментурии у крыс в условиях экспериментального нефролитиаза ($X \pm m$)

Дни после начала эксперимента	Активность ферментов, U/мг креатинина											
	ЛДГ			ГГТФ			НАГ			Суточная экскреция креатинина, мкм		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
0	0,26±0,03	0,32±0,02	0,34±0,02	0,62±0,13	0,70±0,14	0,68±0,14	0,008±0,002	0,010±0,002	0,009±0,002	9,8±2,15	10,8±2,00	9,8±1,19
7	0,30±0,05	2,42±0,21*	0,66±0,13*	0,70±0,16	1,39±0,24*	0,90±0,25	0,009±0,002	0,13±0,013*	0,12±0,025*	9,2±1,93	7,7±1,85	6,0±0,87*
14	0,28±0,02	1,71±0,29*	0,64±0,17	0,60±0,15	2,60±0,28*	0,74±0,17	0,008±0,001	0,16±0,019*	0,07±0,009*	10,6±2,11	5,0±0,56*	10,4±0,45
21	0,34±0,05	1,38±0,08*	0,59±0,14	0,65±0,14	2,42±0,20*	0,72±0,12	0,006±0,001	0,13±0,018*	0,09±0,010*	11,6±1,42	12,3±2,19	6,0±1,01*

ном РФ «О защите животных от жестокого обращения» от 01.01.1997 года. Результаты обрабатывали с помощью параметрического t-критерия Стьюдента с определением среднего арифметического значения M и его стандартной ошибки m . Анализ данных выполнен с использованием программы Biostatd для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В условиях эксперимента под влиянием литогенного агента у крыс развивался оксалатный нефролитиаз, сопровождавшийся изменением динамики экскреции исследуемых ионов с мочой (табл. 1).

Уже к концу первой недели эксперимента зафиксировано выделение оксалатов, максимум экскреции которых сформировался на 21-й день исследования. В процессе развития оксалурии под влиянием этиленгликоля накопление оксалатов в моче увеличилось более чем в 1,5 раза по сравнению с исходными показателями их экскреции. Экскреция других анализируемых ионов не изменялась столь существенно, хотя была подвержена значительным колебаниям. Так, снижение суточной экскреции всех определяемых ионов к концу второй недели эксперимента коррелировало с падением скорости клубочковой фильтрации, которую оценивали по уровню суточной экскреции креатинина. Индикацией повреждения почечного эпителия являлось развитие выраженной ферментурии (табл. 2).

На протяжении всего эксперимента фермент НАГ оказался наиболее чувствительным к дисфункции почечных канальцев на фоне гипероксалурии. Максимум активности этого фермента в моче, установившийся к концу второй недели, превышал контрольные значения в 20 раз. Менее выраженный, но последовательный рост ферментурии был отмечен в отношении ГГТФ: активность фермента в условиях экспериментального нефролитиаза была повышенной в 2,0–4,3 раза по сравнению с аналогичными показателями контрольной

группы. В динамике накопления ЛДГ было зарегистрировано постепенное снижение роста активности после манифестации ЛДГ-энзимурии к концу первой недели наблюдения, когда активность данного фермента превышала исходный уровень в 7,5 раз.

На фоне профилактического применения фитокомплекса марены отмечен регресс гипероксалурии. Уровень экскреции с мочой оксалатов стабилизировался на значениях 23,8...24,4 мг/сутки без отмеченной тенденции к росту на протяжении трех недель эксперимента. Эффективность профилактического использования фитокомплексов подтверждается снижением экскреции оксалатов на пике оксалурии в 2,6 раза по сравнению с аналогичным показателем нелеченных животных. В отношении экскреции фосфатов и кальция под действием фитокомплекса клеточной культуры не было отмечено устойчивых изменений данных показателей. Профилактический эффект фитокомплекса марены реализовался в существенном снижении показателей активности ферментов. На фоне применения препарата отмечена стабилизация активности ферментов ЛДГ и ГТТФ. На протяжении всего периода наблюдения показатели активности данных ферментов превосходили исходный уровень, однако были существенно ниже, чем у животных второй группы. В максимуме падения экскреции ферментов с мочой у животных, получавших фитопрепарат марены, показатели ферментурии в отношении ЛДГ и ГТТФ были в 3,6 раза меньше аналогичных показателей нелеченных животных (табл. 2). Наименьшую чувствительность к профилактическому применению фитокомплекса марены проявил фермент НАГ, уровень экскреции которого оставался стабильно повышенным, однако был ниже активности данного фермента у больных крыс.

ОБСУЖДЕНИЕ

Длительное применение этиленгликоля, одним из продуктов метаболизма которого является оксалат-ион, приводит к развитию вторичной гипероксалурии, что провоцирует усиленное образование в почках нерастворимых оксалатов кальция [8]. Согласно существующей минералогической классификации примерно 70-80% почечных камней являются нерастворимыми солями кальция, чаще всего представленными оксалатами. В ходе проведения исследования установлено, что в условиях длительного непрерывного употребления крысами раствора этиленгликоля происходит значительный рост экскреции оксалатов с мочой. Зафиксированная в эксперименте гипероксалурия обеспечивает создание высокой концентрации ок-

салатов в просвете почечных канальцев вплоть до перенасыщения, что обуславливает формирование центров кристаллизации с последующим образованием камней. Изменение экскреторной активности почек крыс под действием этиленгликоля сопровождалось увеличением ферментативной активности мочи. Наблюдаемый в эксперименте последовательный рост активности мембраносвязанного фермента гамма-глутамилтрансферазы, большое количество которого обнаруживается в почках, может быть обусловлен повреждением мембран клеток почечных канальцев, возникающим в условиях нефролитиаза. Семикратное увеличение высвобождения цитозольного фермента ЛДГ свидетельствует о значительном цитолизе клеток канальцев. Увеличение активности ГТТФ и ЛДГ под влиянием кристаллов оксалата в условиях оксалатного нефролитиаза было зафиксировано и другими исследователями [9-11]. Учитывая способность лизосомального фермента НАГ экскретироваться с мочой путем внутриклеточной секреции и экзоцитоза [12], отмеченный стремительный рост активности данного фермента подтверждает функциональную дисфункцию нефрона почек больных крыс.

Как положительный момент в профилактике нефролитиаза следует рассматривать стабилизацию уровня оксалурии под действием фитокомплексов клеточных культур марены сердцелистной. Уменьшение активности ГТТФ на фоне применения фитокомплексов марены до уровня, незначительно превышающего исходный, что подтверждает ранее установленный мембраностабилизирующий эффект исследуемого препарата, выявленный нами при изучении его противовоспалительной активности на моделях острого и хронического воспаления [5]. Изменение ферментативной активности мочи крыс при профилактике нефролитиаза изучаемым растительным препаратом отмечено стабилизацией активности цитозольного фермента ЛДГ, что может быть связано с постепенным ослаблением процесса цитолиза клеток канальцев. Учитывая чувствительность лизосом к различным мембранотропным веществам экзогенного происхождения, в роли которого может выступать полифенольный комплекс клеточной культуры, представляется закономерным снижение активности НАГ, связанное со стабилизацией функции лизосом в клетках канальцевого эпителия, преимущественно в его проксимальном отделе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате трехнедельного потребления крысами этиленгликоля отмечены явные признаки эк-

спериментальной мочекаменной болезни, сопровождающейся развитием гипероксалурии и ферментурии. Выявлено благоприятное влияние профилактического применения полифенольного комплекса клеточной культуры марены сердцелистной в дозе 75 мг/кг на течение экспериментальной мочекаменной болезни, что выразилось в ослаблении развития оксалурии и в стабилизации активности маркерных ферментов мочи лактатдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансферазы и N-ацетил-β-Д-глюкозаминидазы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Демин НВ. Мочекаменная болезнь: основные принципы лечения. *Рус Мед Журн* 2008; 16 (5): 353-358
2. Пытель ЮА, Амосов АВ. Растительный препарат канефрон в урологической практике. *Леч Врач* 1999; (6): 38-39
3. Вышковский ГЛ (ред.). *Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств* 2008, 16 изд. РЛС, М., 2008; 1456
4. Брюханов ВМ, Азарова ОВ, Федореев СА и др. О фармакологической активности антрахинонов клеточной культуры марены сердцелистной. В: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: Сборник научных трудов*. Пятигорск, 2008; 386-387
5. Мищенко НП, Федореев СА, Брюханов ВМ и др. Химический состав и фармакологическая активность антрахинонов из клеточной культуры *Rubia cordifolia*. *Хим-Фарм Журн* 2007; 41 (11): 38-41
6. Mischenko NP, Fedoreyev SA, Glazunov VP et al. Anthraquinone production by callus of *Rubia cordifolia*. *Fitoterapia* 1999; (70): 552-557
7. Maruhn D. Rapid colorimetric assay of β-galactosidase and N-acetyl-β-D-glucosaminidase in human urine. *Clin Chim Acta* 1976; (73): 453-461
8. Green ML, Natch M, Freel RW. Ethylene glycol induces hyperoxaluria without metabolic acidosis in rats. *Am J Physiol Renal* 2005; (289): F536-F543
9. 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
10. Thamilselvan S, Hackett RL, Khan SR. Cells of proximal and distal tubular origin respond differently to challenges of oxalate and calcium oxalate crystals. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 [Suppl 14]: S452-S456
11. Veena CK, Josephine A, Preetha SP et al. Renal peroxidative changes mediated by oxalate: the protective role of fucaidan. *Life Sci* 2006; 79 (19): 1789-1795
12. Бабаева НИ, Липицкая ИЯ, Творогова МГ, Титов ВН. Диагностическое значение исследования активности N-ацетил-β-Д-глюкозаминидазы в моче (обзор литературы). *Лаб Дело* 1991; (1): 9-16

Поступила в редакцию 24.04.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

© С.Х.Аль-Шукри, Д.Н.Солихов, 2009
УДК 616.65-002-036.12-08].019.941

С.Х. Аль-Шукри¹, Д.Н. Солихов¹

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПРОСТАТИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

S.H. Al-Shukri, D.N. Solihov

CURRENT METHODS OF PROSTATITIS TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

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

РЕФЕРАТ

В обзоре представлена сравнительная оценка современных методов лечения больных хроническим простатитом. Обсуждены общие представления о существующих способах терапии таких пациентов. Показано, что лечение больных хроническим простатитом должно быть комплексным и обязательно предусматривать воздействие на все звенья этиологии и патогенеза заболевания. Индивидуальный подход к каждому пациенту позволяет разработать более глубокую, тщательную специфическую схему лечения, улучшая, тем самым, эффективность и качество результатов.

Ключевые слова: хронический простатит, антибактериальная терапия, альфа - 1 - адrenoблокаторы, иммуностимуляторы.

ABSTRACT

The review demonstrates a comparative evaluation of the current methods of chronic prostatitis treatment. The common views on existing methods of therapy of such patients are discussed. Was shown that the treatment of patients with chronic prostatitis should be complex and needs to keep in mind the action on all parts of the etiology and pathogenesis chains. The individual approach to each patient allows to construct a more deep and careful specific treatment scheme, improving, therefore, the effectiveness and quality of the results.

Key words: chronic prostatitis, antibacterial therapy, alfa-1-adrenoblockers, immunostimulators.

Хронический простатит остается в настоящее время весьма распространенным, недостаточно изученным и плохо поддающимся лечению заболеванием. Он поражает мужчин преимущественно молодого и среднего возраста, то есть наиболее сексуально активных, и нередко осложняется нарушением копулятивной и генеративной функции [1-6]. Поэтому крайне важным является не только медицинское, но и социальное значение проблемы повышения эффективности диагностики и лечения хронического простатита.

Имеющиеся в литературе сведения по эпидемиологии хронического простатита весьма противоречивы [2-4]. Хронический простатит составляет до 35% всех обращений к врачу по поводу урологических проблем среди мужского населения России трудоспособного возраста [7,8]. Однако большинство урологов, как в нашей стране, так и за рубежом считают, что хронический простатит является одним из распространенных заболеваний и встречается у 20-35% мужчин репродуктивного возраста [2,7,9-13,22,43].

Вместе с тем, истинная заболеваемость хроническим простатитом до сих пор остается почти не изученной [12]. Некоторые авторы [6,11,14-16,29,46], отмечают увеличение частоты обнаружения хронического простатита за последние 20 лет, что связывают как с применением более совершенных и эффективных методов его распознавания, так и с фактическим ростом заболеваемости. Возможно из-за влияния на организм вредных факторов (малоподвижный образ жизни, несоблюдение правил половой жизни, иммунодефицит и др.). Отмечено, что в последние годы стали преобладать стертые и скрыто протекающие формы болезни.

В связи с этим для правильного учета распространенности хронического простатита имеет большое значение обоснованная классификация этого заболевания.

Предложено несколько классификаций хронического простатита, но по мнению О.Б. Лорана и А.С. Сегала (2002) ни одна из них не отвечает полностью требованиям как практики, так и научных исследований [2,4].

В.Н. Ткачук и соавт. (1989) предложили подразделять хронический простатит на бактериаль-

Солихов Д.Н. 1971022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: (812)-2346657, E-mail: dr.solihov-72@mail.ru

ный и абактериальный, выделив 3 фазы активности воспалительного процесса (активная, латентная и ремиссии) [13].

В 1998 году в НИИ урологии Минздрава РФ было предложено подразделять хронический простатит на инфекционный и неинфекционный. При этом к хроническому инфекционному простатиту было предложено относить все случаи как бактериальной, так и атипичной внутриклеточной грибковой и вирусной инфекции, а также инфицирования простейшими [17].

В настоящее время наиболее распространенной за рубежом, а в последние годы принятой и в России, является классификация простатита, предложенная Национальным институтом здоровья США (НИН). [2,4,17-20]. Эта классификация включает:

- 1) острый бактериальный простатит;
- 2) хронический бактериальный (инфекционный) простатит, который выявляют у 5-10% пациентов;
- 3) хронический абактериальный (неинфекционный) простатит, который выявляют у 90-95% больных. Этот тип простатита, в свою очередь, подразделяют на два вида: 3.1) с повышением количества лейкоцитов в секрете предстательной железы и 3.2) без повышения количества лейкоцитов в секрете предстательной железы;
- 4) бессимптомный простатит, частота которого неизвестна [17,21].

В литературе описано около 100 симптомов хронического простатита [22]. Некоторые авторы [9,22] систематизируют более частые симптомы хронического простатита, а многие авторы отмечают многообразие клинических проявлений этого заболевания [6,29].

В.Н. Ткачук и соавт. (1989) считают целесообразным у больных хроническим простатитом выделить следующих симптомов: 1) болевой; 2) расстройства мочеиспускания; 3) расстройства половой функции; 4) нарушения функции почек и верхних мочевых путей; 5) изменения количества и качества эякулята; 6) нейровегетативные и психические нарушения [13]. В особую группу выделены симптомы склероза предстательной железы. Отмеченные выше симптомы у больных хроническим простатитом могут быть единственными или множественными. У одного больного преобладает лишь один симптом, а у другого – сразу несколько. Тогда, по мнению О.Л. Тиктинского и С.Н. Калининой (1994), можно говорить о том или ином варианте клинического течения хронического простатита [29].

Лечение больных хроническим простатитом должно быть комплексным и обязательно предус-

матривать воздействие на все звенья этиологии и патогенеза болезни. Оно имеет свои особенности в зависимости от возраста пациента, наличия и характера клинических проявлений заболевания, в том числе изменений психического статуса, особенностей течения болезни, стадии и фазы активности воспалительного процесса в предстательной железе, степени вовлечения в патологический процесс близлежащих органов, состояния иммунитета и других факторов [6,29,49,50]. Лечение должно быть строго индивидуальным и длительным, оно требует упорства, как от врача, так и от больного [29]. Повышению эффективности лечения больных должны способствовать более ранняя диагностика болезни и диспансеризация больных.

Предложено много схем и методов лечения больных хроническим простатитом, причем на возможность излечения от этой болезни авторы высказывают противоположные точки зрения. Так, некоторые специалисты отмечают довольно высокую эффективность предлагаемых ими схем и методов лечения [23,24], тогда как другие [25] считают хронический простатит неизлечимой болезнью.

По мнению Д.В. Кана и соавт. (1980), общая схема средств и методов лечения больных хроническим простатитом должна включать: 1) соблюдение общего режима, диеты, гигиены половой жизни; 2) противомикробное лечение; 3) стимуляцию неспецифической реактивности организма; 4) назначение общеукрепляющих средств, ферментов и витаминов; 5) гормонотерапию; 6) назначение спазмолитических средств; 7) назначение анальгезирующих средств; 8) прием седативных препаратов; 9) применение местноаналгезирующих средств; 10) массаж предстательной железы; 11) физиотерапевтические процедуры; 12) санаторно-курортное лечение; 13) психотерапию [9].

Лекарственные препараты, применяемые для лечения больных хроническим простатитом, состоят из следующих групп [19]:

1. Антибиотики и абактериальные препараты.
2. Нестероидные противовоспалительные агенты.
3. Миорелоксанты и спазмолитики.
4. Альфа – 1 – адреноблокаторы.
5. Растительные экстракты.
6. Ингибиторы 5 – альфа-редуктазы.
7. Антихолинэргические препараты.
8. Модуляторы и стимуляторы иммунитета.
9. Биорегуляторные пептиды.
10. Комплексы витаминов и микроэлементы.
11. Антидепрессанты и транквилизаторы.
12. Анальгетики.
13. Препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологические свойства крови, антикоагулянты.
14. Энзимы.
15. Противосудорожные средства.
16. Ингибиторы ксантиноксигеназы.
17. Капсаицин [19].

Этиотропному противомикробному лечению больных хроническим простатитом посвящены многочисленные работы отечественных и зарубежных исследователей [6,9,17,26-28].

Доказано, что противомикробная терапия показана только при бактериальном простатите, но она абсолютно не оправдана при абактериальном простатите [24,29]. Авторы считают не только необоснованным, но и крайне вредным назначение больным хроническим простатитом антибактериальных средств на основании лишь клинических признаков болезни, когда патогенная флора не выделена и нет лабораторного подтверждения болезни. Такое лечение, помимо весьма отрицательно-го общего влияния на организм, является фактором, усугубляющим упорное течение болезненного процесса и способствующим развитию иммунодефицитного состояния [9,11,13,29].

При проведении противомикробного лечения больным хроническим простатитом необходимо строго соблюдать общие принципы рациональной антибиотикотерапии. Доказано, что антибиотикотерапия будет эффективной лишь в том случае, если при наличии возбудителя будет обеспечена достаточная концентрация препарата в предстательной железе. Однако антибиотикотерапия у этих больных затруднена, ибо эпителий предстательной железы является барьером для диффузии противомикробных препаратов из плазмы крови в очаг воспаления и секрет предстательной железы, что было подтверждено некоторыми исследователями как в эксперименте, так и при клинических наблюдениях [13,29].

Доказано, что способность антибактериальных препаратов проходить через эпителиальный барьер определяется их липофильностью и низкой степенью связывания с плазматическим протеином. Так как большинство антибактериальных препаратов являются липидонерастворимыми, то, по мнению М. Adjiman (1973) и некоторых других исследователей, при лечении больных хроническим бактериальным простатитом необходимо использовать только жирорастворимые антибиотики [30].

Установлено, что концентрация антибактериального препарата в ткани и в секрете предстательной железы нарастает с повышением его константы диссоциации. Некоторые антибактериальные препараты (тетрациклины, цефалоспорины, хинолоны, триметоприм) имеют высокую константу диссоциации, и поэтому именно их и рекомендуют применять при хроническом простатите [6,7,10,28,29].

В.П. Александров и соавт. (1996), предложили лимфотропное введение антибиотиков при хроническом простатите.

Авторами было доказано, что при лимфотропной терапии создается терапевтическая концентрация препарата в секрете предстательной железы, превышающая концентрацию при внутримышечном введении в 4 раза. Это позволяет уменьшить суточную дозу препарата в 2 раза. Проникновение препарата в ткань предстательной железы по лимфатическим путям обуславливает его высокую концентрацию в регионарных лимфатических узлах и сосудах, что одновременно способствует улучшению лимфогенного дренажа и восстановлению микроциркуляции в предстательной железе [31].

В последние годы в печати появились работы об эффективности новых антибиотиков группы хинолонов, цiproфлоксацина (ципринол, цифран – од) и офлоксацина (таривид) и других у больных хроническим простатитом [25,28,32]. Преимуществом этих препаратов является их высокая концентрация в ткани и секрете предстательной железы. Так, после однократного внутривенного введения цiproфлоксацина в дозе 200 мг через 30 минут концентрация препарата в плазме крови составила 0,81 мг/л, в секрете предстательной железы – 1,87 мг/л, а в ткани предстательной железы – 2,45 мг/л, то есть в 3 раза выше, чем в плазме крови. После введения офлоксацина (таривид) в дозе 200 мг через 2 часа после введения концентрация препарата в сыворотке крови составила 1,8 мг/л, а в ткани предстательной железы – 5,1 мг/л, то есть почти в 3 раза больше [33].

В.Н. Ткачук и соавт. (1997) применили офлоксацин (таривид) у 52 больных хроническим бактериальным простатитом, при этом у 14 больных был хламидийный простатит. Суточная доза офлоксацина составила 400 мг, а курс лечения – от 14 до 28 дней. Положительные результаты были отмечены у всех 14 больных с хламидийным простатитом и у 36 (94,7%) из 38 больных с бактериальным простатитом. Авторы рекомендуют продолжительность лечения больных хроническим бактериальным простатитом – не менее 4 недель [32]. Н.А. Лопаткин и соавт. (1997) у 12 больных хроническим простатитом применили уротрактин (пипемидиновую кислоту). Через 7 дней лечения у 7 из 12 мужчин было отмечено снижение активности дизурии, а у 4 – ее исчезновение, и только у 1 пациента дизурия сохранялась на прежнем уровне. Через 3 недели после окончания лечения посев секрета простаты был стерильным у всех 12 больных. В.Н. Ткачук и соавт. (1998) применили уротрактин у 92 больных хроническим бактериальным простатитом с очень хорошим результатом лечения. Было доказано, что уротрактин легко (до

84%) проникает в ткань простаты и обеспечивает в ней эффективную бактерицидную концентрацию. Длительность лечения больных составила от 28 до 56 дней. У всех 92 больных после завершения лечения исчезли или существенно уменьшились все симптомы хронического простатита, а посев эякулята был стерильным у 89 (96,7%) из 92 больных. Авторы считают уротрактин препаратом выбора при хроническом бактериальном простатите благодаря быстрому его проникновению в ткань предстательной железы, выраженной бактерицидной активности в отношении бактерий, наиболее часто вызывающих простатит, и отсутствию побочных эффектов даже при длительном (56 дней) лечении [4,7,32].

В урологической клинике СПбГМУ им акад. И.П.Павлова у 125 больных хроническим абактериальным простатитом была изучена эффективность блокатора альфа-1-адренорецепторов тамсулозина, который они получали в течение 3–6 месяцев. Прием альфа-1-адреноблокаторов при хроническом абактериальном простатите позволяет улучшить дренирование предстательной железы, восстановить отток секрета из протоков этого органа, а у некоторых пациентов и выявить возбудитель заболевания, до этого находившийся в плохо дренируемых отделах предстательной железы [34,35,53].

Согласно рекомендациям Национального института здоровья США (NIH, 2002), среди 17 наиболее часто применяемых методов лечения при хроническом простатите массаж предстательной железы занимает третье место после антибиотикотерапии и применения альфа-1-адреноблокаторов и по приоритету составляет 3,3 из 5 баллов.

А.И. Неймарк и соавт. (2004) применили нimesулид у 46 больных хроническим абактериальным простатитом. В результате лечения у пациентов существенно уменьшился болевой синдром и улучшился кровоток в предстательной железе. Назначение нестероидных противовоспалительных препаратов пациентам, страдающим хроническим бактериальным простатитом, позволяет устранить болевой синдром и улучшить качество их жизни [36].

При лечении больных хроническим простатитом стали применять растительные экстракты, полученные из американской вееролистной пальмы *Serenoa repens* (пермиксон, простамол – уно), реже – из коры дерева *Pygeum africanum* (таденан, трианол) и комбинированный растительный препарат гентос [44,45,51].

С.Х. Аль-Шукри и Ю.А. Бобков (2004) изучи-

ли эффективность простамол-уно у 58 больных хроническим абактериальным простатитом и пришли к заключению, что этот препарат оказывает корригирующее действие на патологические сдвиги в системе иммунитета и гемокоагуляции. Для восстановления микроциркуляции в предстательной железе у больных хроническим простатитом, что патогенетически вполне обосновано, применяют различные лекарственные средства: галидор, трентал, эскузан и др. [37,38].

Для восстановления микроциркуляции в предстательной железе и активизации фибринолитической активности В.А. Савинов (1993), М.И. Кузнецова (1998) и др. рекомендуют у больных хроническим простатитом использовать гирудотерапию. При лечении пиявками у больных хроническим простатитом восстанавливается микроциркуляция в предстательной железе, ликвидируется отек этого органа, наступает нормализация акта мочеиспускания и увеличение концентрации лекарственных средств в очаге воспаления [39,49].

Иммунокоррегирующее лечение в последние годы довольно часто проводится у больных, страдающих хроническим простатитом. Ранее больным назначали левамизол [21], но в последние годы стали чаще назначать тималин, тимозин, Т-активин, простатилен.

По данным В.Н. Ткачука и соавт. (1989), включение в комплексную терапию больных хроническим простатитом иммуномодулятора тималина приводило к усилению функциональной активности и увеличению содержания Т-лимфоцитов, а также и к нормализации других показателей иммунитета [13].

В течение ряда лет большой популярностью пользовался раверон, а в последние годы – новый отечественный цитомедин – простатилен [11,29,40].

С.Х. Аль-Шукри и соавт. (1997) изучили влияние простатилена на показатели гемостаза в эксперименте и у больных хроническим простатитом. Оказалось, что в эксперименте простатилен уменьшал более чем в 2 раза первую стадию тромбообразования, а площадь поперечного сечения тромбов – в 1,5 раза [40].

По данным В.Н. Ткачука (2006), после лечения витапростом удалось добиться симптоматического улучшения у 97% больных хроническим простатитом, болевой синдром снизился в 3,2 раза по сравнению с исходным уровнем, а расстройства акта мочеиспускания – в 3,1 раза. У больных после лечения улучшились параметры тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза. Витапрост оказал влияние и на иммунологический статус больных хроническим простатитом. Бактериальным храни-

ческим простатитом следует считать только те случаи, при которых в специфическом для предстательной железы материале (секрете простаты, эякуляте) выявляют патогенный бактериальный возбудитель, и обязательно – отличный от возбудителей, выявляемых при исследовании уретры [12,53].

В.Н. Ткачук и соавт. (2000, 2006) доказали, что у больных хроническим бактериальным простатитом применение вобензима в комплексе с традиционной антибактериальной терапией существенно повышает эффективность лечения [14,41].

В.Н. Ткачук и А.Э. Лукьянов (2006) для лечения 135 больных хроническим простатитом, осложнившимся психогенной эректильной дисфункцией, использовали антидепрессант широкого спектра действия тритико (тразодон) по 150 мг один раз в сутки перед сном в течение 6 недель. В большинстве случаев при хроническом простатите необходимо уделить внимание нормализации психического статуса больного, используя как лекарственные средства, так и рациональную психотерапию [12].

В последние годы с целью повышения эффективности лечения больных хроническим простатитом в комплекс лечебных мероприятий, помимо антибиотикотерапии, иммунотерапии, средств, улучшающих микроциркуляцию в предстательной железе, стали включать и различные физиотерапевтические методы (УВЧ, ректальный электрофорез, локальную микроволновую гипертермию, электролазерную терапию и др.).

О положительном воздействии у больных хроническим простатитом локальной микроволновой терапии сообщали некоторые авторы [7,8,12,22,42,47], которые использовали как трансректальную, так и трансуретральную гипертермию.

В лечении больных хроническим простатитом используют и оперативные методы. Последние чаще всего необходимы при третьей, уже необратимой, стадии болезни – склерозе предстательной железы. Методом выбора при лечении таких больных в последние годы считают трансуретральную резекцию шейки мочевого пузыря, семенного бугорка, предстательной железы.

Следует признать, что в настоящее время отсутствуют в достаточной степени обоснованные подходы к терапии хронического простатита. Очевидно, что лечение должно быть направлено на устранение инфекционного агента, нормализацию иммунного статуса, регрессию воспалительных изменений и восстановление функциональной активности простаты. Таким образом, все аспекты

проблемы хронического простатита нуждаются в дальнейшем углубленном изучении.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Бобков ЮА, Горбачев АГ, Ткачук ВН. Наш опыт применения простатилена в урологии. *Урология* 2003; (6): 32-36
2. Лоран ОВ, Сегал АС. Хронический простатит. X Российский съезд урологов: Материалы. М., 2002; 209-222
3. Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Тедеев ВВ, Носовицкий ПБ. Гентос в лечении хронического абактериального простатита. *Урология* 2003; (6): 30-32
4. Сегал АС, Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ. Качество жизни больных хроническим простатитом. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 12-17
5. Nickel J. Clinical evaluation of the patients pressing with prostatitis. *Eur Urol* 2003; 2: 11-14
6. Nickel J, Corcos K, Andersen P et al. Antibiotic therapy for chronic prostatitis. *J Urol* 1998; 159 (5): 272
7. Лопаткин НА. (ред.) *Руководство по урологии, том II*. Медицина, М., 1998; 400-439
8. Лопаткин НА, Аполихин ОИ, Сивков АВ, Ощепков ВН, Егоров АА. Результаты монотерапии тразозинном (корнам) больных хроническим неинфекционным простатитом. *Урология*, 2002; (6) (приложение): 37-51
9. Кан ДВ. Хронический неспецифический простатит. Материалы III Всесоюзного съезда урологов. Минск, 1984; 180-187
10. Тиктинский ОЛ. (ред.) *Руководство по андрологии*. Медицина, Л., 1990; 416
11. Ткачук ВН. Диагностика и лечение воспалительных заболеваний предстательной железы. Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы. Пермь, 1994; 4-9
12. Ткачук ВН. *Хронический простатит*. Медицина для всех, М., 2006; 112
13. Ткачук ВН, Горбачев АГ, Агулянский ЛИ. *Хронический простатит*. Медицина, Л., 1989; 205
14. Ткачук ВН. *Современные методы лечения больных хроническим простатитом: Пособие для врачей*. СПб, 2000; 46
15. Fawzy A, Shirvani A. The incidence of chronic prostatitis in ultrasound guided prostate biopsy of asymptomatic men with elevated PSA. *Urology* 1997; 80(2): 247
16. Pycha A, Madershaber S. The ageing lower urinary tract: a comparative urodynamic study of males. *Urology* 1997; 80(2): 344
17. Аполихин ОИ, Абдуллин ИИ, Сивков АВ и др. Хронический простатит. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 5-12
18. Пушкарь ДЮ. Лечение хронического бактериального простатита. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 289-314
19. Сивков АВ, Ощепков ВН, Егоров АА. Терапия хронического абактериального простатита. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 216-230
20. Krieger I, Riley D. Prostatitis: what is the role of infection. *Intern J Antimicrob Agents* 2002; 19(6): 475-479
21. Rosette I, Hubregtse M, Debruyne F. Diagnosis and treatment of patients with prostatitis syndromes. *Urology* 1993; 41: 301-307
22. Мазо ЕБ. Хронический инфекционный простатит. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 267-289
23. Пасечников СП, Никитин ОД. Применение простамол-уно в лечении больных хроническим простатитом. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М., 2004; 457-458
24. Al-Shukri S, Tkachuk VN. Chronic prostatitis (diagnosis and treatment). First Russian – Finnish Symposium on Urology: Abstracts. St.-Petersburg, 1998; 13-17

25. Baert L. La prostatite bacterienne chronique et son traitement actuel. *Ann Urol* 1977; 11(4): 275-279
26. Деревянко ИИ, Нефедова ЛА, Камалов АА. Алгоритм лечения бактериальных простатитов. X Российский съезд урологов: Материалы. М, 2002; 271-272
27. Живов АВ, Горячев ИА, Петров СБ и др. Антибиотикотерапия хронического простатита. Тезисы доклада Пленума Всероссийского общества урологов. Пермь, 1994; 73-74
28. Трапезникова МФ, Савицкая КИ, Аль-Сури А и др. Ципрофлоксацин при лечении хронического бактериального простатита. *Урология и нефрология* 1995; (5): 20-23
29. Тиктинский ОЛ (ред.). *Руководство по андрологии*. Медицина, Л., 1990; 416
30. Adjiman M. Prostatitis Chroniques maladies d'avenir. *Ann Urol* 1973; 7 (4); 201-204
31. Александров ВП, Печерский АВ. Лимфотропное введение антибиотиков при хроническом простатите. Сборник научных трудов IV международной научно-практической конференции урологов и нефрологов. СПб, 1996; 220-221
32. Ткачук ВН, Кузнецова МИ, Рудакова АВ. Применение фторхинолонов при воспалительных заболеваниях почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. *Новости фармакотерапии* 1997; (2): 117-123
33. Naber K. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis. *Urology* 2003; [suppl 2]: 23-26
34. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Кузнецова МИ, Торосян ОР. Тамсулозин в лечении больных хроническим простатитом. *Урология* 2000; (5): 18-20
35. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Торосян ОР. Эффективность тамсулозина у больных хроническим простатитом. X Российский съезд урологов: Материалы. М., 2002; 331-332
36. Неймарк АИ, Яковец ЯВ, Алиев РТ. Опыт использования найза (нимесулид) в комплексном лечении больных хроническим абактериальным простатитом с синдромом хронической тазовой боли. *Урология* 2004; (5): 31-34
37. Горбачев АГ. Биорегулирующая терапия больных хроническим простатитом. Тезисы доклада Пленума Всероссийского общества урологов. Пермь, 1994; 43
38. Горбачев АГ, Аль-Шукри СХ, Бобков ЮА. Простатилен в комплексном лечении больных абактериальным хроническим простатитом. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М, 2004; 233
39. Савинов ВА. Гирудотерапия в урологической практике. Тезисы доклада Пленума Всероссийского общества урологов. Пермь, 1994; 71
40. Аль-Шукри СХ, Петрищев НН, Горбачев АГ. и др. Влияние простатилена на показатели гемостаза при хроническом простатите (клинико-экспериментальные исследования). *Урология и нефрология*, 1997; (3): 38-41
41. Носков НЮ. Применение вобензима в комплексной терапии больных хроническим простатитом. *Нефрология* 2004; 8(3): 84-86
42. Кадири ТР, Аль-Шукри СХ. Лечение копулятивной дисфункции у больных хроническим простатитом на аппарате АМВЛ-01 «ЯРОВИТ». *Здравоохранение Таджикистана* 2007(4); 74-77
43. Fowler I. Antimicrobial therapy for bacterial and nonbacterial prostatitis. *Urology* 2002; 60 (6): 24-26
44. Аляев ЮГ, Григорян ВА, Хохлов МА. Использование препарата простамол-уно в комплексном лечении хронического простатита. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М, 2004; 396-397
45. Аляев ЮГ, Винаров АЗ, Локшин КЛ и др. Эффективность и безопасность простамол-уно у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология* 2006; (1): 47-50
46. Акулович АИ. *Патогенез, диагностика и лечение неспецифического застойного простатита*. Автореферат дис. канд. мед. наук. Киев, 1982; 16
47. Александров ВП, Гусаков АФ, Кузин ГГ. Лечение хронического простатита с использованием аппарата «Андро-гин». Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. М, 2004; 393
48. Жульнев АП, Крахмалева ОЮ, Коузова ЛИ. Гирудотерапия в комплексном лечении хронического простатита. Пленум правления Российского общества урологов: Материалы. 2004; 423-424
49. Каплун МИ. *Хронический простатит*. Уфа, 1984; 254
50. Кузнецова МИ. *Особенности клинического течения и комплексное лечение хронического простатита у моряков*. Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 1998; 18
51. Мазо ЕБ, Дмитриев ДТ. Клинический эффект применения препарата «простамол-уно» у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и хроническим простатитом. *Урология*, 2001; (5): 38-41
52. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Лотцан-Медведев КВ. Оценка эффективности витапрост у больных хроническим абактериальным простатитом. *Урология* 2006; (2): 71-75
53. Barbalias G, Nikifordies G, Liatsikos E. Alphablockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics. *Urology* 1998; 159: 883-887

Поступила в редакцию 14.01.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

© С.Х.Аль-Шукри, А.Г.Горбачев, С.Ю.Боровец, 2009
УДК 616.62-002-036.11-08

С.Х. Аль-Шукри¹, А.Г. Горбачев¹, С.Ю. Боровец¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОСТАТИЛЕНА ПРИ ОСТРОМ ЦИСТИТЕ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

S.H. Al-Shuckri, A.G. Gorbachev, S.Yu. Borovets

THE EFFECTIVENESS OF PROSTATILEN IN ACUTE CYSTITIS (CLINICAL AND EXPERIMENTAL INVESTIGATION)

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить эффективность лечения больных острым циститом ректальными суппозиториями простатилена (ОАО «Цитомед»). **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Для воспроизведения острого цистита в полость мочевого пузыря 60 беспородных белых крыс-самок через уретру вливали 0,5 мл смеси димексида и ортоксилла 3:1 при экспозиции 3 минуты. Лечение начинали на следующий день, их разделили на 4 группы. Крысам 1-й группы (n=20) ежедневно внутримышечно вводили простатилен в дозе 0,1 мг/100 г один раз в сутки в течение 10 дней, во 2-й группе – в те же сроки и внутримышечно – фортум из расчета 1,0 мг/100 г, в 3-й группе (n=10) лечение не проводили, в 4-ой группе были интактные крысы (n=10). На следующий день после последней инъекции крыс забивали путем декапитации и производили макроскопическое исследование мочевого пузыря и общий анализ мочи, рассчитывали весовой коэффициент. В клинических условиях эффективность простатилена проверена при лечении 18 женщин в возрасте от 17 до 42 лет, которым вводили простатилен в суппозиториях ежедневно в течение пяти дней интравагинально на ночь. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Лечение простатиленом в эксперименте дало результат, сопоставимый, в том числе и по показателям весового коэффициента, с таковым при лечении фортумом. Макроскопическое исследование мочевого пузыря крыс показало незначительное утолщение его стенок, слизистая была неизменной. Слизистая нелеченных крыс была отечной и гиперемизированной с очагами кровоизлияния. В клинических условиях лейкоцитурия и эритроцитурия, равно как и клинические симптомы болезни, прекращались к исходу 7–8 дня от начала лечения. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Экспериментальные и клинические исследования показали эффективность простатилена в лечении острого цистита. Его применение показано как при монотерапии, так и при комплексном лечении таких больных, что позволит в некоторых случаях отказаться от назначения антибиотиков.

Ключевые слова: простатилен, острый цистит, лечение.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to evaluate the effectiveness of the treatment of the patients with acute cystitis by rectal suppositories Prostatilen (Cytomed). **MATERIALS AND METHODS.** For the reproduction of acute cystitis in the urinary bladder cavity of the 60 white female rats of uncertain breed through the urethra was injected 0,5 ml of the suspension of dimexid and orthoxsilol in ration 3:1 and exposition of 3 minutes. The treatment began on the next day and were divided into 4 groups. The rats of the 1st group (n=20) daily received prostatilen in intramuscular injections in the dose of 0,1 mg/100 g during 10 days, in the 2nd group during the same dates and intramuscular – fortum in the dose of 1,0 mg/ 100g, the third group (n=10) there was no treatment and the fourth group consisted of intact rats (n=10). On the next day after the last injection the rats were decapitated and had a macroscopic investigation of the urinary bladder and general urinary test, and weight coefficient was calculated. In clinical conditions the effectiveness of prostatilen was tested in treatment of 18 women from the age of 17 to 42, who were injected prostatilen in suppositories daily during 5 days at night. **RESULTS.** The treatment of prostatilen in experimental conditions gave a result comparable also in the weight coefficient data with those in treatment of fortum. The macroscopic evaluation of the urinary bladder showed a non significant increase in the wall thickness of the urinary bladder, the mucus lining did not change. The mucus of the non treated patents had edema and hyperemia with local bleedings. In clinical conditions the leucocyteuria and erythrocyteuria, as well as clinical signs of the disease, seized by 7-8th day from the beginning of the treatment. **CONCLUSION.** Experimental and clinical investigations showed the effectiveness of prostatilen in treatment of acute cystitis. Its use showed in monotherapy as well as in complex treatment of such patients, that in some cases its is possible to refuse from antibacterial therapy.

Key words: prostatilen, acute cystitis, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Острый цистит относится к числу наиболее частых болезней мочевой системы. С появлени-

ем антибиотиков и химиопрепаратов с бактерицидным действием их стали широко назначать в качестве средства этиотропного воздействия, в том числе при лечении больных острым циститом. В последние годы при лечении неосложненных форм острого цистита весьма популярными стали фторхинолоны (левофлоксацин) [1], поскольку при ис-

Боровец С.Ю. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии, тел.: (812) 234-66-57, факс: (812) 234-62-59; e-mail: sborovets@mail.ru

пользовании уроантисептиков, включая нефторированные хинолоны, нитрофураны и др. не удастся достигнуть высоких концентраций препарата в мочевых путях. К новым антибактериальным препаратам широкого спектра действия, с высокой эффективностью применяющимся для лечения острого цистита, относят монурал (фосфомицина трометамол). Преимуществами последнего являются его способность препятствовать адгезии микроорганизмов к уротелию, а также создавать высокие концентрации в моче, длительно сохраняющиеся после однократного приема препарата [2].

Впрочем, существенного влияния на продолжительность и результаты лечения современные антибиотики и уроантисептики не оказали. Поэтому продолжается поиск новых средств более адекватного воздействия на этиологию и патогенез острого цистита [1,3,4].

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности лечения больных острым циститом ректальными суппозиториями простатилена (ОАО «Цитомед»). При этом мы исходили из полифункциональности препарата и положительного опыта применения его при лечении больных хроническим простатитом, пиелонефритом и др. [5,6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Чтобы оценить возможные перспективы использования простатилена при лечении больных острым циститом, нами было проведено экспериментальное исследование на 60 беспородных белых крысах-самках. Все крысы были разделены на 4 группы.

Для воспроизведения острого цистита в полость мочевого пузыря крыс через уретру вливали 0,5 мл смеси димексида и ортоксилла в соотношении 3:1 при экспозиции 3 минуты.

Лечение начинали на следующий день после введения патогенной смеси в мочевой пузырь. Крысам 1-й группы (n=20) ежедневно внутримышечно вводили простатилен в дозе 0,1 мг/100 г один раз в сутки в течение 10 дней, крысам 2-й группы – в те же сроки также внутримышечно вводили фортум из расчета 1,0 мг/100 г, в 3-й группе (n=10)

крысы лечения не получали и в 4-ой группе были интактные крысы (n=10).

На следующий день после последней инъекции крыс забивали путем декапитации и производили макроскопическое исследование мочевого пузыря и общий анализ мочи. За лейкоцитурию принимали количество лейкоцитов больше 50 в поле зрения.

Одним из достоверных критериев, характеризующих патологические процессы в больном органе и организме в целом является весовой коэффициент, определяемый как отношение массы органа в мг к массе тела в граммах [7].

В клинических условиях эффективность простатилена проверена при лечении 18 женщин в возрасте от 17 до 42 лет, обратившихся в урологическую клинику. Жалобы их были характерными для острого цистита. Из них 12 человек заболели впервые. У остальных 6 человек эпизоды острого цистита случались в прошлом от двух до 8 раз. Существенного разнообразия в вариантах проводившегося лечения и его продолжительности мы не отметили.

Всем больным было назначено лечение простатиленом – суппозитории ректальные (ОАО «Цитомед»). Свечи больные устанавливали самостоятельно ежедневно на ночь интравагинально в течение пяти дней. Наличие эритроцитурии мы не считали противопоказанием для применения простатилена, поскольку рассматривали ее как одно из проявлений основной болезни и связывали с застоем крови в венах мочевого пузыря. Конечно, всем больным было рекомендовано избегать охлаждения и исключить употребление острой, раздражающей пищи.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При макроскопическом исследовании мочевого пузыря крыс, получавших лечение простатиленом или фортумом, обращало на себя внимание лишь некоторое утолщение его стенок, слизистая же была неизменной. Наоборот, для слизистой нелеченных крыс при наличии острого цистита характерными изменениями были выраженный отек

Влияние простатилена и фортума на показатели лейкоцитурии и весового коэффициента у крыс при остром цистите ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Группы крыс			
	Исследуемая		Контрольная (n=10)	Интактная (n=10)
	Простатилен (n=20)	Фортум (n=20)		
Частота лейкоцитурии, %	17	17,7	100	0
Среднее число лейкоцитов, 1/мкл	8100±620	8000±750	17350±1370	680±220
Весовой коэффициент	3,1±0,05*	3,15±0,1	3,56±0,17	3,0±0,15

Примечание: * – достоверное ($p < 0,1$) различие с показателем в контрольной группе.

и гиперемия, очаги кровоизлияния в ней, отчетливый сосудистый рисунок.

Как следует из показателей, приведенных в таблице, результаты лечения простатиленом оказались положительными и сопоставимыми с результатами, полученными при лечении антибиотиком фортумом. Лишь у незначительного числа крыс после лечения сохранялось избыточное количество лейкоцитов.

Сопоставимыми оказались результаты лечения острого цистита простатиленом и фортумом и по показателям весового коэффициента.

Лечение простатиленом острого цистита у женщин также оказалось весьма эффективным. Перед началом его при анализе мочи у всех больных количество лейкоцитов не поддавалось подсчету из-за большого их количества. У двух женщин в моче присутствовала видимая невооруженным глазом примесь крови.

Лабораторные исследования в процессе лечения показали начавшееся уже после третьей процедуры уменьшение интенсивности лейкоцитурии и эритроцитурии. Через два дня после окончания курса лечения только у трех человек сохранялась незначительная лейкоцитурия (до 15 в поле зрения). У остальных состав мочи к этому сроку нормализовался. Общее состояние больных оставалось удовлетворительным. Они хорошо переносили лечение, никаких отрицательных реакций на введение препарата не наблюдали.

При повторном посещении больные сообщили, что улучшение, проявлявшееся, главным образом, уменьшением интенсивности болевых ощущений, они почувствовали уже на четвертый день. При этом более редкими и менее повелительными по характеру становились и позывы на мочеиспускание, а само оно – менее болезненным. К этому же сроку прекращалась и макрогематурия. К исходу 7-8 дня от начала лечения клинические симптомы уже переставали беспокоить больных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты макроскопического исследования мочевого пузыря после лечения острого цистита в эксперименте показали высокую эффективность простатилена, снижающего активность воспаления. Они оказались вполне сопоставимыми с результатами лечения острого цистита фортумом, хотя у простатилена и отсутствуют выраженные бактерицидные свойства [8]. Мы считаем, что патофизиологическим механизмом уменьшения активности воспалительного процесса при лечении острого цистита простатиленом является способность препарата ингибировать тромбоцитарно-сосудистый механизм гемостаза и оказывать стимулиру-

ющее влияние на фибринолитическую активность крови [9], стимулировать синтез антител к гистамину и серотонину, снижать чувствительность тканей к медиаторам воспаления, уменьшать количество циркулирующих в крови иммунных комплексов [10]. Нормализуя микроциркуляцию и устраняя возможные нарушения иммунитета, препарат оказывает этим самым противовоспалительное и противоотечное действие и разрывает цепь патологических реакций, обуславливающих воспаление [10,11]. Комплекс этих свойств позволяет отнести простатилен к средствам прямого действия на патогенез воспаления.

Идея использования простатилена при лечении острого цистита в клинической практике исходила из полученных в эксперименте положительных результатов, а также общности происхождения мочеполовых органов и факта наличия у простатилена известных свойств, позволяющих считать его средством патогенетического воздействия при воспалительных болезнях. К тому же эффективность и хорошая переносимость простатилена доказаны при лечении больных хроническим простатитом, аденомой предстательной железы и пиелонефритом [5,12,13]. Полагаем, что уменьшение интенсивности дизурии у больных при лечении простатиленом объясняется не только подавлением активности воспаления, но и регулирующим влиянием препарата на гладкомышечные клетки детрузора.

Наблюдения, касающиеся эффективности лечения простатиленом больных острым циститом, являются еще одним веским аргументом, подтверждающим патогенетическую обоснованность и клиническую целесообразность использования простатилена для воздействия на патогенез воспалительных болезней. Наряду с высокой клинической эффективностью, важным положительным качеством простатилена является отсутствие местного или общего побочного действия. Не было зафиксировано ни одного случая аллергических реакций или признаков его непереносимости у наблюдавшихся больных. В этом отношении простатилен не отличается от других пептидных биорегуляторов, характерным свойством которых является отсутствие у них молекулярной видоспецифичности. Нелишне подчеркнуть и то, что простатилен не только хорошо переносится больными, но и сочетается со средствами этиотропного лечения [6,10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты лечения острого цистита оказались вполне удовлетворительными, причем эффективность действия доказана как данными эксперимен-

тального исследования, так и клинического. Это позволяет высказать уверенность в возможности и целесообразности применения простатилена как при монотерапии, так и в случае комплексного лечения больных острым циститом в клинической практике. Мы не считаем простатилен альтернативным препаратом, но уверены, что его использование позволит в некоторых случаях отказаться от назначения антибиотиков при лечении таких больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пушкарь ДЮ, Зайцев АВ, Лоран ОБ, Синякова ЛА, Авдошин В.П. Эффективность левофлоксацина при лечении рецидивирующего цистита у женщин. *Урология* 2006; 2: 54 – 57
2. Синякова ЛА, Косова ИВ Применение фосфомицина трометамола в лечении инфекций нижних отделов мочевыводящих путей. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7 (2): 2 – 7
3. Fihn SD Acute Uncomplicated Urinary Tract Infection in Women. *N Engl J Med* 2003; 349 (3): 259 – 266
4. Nicolle L, Anderson PA, Conly J et. al. Uncomplicated urinary tract infection in women. Current practice and the effect of antibiotic resistance on empiric treatment. *Can Fam Physician* 2006; 52 (5): 612 – 618
5. Аль-Шукри СХ, Бобков ЮА, Горбачев АГ, Кузьмин ИВ, Ткачук ВН. Наш опыт применения простатилена в урологии. *Урология* 2003; 6: 32 – 36
6. Борисенко КК, Хилинский ММ, Малышев АМ, Медведева ИИ. Опыт применения простатилена в терапии хронического простатита. *Вестн дерматологии и венерологии* 1991; 8: 47 – 50
7. Войно-Ясенецкий МВ Жоботинский ЮМ. Источники ошибок при морфологических исследованиях. Медицина, Л., 1970; 7 – 18
8. Бойко НИ, Корнюшенко ОН. Изучение антимикробной активности препарата простаты. В: Пептидные биорегуляторы-цитомедины: Материалы конференции. СПб., 1992; 32 – 33
9. Горбачев АГ, Ахмаджев ДН, Боровец СЮ. Влияние регуляторного пептида из предстательной железы – простатилена – на систему гемостаза в эксперименте. Деп. ВИНТИ, 1995; 5
10. Петрищев НН, Михайлова НА, Горбачев АГ и др. Влияние комплекса полипептидов, выделенных из предстательной железы животных, на тромбообразование. *Патол физиол и экспер терапия* 1991; (4): 5 – 6
11. Кузник БИ, Морозов ВГ, Хавинсон ВХ Цитомедины. Наука, СПб; 1998; 6 – 10
12. Аль-Шукри СХ, Горбачев АГ, Боровец СЮ и др. Влияние простатилена на расстройства мочеиспускания у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология* 2005; (5): 25–26
13. Аль-Шукри СХ, Горбачев АГ, Кузьмин ИВ. Опыт применения простатилена у больных хроническим пиелонефритом. *Урология и нефрология* 1998; (2): 61–62

Поступила в редакцию 10.03.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

© Д.Н.Солихов, 2009
УДК 616.65-002-036.12-08

Д.Н. Солихов¹

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЛАВОМАКСА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПРОСТАТИТОМ

D.N. Solihov

THE EFFECTIVENESS OF THE LAVOMAX USE IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONICLE BACTERIAL PROSTATITIS

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - оценка эффективности применения лавомакса у больных хроническим бактериальным простатитом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**. Объектом исследования были 59 пациентов, которые разделены на контрольную и основную группу. Контрольная группа состояла из 24 пациентов, получавших традиционную терапию хронического бактериального простатита, а основная группа – из 35 пациентов, которые кроме традиционной терапии дополнительно принимали иммуномодулятор Лавомакс. **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Через три недели лечения у пациентов основной группы происходило увеличение содержания Т-лимфоцитов с $43,2 \pm 3,4$ до $62,10 \pm 3,17\%$, с полной нормализацией у 32 больных (91,4%), в то время как в контрольной группе этот показатель нормализовался лишь у 16 пациентов (67%). Лавомакс усилил функциональную активность Т-лимфоцитов, более выраженно повысив содержание в крови Т-хелперов – с $30,2 \pm 3,4\%$ до $36,7 \pm 3,8\%$ в основной группе, а также увеличив соотношение Т-супрессоры/Т-хелперы с $0,93 \pm 0,21$ до $1,73 \pm 0,19$. Лавомакс положительно повлиял на гуморальный иммунитет, повышая уровень IgA с $0,78 \pm 0,17$ г/л до $4,12 \pm 1,18$ г/л; в контрольной группе этот показатель достоверно не изменился. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Полученные результаты свидетельствуют об эффективности иммунотерапии с использованием Лавомакса у пациентов с хроническим бактериальным простатитом.

Ключевые слова: хронический бактериальный простатит, лечение, иммуномодулятор лавомакс.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation is the evaluation of the effectiveness of the lavomax use in patients with chronicle bacterial prostatitis. **PATIENTS AND METHODS**. The objects of the investigation were 59 patients who were divided in the control and basic group. The control group included 24 patients, who had traditional therapy of the chronicle bacterial prostatitis, and the basic group – of 35 patients, who besides traditional therapy in addition received immunomodulator Lavomax. **RESULTS**. After the three weeks of treatment the patients of the basic group had an increase in T-lymphocytes amount from $43,2 \pm 3,4$ to $62,10 \pm 3,17\%$, with full normalization in 32 patients (91,4%), while in the control group this figure came to normal amount only in 16 patients (67%). Lavomax increased the functional activity of T-lymphocytes. More obvious was the increase of blood T-helpers – from $30,2 \pm 3,4\%$ to $36,7 \pm 3,8\%$ in the basic group, and also with the increase of the T-suppressor/T-helper ratio from $0,93 \pm 0,21$ to $1,73 \pm 0,19$. Lavomax had a positive influence on humoral immune system, with the increase of IgA level from $0,78 \pm 0,17$ g/l to $4,12 \pm 1,18$ g/l, in control group this figure did not show relative change. **CONCLUSION**. The received data demonstrates the effectiveness of immunotherapy with the use of Lavomax in patients with chronicle bacterial prostatitis.

Key words: chronicle bacterial prostatitis, treatment, immunomodulator lavomax.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический простатит, известный в медицине с 1850 года, и в настоящее время остается весьма распространенным заболеванием. При этом он недостаточно изучен и плохо поддается лечению. Простатит поражает мужчин преимущественно молодого и среднего возраста, то есть наиболее сексуально активных, и, нередко, осложняется нарушением копулятивной и генеративной функций. В связи с этим крайне важным является не только

медицинское, но и социальное значение проблемы повышения эффективности диагностики и лечения хронического простатита [1-6]. Следует признать, в настоящее время отсутствуют в достаточной степени обоснованные подходы к терапии хронического бактериального простатита. Очевидно, что лечение должно быть направлено не только на устранение инфекционного агента, но и на нормализацию иммунного статуса, регрессию воспалительных изменений и восстановление функциональной активности простаты. К основным принципам терапии больных хроническим бактериальным простатитом можно отнести следующие: воздействие

Солихов Д.Н. 1971022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра урологии. Тел.: (812)-2346657, E-mail: dr.solihov-72@mail.ru

на все звенья этиологии и патогенеза заболевания, учет активности и степени распространенности процесса, применение комплекса терапевтических мероприятий [2,5,7].

Антибактериальная терапия является ведущим звеном комплексного лечения бактериальных простатитов. Лечение может также включать средства, улучшающие микроциркуляцию и дренаж акцинов, препараты, повышающие неспецифическую реактивность организма, иммуномодуляторы, ферментные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, физиотерапию, симптоматические средства. Длительное применение антибактериальных средств при хроническом бактериальном простатите, как правило, сопровождается гемопатом-, нефро- и нейротоксическими эффектами, аллергическими реакциями, а при длительном и нерациональном применении антибиотиков приводит к развитию выраженного дисбактериоза кишечника и снижению иммунитета. Эти осложнения антибиотикотерапии не позволяют безоговорочно и в полной мере применять данные препараты в качестве монотерапии у всех пациентов, особенно при рецидивирующей или смешанной инфекции. Многие исследователи в этих случаях показали целесообразность проведения рациональной антибиотикотерапии в сопровождении иммуномодулирующего препарата, препятствующего возникновению побочных эффектов антибактериальной терапии и обладающего терапевтическим взаимодействием [2,8]. Элиминация любого инфекционного возбудителя является результатом синергического взаимодействия между защитными силами макроорганизма и антимикробными агентами. Антибиотики, противовирусные и противогрибковые средства будут мало или вовсе неэффективными у людей с пониженным антиинфекционным иммунитетом. Поэтому понятна причина их низкой эффективности при лечении хронических инфекционных процессов, особенно в тех случаях, когда микробы обладают еще и антибиотикорезистентностью. Отсюда логически следует вывод, что применение иммунотропных, то есть обладающих избирательным воздействием на иммунитет, препаратов является целесообразным в комплексном лечении хронических инфекционных заболеваний, в том числе и при лечении больных хроническим бактериальным простатитом [7-11]. Для того, чтобы правильно назначать иммуномодуляторы пациентам с инфекционными процессами, следует помнить об основных принципах антиинфекционной защиты [9]. Существует много иммунотропных препаратов, воздействующих на отдельные звенья иммунитета. Это интерфероны, стимуляторы эн-

догенной продукции интерферонов, стимуляторы клеточного иммунитета и факторы неспецифической защиты. Отечественные специалисты значительно шире, чем зарубежные, используют при хроническом простатите препараты, корригирующие процессы иммунитета [2,3,5]. В настоящее время появляются новые препараты этой группы. В данной статье приводится опыт применения отечественного иммуномодулятора лавомакса в комплексном лечении больных хроническим бактериальным простатитом. Лавомакс – препарат, обладающий противовирусным и иммуномодулирующим эффектом. Он стимулирует образование в организме альфа-, бета- и гамма- интерферонов. После приема внутрь максимум продукции интерферона определяется в последовательности кишечник – печень – кровь через 4 – 23 часа. Препарат стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры. Целью настоящей работы явилось оценить эффективность применения лавомакса у больных хроническим бактериальным простатитом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Основную группу составили 35 пациентов с хроническим бактериальным простатитом (средний возраст $33,5 \pm 0,9$ года), получающих в комплексном лечении Лавомакс, контрольную – 24 пациента с хроническим бактериальным простатитом, получающих стандартное лечение, но без назначения лавомакса (средний возраст $31,1 \pm 1,2$ год).

У всех пациентов проводился сбор анамнеза. Основными критериями обострения при хроническом простатите были боли в промежности, рези при мочеиспускании, изменения в анализе эякулята и простатического секрета.

Лабораторные исследования включали клинический и биохимический анализы крови, анализ мочи, микроскопию мазка из уретры, секрета простаты и эякулята с окраской по Грамму, УЗИ предстательной железы, выявление возбудителя методом посева эякулята и полимеразной цепной реакции (ПЦР), определение показателей иммунного статуса (IgA, IgM, IgG, число Т – лимфоцитов, Т – хелперов, Т – супрессоров, соотношение Тх/Тс), определение уровня простата специфического антигена (ПСА) и измерение уровней сывороточного интерферона (ИФН).

Все больные получали антибактериальные препараты фторхинолонового ряда. Пациентам основной группы с первого дня лечения дополнительно

Таблица 1
**Клиническая эффективность лечения
больных хроническим бактериальным
простатитом**

	Лавомакс+стандартная терапия (n = 35)	Стандартная терапия (n=24)
Клиническое выздоровление	23 (65,7%)	11 (45,8 %)
Улучшение	9 (25,7%)	9 (37,5%)
Без эффекта	3 (8,6%)	4 (16,6%)

был назначен лавомакс в виде таблеток по следующей схеме: в первые двое суток по 0,125 г, затем через 48 часов по 0,125 г. Курсовая доза – 1,75 г. Антибактериальная терапия проводилась в течение 4-х недель, согласно рекомендациям ВОЗ. Лабораторный контроль осуществляли через 3 недели терапии. Всех пациентов осматривали в конце каждой недели лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Длительность заболевания к началу лечения составила в основной группе $5,61 \pm 3,0$ недели, в контрольной группе – $6,4 \pm 1,6$ недели. При проведении иммунологического исследования до лечения у всех пациентов обеих групп были выявлены различные нарушения как клеточного, так и гуморального звена. При этом комбинированное снижение клеточного и гуморального иммунитета выявлено у 27 пациентов (77,1%) основной группы и у 20 пациентов (83,3%) контрольной группы. Исходно у больных обеих групп отмечалось снижение не только общего количества Т-лимфоцитов, но и субпопуляций Т-хелперов и Т- супрессоров в периферической крови, а также хелперно-супрессорного соотношения Т-лимфоцитов, что определяло снижение функциональной активности клеточ-

ного звена иммунитета. Также были выявлены изменения в гуморальном звене: повышение уровня IgA, IgG. Клиническую эффективность лечения оценивали по динамике симптомов заболевания, данным осмотра и иммунологического статуса, анализу простатического секрета. Эффект оценивался как клиническое выздоровление в случае полной нормализации всех указанных выше параметров, как улучшение – при сохранении каких-либо отклонений и без эффекта – при отсутствии какой либо динамики. Как показано в табл. 1, эффективность лечения хронического бактериального простатита при добавлении к стандартной терапии Лавомакса оказалась выше эффективности стандартного лечения и составила 91,4% против 83,3%. При этом переносимость лечения у всех больных основной группы была хорошей, побочные эффекты не отмечены ни в одном наблюдении.

На фоне лечения Лавомаксом зафиксировано более раннее (уже к концу второй недели, в среднем на 12-13-й день), по сравнению со стандартной терапией (в среднем на 17-18-й день лечения) улучшение самочувствия, состояния простатического секрета и иммунологических показателей. Так, через три недели лечения у пациентов основной группы происходило увеличение Т-лимфоцитов с $43,2 \pm 3,4$ до $62,10 \pm 3,17$ %, с полной нормализацией у 32 больных (91,4%), в то время как в контрольной группе этот показатель нормализовался лишь у 16 пациентов (67%). Лавомакс усилил функциональную активность Т-лимфоцитов, более выраженно повысив содержание в крови Т-хелперов – с $30,2 \pm 3,4$ до $36,7 \pm 3,8$ % в основной группе, а также увеличив соотношение Т-супрессоры/Т-хелперы с $0,93 \pm 0,21$ до $1,73 \pm 0,19$. Лавомакс по-

Таблица 2
Показатели интерферонового статуса у обследованных больных, $\bar{X} \pm m$

Показатели, Е/мл	Хронический бактериальный простатит в фазе обострения			Здоровые доноры
	Клинические проявления	Процесс лечения	После лечения	
Сывороточный ИФН	$2,7 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,6$
Спонтанная ИФН-реакция лейкоцитов	$5,4 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,5$	$4,2 \pm 0,03$	$4,2 \pm 0,03$
Продукция ИФН- α/β	$19,6 \pm 1,1$	$59,2 \pm 1,3$	$56,0 \pm 1,4$	$64,0 \pm 1,4$
Продукция лейкоцитами ИФН- γ при индукции ФГА	$19,7 \pm 1,7^*$	$31,9 \pm 4,3$	$30,6 \pm 3,7$	$34,3 \pm 4,3$
Показатели, Е/мл	Хронический бактериальный простатит в латентной фазе			Здоровые доноры
	Исходный фон	Процесс лечения	После лечения	
Сывороточный ИФН	$3,1 \pm 0,4$	$5,3 \pm 0,5$	$5,1 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,6$
Спонтанная ИФН-реакция лейкоцитов	$4,6 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,03$	$4,1 \pm 0,04$
Продукция ИФН- α/β	$22,4 \pm 1,2$	$75,2 \pm 1,2$	$74,6 \pm 1,3$	$80,4 \pm 1,4$
Продукция лейкоцитами ИФН- γ при индукции ФГА	$24,3 \pm 0,4^*$	$61,1 \pm 1,3$	$59,4 \pm 1,6$	$64,3 \pm 1,4$

* – $p < 0,005$ по отношению к здоровым донорам.

ложительно повлиял на гуморальный иммунитет, повышая уровень IgA с $0,78 \pm 0,17$ г/л до $4,12 \pm 1,18$ г/л, в контрольной группе этот показатель достоверно не изменился. Проведенные исследования показали, что в процессе применения Лавомакса у больных с хроническим бактериальным простатитом наблюдалось статистически достоверное повышение средних уровней сывороточного ИФН до $5,4 \pm 0,6$ Е/мл (у лиц с клиническими проявлениями) и $5,6$ Е/мл (в латентной фазе) при норме $5,2 \pm 0,6$ Е/мл. Титр ИФН при спонтанной интерфероновой реакции лейкоцитов уменьшился и статистически достоверно не отличался от аналогичных показателей у здоровых доноров (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении иммунологического исследования до лечения у всех пациентов обеих групп были выявлены различные нарушения как клеточного, так и гуморального звеньев. При этом комбинированное снижение клеточного и гуморального иммунитета выявлено у 27 пациентов (77,1%) основной группы и у 20 пациентов (83,3%) контрольной группы. Исходно у больных обеих групп отмечалось снижение не только общего количества Т-лимфоцитов, но и субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров в периферической крови, а также хелперно-супрессорного соотношения, что определяло снижение функциональной активности клеточного звена иммунитета. Назначение Лавомакса отчетливо улучшало иммунный статус обследованных больных. Наиболее выраженные изменения под влиянием препарата наблюдались в индуцированной продукции лейкоцитами ИФН- α , ИФН- α/β и ИФН- γ . Таким образом, полученные результаты обследования и лечения данных групп пациентов свидетельствуют о возможности использования Лавомакса в качестве иммуномодулирующего препарата в комплексной терапии хронического простатита. Препарат отличается хорошей эффективностью и переносимостью, у него небольшая длительность применения и он особенно удобен в амбулаторной практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Хронический бактериальный простатит сопровождается иммунологическими нарушениями как клеточного, так и гуморального звеньев.
2. У всех пациентов с обострением хронического бактериального простатита необходимо выяснить иммунный статус для обоснованного назначения иммуномодуляторов.
3. В качестве иммуномодулятора при хроническом бактериальном простатите можно рекомендовать препарат Лавомакс.
4. Лавомакс повышает эффективность антибактериальных препаратов при лечении хронического простатита.
5. Назначение Лавомакса целесообразно применять с первого дня наряду с традиционной терапией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Бобков ЮА, Галкина ОБ, и др. Информативность иммунологического анализа крови и эякулята в диагностике хронического простатита. *Урология*, 2002; (2), 24-27
2. Ткачук ВН. *Хронический простатит*. М., Медицина для всех, 2006; 112
3. Солихов ДН, Аль-Шукри СХ. Эффективность применения иммуномодулятора у больных хроническим бактериальным простатитом. *Российский иммунологический журнал* 2008; 2 (11): 36
4. Лоран ОБ, Пушкарь ДЮ, Сегал АС и др. Наше понимание хронического простатита. *Фарматека* 2002; (10): 69-75
5. Лоран ОБ, Сегал АС. Хронический простатит. X Российский съезд урологов: Материалы. М, 2002; 209 – 222
6. Лопаткин НА. *Руководство по урологии*. М, 1998; 393 - 444
7. Nickel I. Clinical evaluation of the patients pressing with prostatitis. *Eur Urol [suppl]* 2003; 2: 11-14
8. Shaeffer A, Wandner W, Barbalias G. Summary consensus statement: diagnosis and management of chronic prostatitis. Chronic Pelvic Pain Syndrome. *Eur Urol [suppl]* 2003; 2, 1-4
9. Хаитов РМ, Пинегин БВ. Современные представления о защите организма от инфекции. *Иммунология* 2000; (1): 61-64
10. Хаитов РМ, Пинегин БВ. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения. *Клин мед* 1996; (8): 7-12
11. Хаитов РМ, Пинегин БВ, Бутаков АА и др. Иммунотерапия инфекционных послеоперационных осложнений с помощью нового иммуностимулятора ликопида. *Иммунология* 1994;(2) 47-50

Поступила в редакцию 27.04.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

© А.В.Смирнов, К.А.Смирнов, 2009
УДК 616.61:92 Ауэнбруггер

А.В. Смирнов¹, К.А. Смирнов¹

«INVENTUM NOVUM» ЛЕОПОЛЬДА АУЭНБРУГГЕРА И ЕГО ПОСЛЕДОВАТЕЛИ. К 200-ЛЕТИЮ СО ДНЯ СМЕРТИ (1722–1809)

A.V. Smirnov, K.A. Smirnov

«INVENTUM NOVUM» BY LEOPOLD AUENBRUGGER AND HIS FOLLOWERS. DEDICATED TO 200th ANNIVERSARY OF HIS DEATH (1722–1809)

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

РЕФЕРАТ

В Вене в 1761 году вышел труд Леопольда Ауэнбруггера (Josef Leopold Auenbrugger) под названием «Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusus interni pectoris morbos detegendi» («Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине грудные болезни»). Труд Ауэнбруггера это издание небольшого объема (95 страниц текста в оригинале) на латинском языке, представляющее собой собрание 14 наблюдений, каждое из которых автор сопровождает подробными пояснениями. В них Ауэнбруггер дает трактовку патологическим процессам с позиции медицинских знаний своего времени. Несмотря на краткость изложения, Ауэнбруггер затрагивает почти все основные вопросы использования перкуссии как диагностического метода, а именно: технику перкуссии, методику ее проведения, приводит анализ перкуторного тона в норме и в патологии. Автор явился основателем так называемой непосредственной перкуссии: «по грудной клетке следует медленно и слегка постукивать, вернее, ударять концами выпрямленных и сведенных пальцев». Однако ни его коллеги по университету в Вене, ни английские, немецкие, французские или русские врачи того времени не посчитали «Inventum novum» знаменательным открытием, достойным более широкого внимания. Поэтому, хотя иногда и пользовались перкуссией, никогда не упоминали о ней в своих научных трудах. Положение начало меняться в 1808 году, когда в Париже увидел свет труд знаменитого французского врача, лейб-медика Наполеона I Жана Николя Корвизара (Corvisart Jan Nicolas de Mare; 1755–1821) «Nouvelle method pour reconnaitre les maladies internes de la poitrine par la percussion de cette cavite par Auenbrugger, ouvrage traduit du latin et commente» («Новый метод для распознавания внутренних болезней груди посредством перкуссии этой полости по Ауэнбруггеру, сочинение переведено с латинского языка и комментировано»). Однако, только 1819 год можно считать годом зарождения физикальной диагностики в медицине. Бесчисленное множество модификаций метода перкуссии, использование ее в современном физикальном обследовании больного лишней раз подчеркивает значимость открытия венского врача Леопольда Ауэнбруггера, которого мы вспоминаем сегодня через 200 лет со дня его смерти (17 мая 1809 года).

Ключевые слова: физикальное обследование, перкуссия, Леопольд Ауэнбруггер, история медицины.

ABSTRACT

In 1761 a work on Latin named «Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusus interni pectoris morbos detegendi» (A new invention, which allows on the basis of percussion data of human thorax, as a sign, to discover diseases hidden in the depth) by Leopold Auenbrugger, consisted of 14 signs, each one of them was followed by thorough explanation was published. There Auenbrugger gives an explanation to pathologic processes from the position of medical knowledge of his time. Despite short description, Auenbrugger discusses almost all basic questions of the percussion use as a diagnostic method, especially: its technique, method of conduction, analyzed percutory tone as a norm or pathology. The author is an inventor of a so called «passing through» percussion: «one should tap slowly and gently on the chest, to be precise, to tap by the tips of the straight and held together fingers». Although not his university colleagues in Vein, nor English, German, French or Russian doctors of that time did not consider «Inventum novum» as a great discovery, which needs a more broad attention. Therefore, even though the physicians sometimes used this percussion, they never mentioned this method in their scientific work. This matter began to change in 1808, when Paris saw the work of the famous French doctor, leib – physician of Napoleon I, Corvisart Jan Nicolas de Mare; (1755–1821) «Nouvelle method pour reconnaitre les maladies internes de la poitrine par la percussion de cette cavite par Auenbrugger, ouvrage traduit du latin et commente», («A new method method for the determination of the internal thoracic diseases by means percussion of this cavity by Auenbrugger method, this work was translated from latin with commentaries»). However only the year 1819 can be considered as a year of the physical diagnostics in medicine was born. Many modifications of percutory method, its use in modern physical examination of the patient one more time emphasizes the significance of the discovery of the Vein doctor Leopold Auenbrugger, whom we remember 200 years after his death (May 17, 1809).

Key words: physical investigation, percussion, Leopold Auenbrugger, medical history.

А.В. Смирнов. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, СпбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра пропедевтики внутренних болезней. Тел.: (812) 234-01-65; факс: (812) 234-65-30; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

В 1808 году в Париже увидел свет труд знаменитого французского врача, лейб-медика Наполеона I Corvisart Jan Nicolas de Mare (Жана Николя Корвизара) (1755-1821) «Nouvelle method pour reconnaitre les maladies internes de la poitrine par la percussion de cette cavite par Auenbrugger, ouvrage traduit du latin et commente» («Новый метод для распознавания внутренних болезней груди посредством перкуссии этой полости по Ауэнбруггеру, сочинение переведено с латинского языка и комментировано») (рис.1) [1]. В предисловии к этому изданию автор написал: «Я хорошо знаю, как мало славы пожинают почти все переводчики, как и большинство комментаторов, и я мог бы обеспечить себе авторство, если бы опубликовал произведение о перкуссии, переработав сочинение Ауэнбруггера. Но тогда я принес бы имя Ауэнбруггера в жертву своему собственному тщеславию; не желая этого, я хочу вырвать из забвения и его, и его прекрасное закономерное открытие, которое он с полным правом называет «Inventum novum» (цит. по [2]). Комментарии Жана Николя Корвизара к 95-страничному памфлету Ауэнбруггера, изданному им в Вене в 1761 году под названием «Inventum novum ex percussione thoracis humani ut signo abstrusos interni pectoris morbos detegendi» («Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине грудные болезни») (рис.2) [3] составили более 480 страниц текста, явились подлинным научным анализом данных Ауэнбруггера и в дальнейшем способствовали началу широкого применения перкуссии грудной клетки во всех Европейских терапевтических школах того времени [1]. Леопольд Ауэнбруггер умер ровно через год после издания труда Корви-

зара, так и не став свидетелем триумфа своего «Inventum novum» при жизни. Скончался он тихо, окруженный близкими и любящими его людьми, в доме с полным достатком. Уже будучи тяжело больным, он предвидел свою смерть, т.к. накануне утром, «взглянув на часы, он сказал, что после полудня в два часа, очевидно, умрет» [4]. Причиной смерти 87-летнего врача послужила пневмония, диагностике которой он посвятил большую часть своей жизни [5].

Родился Леопольд Ауэнбруггер 11 ноября 1722 года в местечке Graz (Styria) в нижней Австрии в семье обеспеченного виноторговца, владельца гостиницы и таверны под странным названием «Zum schwarzen Mohren» («К черным маврам») [6]. Именно эти биографические сведения, очевидно, способствовали в последующем рождению легенды о том, что в детстве Ауэнбруггер часто наблюдал за отцом, который с помощью выстукивания бочек определял уровень вина в них (рис.3). Эти детские наблюдения якобы помогли Ауэнбруггеру через много лет предложить свой «Inventum novum» для исследования грудной клетки. Не исключено, что сам Ауэнбруггер дал повод к созданию такой легенды, т. к. в своем труде, поясняя различия между ясным и тупым перкуторными тонами над грудной клеткой, он писал: «пустая бочка издает при выстукивании звук на всем своем протяжении; при наполнении она теряет способность издавать звук тем больше, чем меньшее количество воздуха заключено в ней» (стр.16) [7]. Однако это было только сравнение, более доступное пониманию читателя, т.к. сам Ауэнбруггер подчеркивал, что он «старался не писать напыщенно и избрал вполне понятный стиль» (стр.10) [7]. Леопольд, благодаря поддержке семьи, получил хо-



Рис. 1. Жан Николя Корвизар (1755–1821).

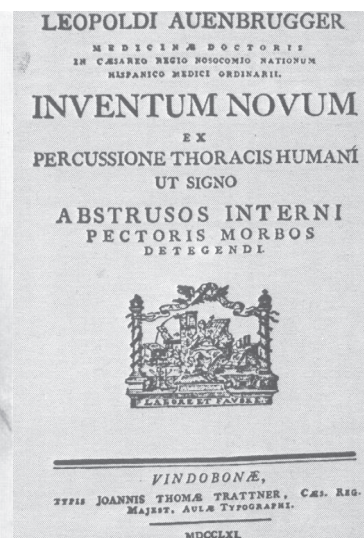
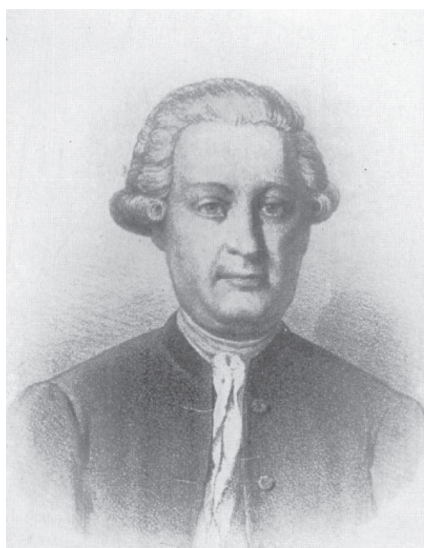


Рис 2. Леопольд Ауэнбруггер (1722–1809) и его «Inventum novum» (1761).



Рис. 3. Таверна отца Ауэнбруггера «К черным маврам».

рошее начальное образование, которое позволило ему сразу поступить на медицинский факультет Венского университета, который он окончил в 1752 году. Начиная уже с 1751 года и по 1762 он одновременно работал в университетской клинике и в испанском военном госпитале, причем первые 4 года не получал за это жалованья. С 1758 по 1762 год он был главным врачом этого госпиталя, в котором приобрел большую практику, позволившую ему предложить в 1761 году новый способ диагностики болезней грудной клетки, названный им перкуссией [4, 5]. На протяжении всего срока обучения в университете и в дальнейшем во время работы врачом, учителем Ауэнбруггера был основоположник венской врачебной школы Gerhard van Swieten (1700–1772) (ван Свитен), автор классического труда, ставшего на многие годы, вплоть до середины XIX столетия, настольной книгой врачей Европы: «*Commentarii in Boerhavi aphorismos de cognoscendis et curandi morbis*» («Комментарии к афоризмам Бургава о распознавании и лечении болезней» (1741) (А. Лушников, послесловие к [7]). Сам труд, как это явствует из названия, был посвящен диагностическим приемам и теоретическим воззрениям другого выдающегося клинициста, учителя самого Ван Свитена, представителя лейденской школы Германа Бургавы (1668–1738), избравшего основой клинической деятельности тщательное наблюдение за больным и ходом болезни. Достоверно известно, что Ван Свитен в своей практике широко использовал методы диагностики, описанные еще школой Гиппократов, а именно простукивание живота с целью дифференцировки асцита и метеоризма, суккуссию – с целью обнаружения жидкости в полости плевры [8]. Очевид-

но, в это время, начиная с 1753–1754 года у Ауэнбруггера и возникла идея применить простукивание грудной клетки для диагностики внутриполостных патологических процессов, которые врач-исследователь мог наблюдать при вскрытии умерших. Данные аутопсии служили для Ауэнбруггера доказательством его клинических наблюдений, включая данные перкуссии. Более того, как естествоиспытатель Ауэнбруггер проводил эксперименты, заполняя плевральную полость различным количеством воды, пытаясь тем самым подтвердить достоверность своего метода исследования. Выдающемуся врачу-естествоиспытателю понадобилось 7 лет, чтобы доказать не только себе, но и другим врачам, что предлагаемый им метод перкуссии необходим для диагностики. Таким образом, именно клинические наблюдения и экспериментальные исследования на трупах лежали в основе предложенного им метода исследования. Созданию перкуссии помог не только опыт Ауэнбруггера как естествоиспытателя, но и его талант музыканта, обладающего абсолютным слухом, который он передал своим двум дочерям Марианне и Катарине, ставшими впоследствии выдающимися пианистками [5,9,10]. Несмотря на дружеские отношения с самим Моцартом, Ауэнбруггер не смог удержаться от искушения, чтобы по просьбе Сальери не написать либретто для его оперы «Трубочист», премьера которой состоялась в Вене в 1781 году [10]. Труд Ауэнбруггера это издание небольшого объема (95 страниц текста в оригинале) на латинском языке, представляющее собой собрание 14 наблюдений, каждое из которых автор сопровождает подробными пояснениями. В них Ауэнбруггер дает трактовку патологическим процессам с позиции медицинских знаний своего времени, часто обращаясь к основополагающему труду своего учителя Ван Свитена. Несмотря на краткость изложения, Ауэнбруггер затрагивает почти все основные вопросы использования перкуссии как диагностического метода, а именно: технику перкуссии, методику ее проведения, приводит анализ перкуторного тона в норме и в патологии. Автор явился основателем так называемой непосредственной перкуссии: «по грудной клетке следует медленно и слегка постукивать, вернее, ударять концами выпрямленных и сведенных пальцев» (§4 стр.13) [7]. При этом Ауэнбруггер отмечал, что на качество звука оказывает влияние степень развития жировой и мышечной тканей, грудных желез: «вследствие этого звук, который мы слышим, бывает то более высоким, то более низким, то более ясным, то более глухим, а иногда почти отсутствует» (стр.15) [7]. Более

того, будучи многопрактикующим врачом, обладая тонким музыкальным слухом, Ауэнбруггер уже в то время осознавал, что не во всех случаях с помощью непосредственной перкуссии по телу больного можно получить удовлетворительный для анализа перкуторный тон. Очевидно, в связи с этим появилась его рекомендация о том, что при проведении перкуссии «на больного следует надеть рубашку или же врач должен пользоваться перчаткой, но не из гладкой кожи» (§ 5 стр.14) [7]. Таким образом, Ауэнбруггер предвосхитил создание и опосредованной (или посредственной) перкуссии. Ауэнбруггер не мог дать точной физической характеристики получаемым звукам при перкуссии, т.к. этого не позволял уровень развития физики того времени. Интуитивно ясность звука он связывал с количеством воздуха, при этом обращался к простым примерам из обыденной жизни: «Звук, издаваемый грудной полостью, бывает таким, какой издадут барабаны, обтянутые сукном или другой плотной шерстяной тканью» (§ 2 стр.12) [7]. «Все то, что способно уменьшить количество воздуха, содержащегося в грудной полости, или же привести к его полному исчезновению, заглушает или уничтожает звук, получаемый при выстукивании груди», – писал Леопольд Ауэнбруггер (стр.17) [7]. К сожалению, ни в одном из 14 своих наблюдений автор не говорит о такой патологии, как пневмоторакс, даже описывая эмпиему плевры как результат «прорвавшегося нарыва» легкого, когда следовало бы ожидать физикальных данных, свидетельствующих о наличии «пиопневмоторакса». К этому следует добавить, что уже во времена Ауэнбруггера достаточно широко практиковали парacentез, поэтому трудно представить себе, что в ряде случаев не мог не возникать искусственный пневмоторакс. Тем не менее, в целом трактовка ясного перкуторного тона дается правильно: «одинаково ясный звук, полученный на обеих половинах грудной клетки, указывает на то, что воздухоносные пути легких свободны, не сдавлены опухолью и не заполнены скоплением жидкости в грудной клетке» (стр.15) [7]. Касаясь акустической характеристики перкуторного тона, автор различал ясный, более ясный, менее ясный и глухой тоны, последний напоминал «звук, получаемый при выстукивании куска мяса» (§14, стр.15) [7]. Он пишет: «Если Вы станете выстукивать свою собственную грудь, а затем бедро, то Вы на основании различия между получаемыми звуками сможете понять положение, высказанное выше» (стр.16) [7]. Как известно, описанный Ауэнбруггером глухой тон и сравнение его со звуком при перкуссии больших мышечных массивов послужили основой для со-

временной характеристики этого перкуторного тона как тупого или бедренного. Заглушение перкуторного тона Ауэнбруггер связывал не только с накоплением жидкости в полости плевры, но и с уплотнением легочной ткани, которое в то время носило общее, независимое от причины (воспаление, соединительная ткань), название – скирра легкого.

«...Во всех случаях, когда в грудную полость произойдет экставазация одной из жидкостей..., звук при выстукивании будет заглушен и при том до того уровня, которого достигнет экставазат» (§32 стр.86) [7] и всякое уплотнение легочной ткани приводит к тому, что «на пораженной стороне звук, получаемый при выстукивании, ослабевает или совсем заглушается» (стр.28) [7]. При обсуждении методических приемов выполнения перкуссии легких автор справедливо указал на необходимость соблюдения принципа симметричности. Если при перкуссии «не получается явственного звука, одинакового на обеих сторонах и соответствующего силе выстукивания, то это означает, что в груди таится какое-то заболевание» (§11, стр.15) [7] и далее: «Если в какой-либо части грудной клетки, издающей звук, при одинаковой силе выстукивания получается более глухой звук (или более ясный звук §12), то заболевание таится в том месте, где звук более глухой (более ясный §12)» (§13, стр.15) [7].

При описании конкретных клинических наблюдений, Ауэнбруггер обращает внимание читателя также на необходимость осмотра грудной клетки, т.к. наличие жидкости в полости плевры приводит к ограничению дыхательной подвижности на стороне поражения: «пораженный бок (если он целиком заполнен жидкостью) более слаб и менее подвижен при вдохе» (стр.35), та же картина может отмечаться и при «скирре» легкого, когда «пораженная половина грудной клетки представляется менее подвижной при вдохе» (стр.28) [7]. Остается только удивляться, как такому наблюдательно-му клиницисту как Ауэнбруггер не пришла в голову мысль об использовании голосового дрожания в диагностике плеврального выпота. Тем более, что говоря о диагностике вскрывшегося абсцесса легкого, он пишет: «Если на то место груди больного, где путем выстукивания был обнаружен нарыв, положить руку в то время как больной будет отхаркивать мокроту, то врач явно ощутит шум, производимый гноем, находящимся в грудной полости. Это же будет наблюдаться, когда больной будет кашлять» (стр.32) [7].

Клинические наблюдения Ауэнбруггера не ограничиваются только данными перкуссии и пальпации. Он подробно описал клинику формирования

абсцесса: общее состояние больного, переходящие ознобы и жар, учащение дыхания, «малый и неравномерный» пульс. По-видимому, ему одному из первых удалось отметить различное положение больного в постели до и после вскрытия абсцесса, в последнем случае больные «упорно сохраняют положение на больном боку, хотя до того времени им было легко лежать на любом боку» (стр.31)[7]. Ауэнбруггер объяснил это опасением пациента, что если он «перевернется на здоровый бок, (то) задохнется под тяжестью мешка с гноем» (стр.32) [7]. Касаясь перкуторных данных, Ауэнбруггер указывает на их различие до и после вскрытия абсцесса, когда «звук, который в области нарыва еще недавно был приглушенным, несколько проясняется» (стр.34) [7].

Будучи естествоиспытателем, Ауэнбруггер задолго до Лаэннека отметил факт опеченения легочной ткани при воспалении. Он пишет: «при воспалительных грудных болезнях (они приводят к смерти на 5-й, 7-й или 9-й день) легкое оказывается настолько нафаршированным кровью, что часто его ни по цвету, ни по консистенции невозможно отличить от печени» (пояснение к §38 стр.28) [7].

Явившись основоположником непосредственной перкуссии легких, Ауэнбруггер заложил также основы перкуссии сердца, что несомненно послужило толчком к разработке перкуссии других паренхиматозных органов его последователями. Описывая изменения перкуторного тона в норме над различными участками грудной клетки, Ауэнбруггер указывает, что там, «где частично располагается сердце, звук отличается некоторой тупостью, явно указывающей на то, что более плотная часть сердца, расположенная там, частично приглушает звучание» (стр.13) [7].

Автор в своих наблюдениях выделяет две патологии (два заболевания) сердца: водянку сердечной сорочки и аневризму сердца, под которой в то время понимали всякое увеличение сердца. Говоря о водянке, он пишет: «когда жидкость, содержащаяся в сердечной сорочке, скопляется в таком количестве, что может затруднить деятельность сердца, то говорят о водянке сердечной сорочки: она бывает двух видов – водянистая и гнойная» (§46 стр.36) [7]. При диагностике этого патологического состояния необходимо учитывать следующее: «звук в области сердца, уже описанный (ранее) как более приглушенный, заглушен так, словно постукивают по куску мяса. Подложечная ямка бывает занята тумором, который по его сопротивлению легко отличить от желудка, содержащего газы» (стр.37) [7]. Весьма подробно и точно опи-

сывается автором общее состояние больных с выпотом в перикарде: «больные спят сидя, наклонившись вперед и опустив голову», у них отмечаются «обмороки, повторяющиеся довольно часто и связанные с неправильностями пульса (по частоте и наполнению)», более того, «иногда больные умирают в состоянии обморока» (стр.37) [7]. От скопления жидкости в перикарде следует отличать аневризму сердца, о которой говорят тогда, «когда сердце так сильно растянуто кровью, скопившейся в его желудочках и предсердиях, что становится неспособно продвигать ее дальше, оно часто принимает невероятные размеры» (стр.38) [7]. При диагностике «аневризмы» «место, где расположено сердце, при выстукивании на большем протяжении дает бедренный звук» (стр.38). Ауэнбруггер обращает внимание на плохой прогноз при этих двух состояниях, так как всякий раз, когда «место, занимаемое сердцем, на большем протяжении издает при выстукивании бедренный звук, то это предвещает смерть» [7].

Леопольд Ауэнбруггер искренне считал, что его наблюдения не только «принесут... облегчение несчастным людям», но и «наставят в ...науке» «истинных ревнителей медицины». Несомненно, что автор «*Inventum novum*» ожидал широкого признания своего труда, был уверен, что метод перкуссии будет востребован практическими врачами того времени. При жизни Ауэнбруггера «*Inventum novum*» выдержало два издания. В одном из периодических медицинских журналов того времени говорилось, что метод Ауэнбруггера как «факел освещает темноту грудных болезней» [11]. Ученик Ауэнбруггера Maximilian Stoll, который с 1778 по 1787 годы был профессором университетской клиники в Вене [12], в беседах с коллегами и студентами всегда указывал на необходимость перкуссии в диагностике плевритов и эмпиемы и использовал ее при выборе места для пункции полости плевры [11]. Позднее М. Stoll опубликовал свои афоризмы, в которых он описал метод выстукивания грудной клетки по Ауэнбруггеру и которые послужили первоисточником сведений об изобретателе перкуссии для Ж.Н.Корвизара [13,14]. Английский журналист О. Goldsmith, врач по образованию, уже 27 августа 1761 года опубликовал в газете «Public Ledger» заметку, где в популярной форме изложил особенности метода Ауэнбруггера, дав ему высокую оценку с медицинской точки зрения [9, 15]. В 1770 году труд Ауэнбруггера был переведен на французский язык врачом медицинского факультета Монпелье Розьером де ла Шассань, который, однако, воздерживался от какой-либо оценки метода венского врача [3]. В

предисловии к переводу он написал: «Я не высказываюсь ни в пользу, ни против этого метода. Я его сам не применял» (А. Лушников, послесловие, стр.53) (цит.по [7]). Известный французский клиницист того времени Тиссо (Tissot) в 1782 году писал в своей работе: «По свидетельству врачей Германии, если по грудной клетке больного, одетого в рубашку, постукивать пальцами кисти, то она издаст глухой звук на той стороне, где расположен абсцесс, как если бы стучали по куску сырого мяса. В то же время при выстукивании противоположной стороны грудной клетки получают ясный звук, как если бы стучали по барабану. Однако, я продолжаю сомневаться в том, что эти наблюдения верны» (цит. по [12]). Из данной цитаты становится понятным, что Тиссо не был знаком с оригинальной работой Ауэнбруггера, а в своих суждениях о перкуссии полагался на свидетельства немецких врачей. Последний факт дает основание предполагать, что в Германии не только знали о перкуссии, но и применяли данный метод в обследовании больных, по крайней мере, с абсцессом легкого. В России узнали о перкуссии в конце 90-х годов XVIII века. Именно тогда, по свидетельству современников, петербургский профессор Я.О. Саполович первым в России провел с помощью перкуссии операцию «прободения грудной клетки» (Цит. по [16]). Однако приходится констатировать, что ни любимый учитель Ауэнбруггера Ван Свитен, ни его коллеги по университету в Вене, ни английские, немецкие, французские или русские врачи того времени не посчитали «*Inventum novum*» знаменательным открытием своего времени, достойным более широкого внимания, а поэтому хотя иногда и пользовались перкуссией, никогда не упоминали о ней в своих научных трудах. Косвенным свидетельством тому могут служить слова Жана Николя Корвизара, которые он написал в предисловии к переводу труда Ауэнбруггера в 1808 году: «...Я не помню ни разу в течение всего времени, когда я изучал медицину, чтобы упоминалось имя Ауэнбруггера. И в течение последующих лет своей работы в больницах и в медицинской практике мне никогда не приходилось видеть врачей, перкутирующих грудную клетку для обнаружения какого-либо заболевания этой полости. Ни разу я не видел ее применения на больных. Я не знал перкуссии, когда начал преподавать клиническую медицину. По своим наблюдениям я могу утверждать, что метод этот игнорировался в медицинских школах и подавляющим большинством врачей...» (цит. по примеч. к [7]).

В чем причина того, что на протяжении почти полувека открытие Ауэнбруггера не было востре-

бовано практической медициной. Неужели венский врач был прав, когда в предисловии к своей книге писал: «...я вполне ясно предвижу крупные подводные камни, на которые мне придется наткнуться, как только я сделаю свое открытие всеобщим достоянием; ибо люди, открытиями своими прославившие и усовершенствовавшие наши знания и науки, всегда страдали от ненавистников, завистников и даже клеветников» [7]. Возможно ли предположить, что новый метод исследования, имевший явную практическую направленность и позволявший врачу того времени у постели больного диагностировать патологические процессы в грудной клетке, которые тогда встречались очень часто, действительно, не был востребован в разных странах Европы только из-за «ненавистников, завистников» или «клеветников»? Истинные ответы на эти вопросы, по всей вероятности, следует искать в состоянии медицинской науки того времени. Практическая медицина в Европе XVIII века во многом растеряла традиции школы Гиппократов. При обследовании больного врачи ориентировались, прежде всего, на субъективную симптоматику. Из объективных методов использовали только общий осмотр и пальпацию пульса. Любые методы, предполагающие прямой физический контакт врача с пациентом, отвергались как неприемлемые, причем не только из этических соображений. В то время дипломированный врач и для себя, и для больного старался сохранить образ философа-мыслителя, поэтому не мог снизойти до уровня целителя-хирурга (цирюльника) или знахаря-камнедробителя, которые тогда толпами мигрировали по городам Европы. Широко была распространена практика диагностики и лечения, которые излагались письменно (без всякого предварительного осмотра больного), причем стоимость такого «письменного совета» иногда превышала плату за реальный визит врача к больному [17]. «Диагноз болезни» в первой половине XVIII века был симптоматическим, при этом никто из врачей того времени не задумывался о связи «симптомов» с какими-либо структурными изменениями во внутренних органах, о последних хотя и знали, но патологической анатомии как науки в то время еще не существовало. Гений Ауэнбруггера как раз и заключался в том, что он впервые в медицине сделал шаг в установлении и понимании взаимоотношений между патологическими изменениями во внутренних органах и клиническими симптомами. Именно этот научно-практический посыл лежал в основе «*Inventum novum*» Ауэнбруггера. Очевидно, что несколько наивная, но такая милая легенда про «мальчика, его отца и бочку с вином», какой

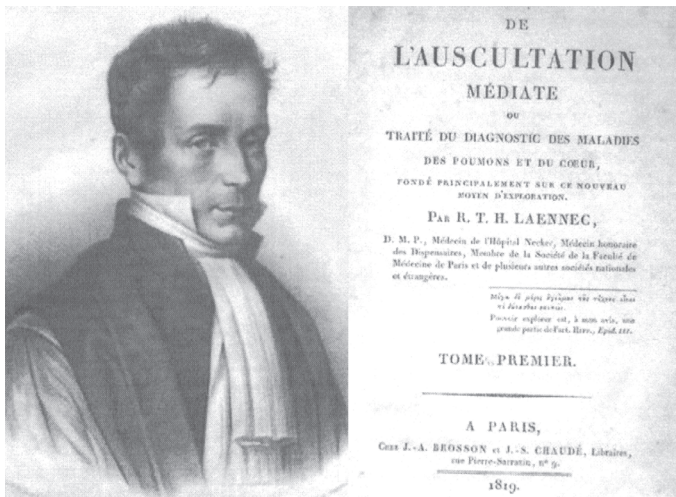


Рис. 4. Рене Теофил Гиацинт Лаеннек (1872–1826) и его труд о посредственной аускультации (1819).

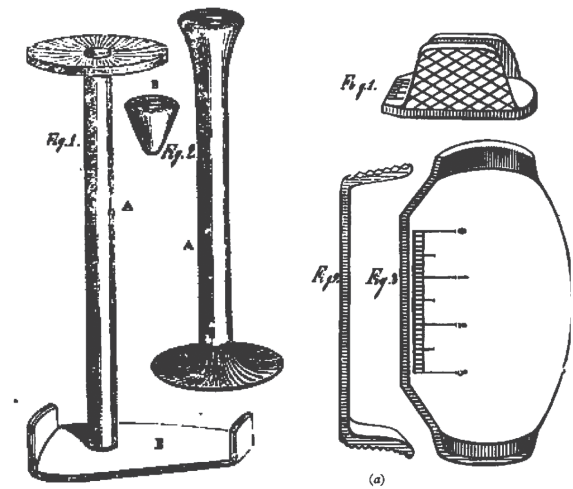


Рис. 5. Плессиметры А.Пьорри.

она представляется нам сегодня, на самом деле в атмосфере конца XVIII – начала XIX веков имела абсолютно другой смысл, а именно: подчеркивала «недостаточно благородное» происхождение изобретателя и указывала на грубый, физический примитивизм самого метода. Научное открытие было сделано венским врачом независимо и одновременно с другим выдающимся падуанским профессором Morgagni Giovanni Batista (Дж.Б. Морганьи) (1682–1771), который по результатам производимых им вскрытий в том же 1761 году издал много-томное руководство «De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis» («О местонахождении и причинах болезни»), послужившее началом создания патологической анатомии и новым этапом в развитии всей медицинской науки в целом [18]. Потребовалось почти 50 лет для того, чтобы клинко-патологический принцип Л. Ауэнбруггера и Дж.Б. Морганьи был воспринят и осознан практической медициной, а метод физикальной диагностики получил свое второе рождение в труде Жана Николя Корвизара. Таким образом, несмотря на то, что способ выстукивания грудной клетки мог интуитивно применяться в древности, во времена школы Гиппократы или позднее, научно и экспериментально этот метод был открыт именно Леопольдом Ауэнбруггером в 1761 году, далеко опередившим свое время.

Жан Николя Корвизар явился главным популяризатором метода перкуссии во Франции. Он настаивал, что «врачу крайне необходимо развивать свои органы чувств, совершенствовать знания и тренироваться, чтобы быть успешным у постели больного» [12]. Корвизар несколько модифицировал технику перкуссии Ауэнбруггера, предложив выполнять удар по грудной клетке не кончиками сведенных вместе и выпрямленных пальцев, как

это было в оригинале, а наносить удар ладонной поверхностью подушечек выпрямленных и соединенных вместе пальцев [19]. Метод перкуссии был обязателен для студентов, им пользовались практические врачи во Франции, однако, в Европе перкуссия так и не получила широкого распространения. В 1819 году ученик Ж.Н. Корвизара Laennec Rene Theophile Hyacinthe (Рене Теофил Гиацинт Лаеннек) (1782–1826), блестяще владевший методом непосредственной перкуссии, предложил аускультативный метод исследования грудной клетки, опубликовав труд «О посредственной аускультации или распознавании болезней легких и сердца, основанном главным образом на этом новом методе исследования» (рис.4). Р.Т.Г. Лаеннек при обследовании больных всегда применял сочетание двух методов: сначала проводил перкуссию грудной клетки по Ауэнбруггеру, иногда используя в качестве молоточка свой стетоскоп, а затем выслушивал грудную клетку [13].

1819 год можно считать годом зарождения физикальной диагностики в медицине. Многие врачи из Европейских стран устремились во Францию с целью обучения методам перкуссии и аускультации.

В Англии John Forbes переводит труд Ауэнбруггера на английский язык, снабжая его своими клиническими примерами, и подробно описывает методику посредственной аускультации по Лаеннеку [20]. Начиная с 1822 года перкуссию и аускультацию широко используют в госпиталях Лондона и Дублина [13].

В России в то время (1818) о перкуссии писал петербургский профессор Ф. Уден в своих «Академических чтениях о хронических болезнях» [21]. Первое печатное сообщение об открытии Лаеннека на русском языке было сделано профессором



Рис. 6. Пьер Адольф Пьорри (1794–1879) и его труд по перкуссии (1828).

семиотики С.-Петербургской медико-хирургической академии П.А. Чаруковским (1790–1842) в 1828 году, который написал «о стетоскопе и признаках, помощью его открываемых», там же он упоминает о перкуссии [16;22].

Однако метод непосредственной перкуссии не всегда давал удовлетворительные результаты, т.к. качество звука во многом зависело от состояния подкожно-жировой клетчатки и развития мышечной ткани, требовались большая тренировка и навык в ее использовании. Метод аускультации становился все более популярным и предпочтительным. Такая тенденция, очевидно, сохранилась бы, если бы Адольф Пьорри в 1828 году не предложил метод посредственной перкуссии грудной клетки.

Pierre Adolphe Piorry (Пьер Адольф Пьорри) (1794–1879) еще будучи студентом-медиком в течение 15 месяцев был участником военной кампании Наполеона в Испании, где он работал в военном госпитале в Барселоне в качестве помощника хирурга. В 1814 году он вернулся к учебе, а в 1816 году в возрасте 22 лет получил степень доктора медицины. Далее он работал в разных госпиталях Парижа, а в 1837 году получил звание профессора. П.А. Пьорри был чрезвычайно честлюбивым человеком; в своей поэме «Dieu, L' Ame et la Nature» (Господь, душа и природа», 1853) он подробно описал обстоятельства, предшествующие созданию нового метода исследования. По словам самого П.А. Пьорри однажды он молил бога, чтобы тот сподвигнул его на создание чего-то такого, что не уступало бы изобретению Лаеннека. Спустя несколько месяцев, ощущая небольшой зуд и почесывая грудь, Пьорри отметил при этом своеобразный звук. Тотчас он положил на грудь монету и

попробовал поскрести ее, звук при этом получился более отчетливый и его свойства явно зависели от эластичности тканей и прилежащих внутренних органов [23]. На следующий день в госпитале, где он работал в то время (L' Hôpital de la Pitié) Пьорри начал проводить исследования по созданию посредственной перкуссии. Он надеялся сделать для перкуссии то же, что сделал Лаеннек для аускультации. 28 февраля 1826 года он представил в Королевскую Академию медицины доклад, посвященный его новому методу перкуссии. В работе сессии академии наук принимал участие и Лаеннек. П.А. Пьорри отмечал несколько обстоятельств, по которым непосредственная перкуссия по Ауэнбруггеру и Корвиза-

ру не могла дать положительных результатов. Во-первых, подобная перкуссия может оказаться очень болезненной в случаях воспаления листков плевры; во-вторых, толстая подкожно-жировая клетчатка может сделать невозможным анализ получаемого перкуторного тона; в-третьих, нанесение удара на грудную клетку с помощью подушечек пальцев приводит в колебательное движение большую площадь перкутируемой поверхности и, следовательно, патологический процесс небольшой по объему может быть не диагностирован [24].

П.А. Пьорри предложил осуществлять выстукивание грудной клетки через прокладку, плотно прикладываемую к перкутируемому месту. Прокладке он дал греческий термин плессиметр (от греч. plesso – ударяю и metro – измеряю, оцениваю). Пьорри исследовал качество пластин, изготовленных из различных материалов, среди которых были графит, кожа, кедр, рога животных, но остановился на пластине из слоновой кости диаметром 5 см и толщиной 2,5 мм [12,19]. Эта пластина могла применяться врачом как отдельный инструмент, либо прикручиваться к деревянному стетоскопу из кедра и быть его частью (рис.5). По плессиметру наносили удар указательным или указательным и средним пальцами правой руки, сведенных вместе [12]. В 1828 году П.А. Пьорри опубликовал свою работу «Le plessimetre ou de la Percussion Médiate», которую посвятил памяти Ауэнбруггера, Корвизара и Лаеннека (рис. 6). После издания этой книги к П.А. Пьорри устремились многие врачи-исследователи с целью на месте обрести практические навыки перкуссии. Среди этих стажеров немало было врачей, которые старались усовершенствовать изобретение Пьорри.

Так, в качестве плессора (молоточка) со временем стали использовать небольшой металлический молоточек с резиновым наконечником. Данное изобретение приписывают немецкому врачу А. Винтрих (1812–1882). Ассистенты Пьорри, помогавшие ему проводить практические занятия по перкуссии, ирландец William Stokes (1804–1878) и англичанин James Hope (1801–1841) предложили использовать в качестве плессиметра средний палец левой руки, так возникла пальце-пальцевая перкуссия, хотя против нее возражал сам Пьорри [25]. Были и противники опосредованной перкуссии по Пьорри, которые считали подобную модификацию излишней, слишком революционной и напыщенной, призванной конкурировать с аускультацией при обследовании больных. Однако, следует особо подчеркнуть, что сам П.А. Пьорри, проводя занятия со своими учениками, всегда обращал внимание на необходимость сочетания двух методов в обследовании пациента, так как они дополняют друг друга. П.А. Пьорри, разрабатывая технику опосредованной перкуссии, проводил многочисленные эксперименты по определению границ паренхиматозных органов грудной и брюшной полостей как в клинике, так и при аутопсии. Результатом явилось создание учения об органографизме (*l'organographie*) [19]. П.А. Пьорри, подобно музыканту, виртуозно владевший своим плессиметром, считал, что каждый орган обладает своим перкуторным тоном. По свидетельствам очевидцев, в палате *L'Hopital de la Pitie* (больница милосердия) П.А. Пьорри, сидя на специальном высоком стуле, передвигался от одного больного к другому, тщательно выписывая пером границы внутренних органов, предварительно найденные с помощью перкуссии и плессиметра. К концу таких «показательных выступлений» больные напоминали географическую карту. Не случайно, современники П.А. Пьорри дали ему прозвище наш «медицинский Паганини» [26] и сочинили про него немало анекдотов. Основной смысл их сводился к тому, что когда кто-нибудь приглашал Пьорри в гости, то прежде, чем войти в гостиную, он перкутировал закрытую входную дверь с помощью своего плессиметра, который всегда носил с собой, определяя тем самым, все ли гости собрались и кто именно еще не подошел [13].

К середине XIX века, благодаря усилиям самого П.А. Пьорри и его многочисленных учеников из разных стран мира, оформилось три основных вида опосредованной перкуссии: пальцем по плессиметру (Пьорри), молоточком по плессиметру (Винтрих) и пальцем по пальцу (У. Стокс и Д. Хоун). Существовали лишь многочисленные модифика-

ции молоточка и плессиметра и положений пальца-плессиметра при пальце-пальцевой перкуссии.

Начиная с 30-х годов XIX века, пальма первенства за звание международного медицинского образовательного центра переходит из Парижа снова в Вену, где лидером физикальных методов диагностики становится Joseph Skoda (Йозеф Шкода) (1805–1881).

Й. Шкода родился 5 декабря 1805 года в Богемии в городе Пльзене в семье слесаря. Его старший брат был врачом, а младший совершил головокружительную карьеру и стал основателем автомобилестроения в Чехии. Й. Шкода избрал путь старшего брата и в 1825 поступил в Венский университет. Свое обучение он начал со знакомства с математикой и физикой под руководством профессора Julius Baumgartner'a, причем большой интерес проявил к акустике, что в последующем безусловно помогло ему в анализе физических характеристик перкуторных звуков. В 1831 году Й. Шкода окончил университет и, получив степень доктора, проработал некоторое время «холерным врачом» в Богемии. Затем он решил продолжить свое медицинское образование и в 1833 году получил пост помощника врача в общем лазарете, где служил долгое время не получая зарплаты. В 1835 году Шкода приступил к чтению частного курса лекций по внутренней медицине, а в 1840 году был назначен руководителем отделения грудных болезней в том же госпитале, хотя по-прежнему не получал жалования. С 1846 года он официально приступил к преподаванию внутренней медицины в Венском университете, где вскоре занял должность заместителя декана медицинского факультета, которым в то время был Karl Rokitansky (Карл Рокитанский) (1804–1878). В Венском университете Й. Шкода проработал до 1870 года, когда в возрасте 66 лет ушел на пенсию [27]. С самого начала своей практической деятельности Й. Шкода не прекращал занятий наукой. С большим уважением относясь к работам Лаеннека и Пьорри, он, тем не менее, не мог принять их эмпирической и чувственно-описательной характеристики перкуторных тонов и аускультативных звуков. У Лаеннека диагностически значимыми характеристиками перкуторного тона были такие описания как, например, «звук треснувшего горшка» (*«bruit de pot fele»*), а классификация Пьорри включала названия перкуторных тонов в зависимости от органа, который перкутировали: печеночный, легочный, желудочный, бедренный. Французские клиницисты считали, что для овладения перкуссией необходима длительная тренировка под контролем преподавателя. Й. Шкода много экспериментировал, как в прозекторской, так

и в клинике и пришел к необходимости характеристики звуковых явлений, как при перкуссии, так и при аускультации с точки зрения физики и акустики. Й. Шкода писал: «физические явления в больном организме..... являются выражением определенных физических состояний, которые в свою очередь обусловлены болезненными изменениями» [28]. Его девизом по жизни стал «перевод диагностики из области искусства в область науки» [27]. Й. Шкода различал четыре физических характеристики перкуторного тона: громкий – тихий (full – empty); ясный – глухой (clear – dull); тимпанический – нетимпанический (tympanic – nontympanic); высокий – низкий (high – low).

Шкода сохранил название тимпанический, впервые предложенное Пьорри, но дал этому звуку определенные физические характеристики [27].

Таким образом, основные физические характеристики перкуторных тонов, которыми пользуются современные врачи, были предложены Й. Шкодой. Много было сделано Й. Шкодой и в разработке метода аускультации легких и сердца. Свой опыт физикальной диагностики он изложил в книге «Abhandlung über Perkussion und Auskultation», изданной в Вене в 1839 году (рис.7) [27].

В книге Шкода описывает некоторые данные физикальной диагностики, которые с его точки зрения иногда могут даже противоречить законам физики. Так, он пишет, что «легочная ткань, частично потерявшая свою воздушность, продолжает быть источником тимпанического тона и наоборот, когда воздушность восстанавливается, формируется нетимпанический тон». Этот вывод он иллюстрирует клиническим примером: «Когда нижняя часть легкого сдавливается плевральным выпотом, а его выше лежащая часть уменьшается в объеме, при перкуссии грудной клетки над ней определяется тимпанический тон» [27]. Позже этот симптом получил название «симптома Шкоды» или «тимпанита Шкоды». С современной точки зрения данный симптом объясняется викарной эмфиземой несдавленных участков легкого [29]. Основополагающий труд Й. Шкоды объемом в 305 страниц выдержал шесть изданий, был переведен на английский язык (1853). Без преувеличения можно сказать, что Йозеф Шкода своей работой лишил последних аргументов тех немногих медицинских авторитетов в Европе, которые до этого сомневались в достоинствах методов перкуссии и аускультации [30].

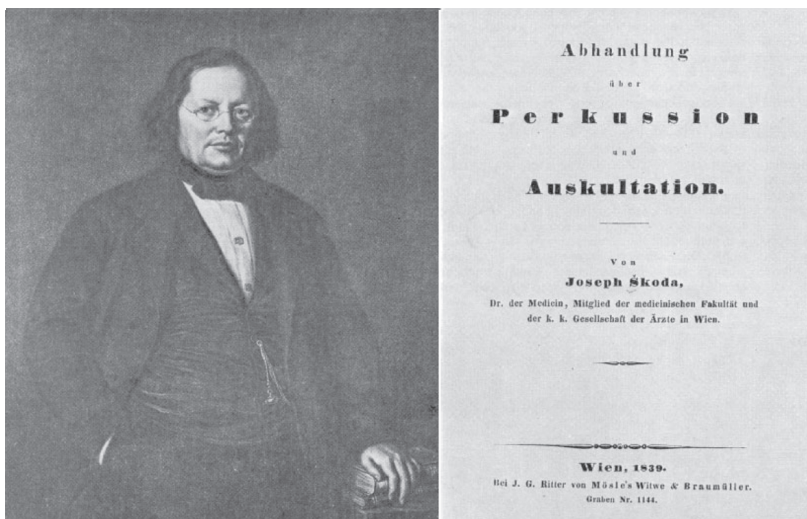


Рис. 7. Йозеф Шкода (1805–1881) и его труд.

Сложный путь прошли методы физикального обследования в России, прежде чем прочно утвердились в медицинской практике. До конца первой половины XIX века фигурируют только три фамилии, уже упомянутые выше. Это Я.И. Саполович (конец 90-х годов XVIII века), Ф. Уден (1817), П.А. Чаруковский (1828).

Однако все это были примеры использования перкуссии отдельными врачами. Теоретически и практически данный метод на протяжении десятилетий был недоступен российским врачам. Лишь П.А. Чаруковский безуспешно предпринял попытку обучения курсантов перкуссии в Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге, однако, не получив одобрения начальства и коллег, вынужден был оставить свое новаторство [22].

В трудах многих Российских корифеев того времени мы не находим даже упоминаний о перкуссии и аускультации. Это касается профессоров Московского университета, материалистов по убеждению М.Я. Мудрова (1776–1831), А.И. Овера (1804–1864), И.Е. Дядьковского (1784–1841) и других. Следует заметить, что все будущие профессора предварительно проходили серьезную стажировку за границей в течение нескольких лет, посещая самые известные клиники Германии, Австрии, Франции. Они не могли не быть свидетелями тех споров между сторонниками и противниками новых методов обследования, которые сотрясали медицинскую общественность Европейских стран в то время. Тем более, замечательным исключением была деятельность профессора Московского Университета Григория Ивановича Сокольского (1807–1886). Окончив в 1825 году Московский университет, Сокольский продолжил свое образование в Дерптском профессорском институте для подготовки преподавателей в течение 4-х лет, а

затем после 2-х годичной зарубежной стажировки был назначен в 1836 году профессором патологии и терапии сначала в Казань, а затем в Москву. Объективное изучение больного организма Г.И. Сокольский считал главным источником врачебных знаний. Именно он положил начало систематическому изучению патологической анатомии клиницистами в России, став, таким образом, родоначальником клинико-патологического направления в медицине. Вопреки общепринятой традиции он часто начинал описание болезни не с симптоматики, а с изложения данных вскрытия. Неудивительно, что Г.И. Сокольский стал горячим сторонником перкуссии и аускультации, которыми постоянно пользовался при обследовании больных. В 1835 году в Петербурге в Академии наук он выступил с обширным докладом, посвященным физикальным методам обследования больных. В своем докладе Г.И. Сокольский подверг критике утверждения некоторых «скептиков», которые, повторяя заезженные фразы отдельных зарубежных ученых, говорили о том, что ничего нового в предлагаемых методах исследования нет, т.к. они были известны издревле. Г.И. Сокольский, в совершенстве владевший латинским и греческим языками, не уставал повторять, что ни у Гиппократов, ни у других писателей он не встречал и намека на то, что они знали выслушивание и выстукивание, как систематические методы обследования больных. Позже, касаясь физикальной диагностики пневмонии, Г.И. Сокольский писал: «В самом начале этого воспаления поколачивание показывает, что звук груди в одном месте начинает делаться глуше, а дыхательный шум едва в нем причастен... В случае перехода воспаления в опеченелость звук груди становится совершенно глухим, трескучесть дыхания пропадает и естественного шума вовсе не слышно» (цит. по [16]). Вершиной научного творчества Г.И. Сокольского была книга «Учение о грудных болезнях» (1838) с подробным изложением данных перкуссии и аускультации, которую можно считать началом нового рационального направления в русской медицине [31]. Г.И. Сокольский подвергался жесточайшей критике со стороны коллег по университету. Так, профессора Млодзеевский и Топоров не только не признавали новые методы, но и считали перкуссию и аускультацию шарлатанством [22]. Г.И. Сокольский отличался независимостью в суждениях, крайней правдивостью, а иногда и прямолинейностью. В 1849 году на радость многим его коллегам Г.И. Сокольский был уволен из университета, однако в течение еще многих лет имел большую практику в Москве, где скончался 28

февраля 1886 года. Однако, по свидетельству студентов Московского университета С.П. Боткина, И.М. Сеченова, Н.А. Белоголового, обучавшихся на медицинском факультете с 1850 по 1856 годы, начинания Г.И. Сокольского не пропали даром. По воспоминаниям однокурсника и друга С.П. Боткина Н.А. Белоголового особо яркие впечатления у студентов о преподавании методов физикального обследования больных оставались о кафедре и клинике внутренних болезней 5-го курса, которой заведовал профессор И.В. Варвинский. Курс физикальной диагностики на кафедре вел молодой адъюнкт П.Л. Пикулин, будущий зять С.П. Боткина (муж сестры), недавно вернувшийся из стажировки за границей [32]. И.М. Сеченов вспоминает, что П.Л. Пикулин специально «ходил в клинику лишь по вечерам с единственной, кажется, целью – учить нас аускультации и перкуссии. Студенты того времени могли выучиться этому искусству только у него» (стр.105 [33]). Такую же высокую оценку П.Л. Пикулину как преподавателю дал Н.А. Белоголовый: «...под руководством этого горячо занявшегося с нами наставника, начал раскрываться перед нами темный до того мир исследования болезней легких и сердца; мы обзавелись стетоскопами, стали неутомимо выслушивать и наколачивать до мозолей свои пальцы» (стр. 339 [34]). Студенты особенно отмечали «редкую даровитость» С.П. Боткина в усвоении практических навыков в обследовании больного под руководством П.Л. Пикулина. Много позже И.М. Сеченов, оценивая врачебный талант С.П. Боткина, вспоминал: «Раз, в начале своей профессорской карьеры, он (Боткин) взял меня оценщиком его умения различать звуки молоточка по плессиметру. Становясь посредине большой комнаты с зажмуренными глазами, он велел обертывать себя вокруг продольной оси несколько раз, чтобы не знать положения, в котором остановился, и затем, стуча молоточком по плессиметру, узнавал, обращен ли плессиметр к сплошной стене, к стене с окном, к открытой двери, в другую комнату или даже к печке с открытой заслонкой» (стр.100 [33]). Невольно вспоминаются анекдоты, которые в свое время складывали о феноменальных способностях основателя опосредованной перкуссии П.А. Пьорри.

Дальнейшее развитие перкуссии во второй половине XIX века и в начале XX века шло в основном по «горизонтالي». Описывались отдельные симптомы, выявляемые с помощью перкуссии, предлагались многочисленные модификации метода. Несмотря на то, что большая часть модификаций касалась посредственной перкуссии (положение пальца-плессиметра, молоточка и т.д.), не-

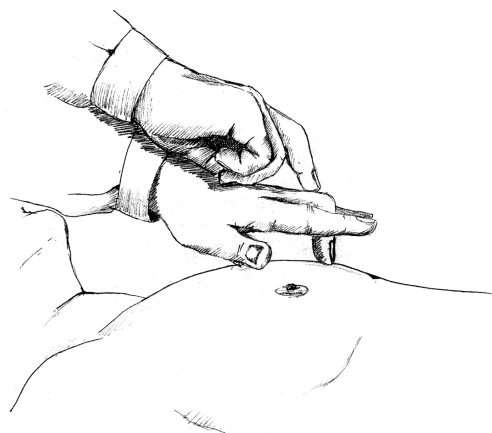


Рис. 8. Тишайшая, или пороговая перкуссия по Гольдшайдеру с положением пальца-плексиметра по Плешу.

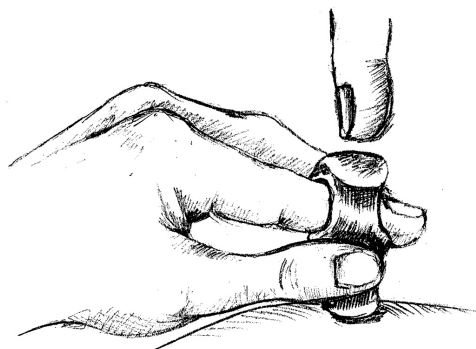


Рис. 9. Ортоплексиметр Хиршфельдера.

которые авторы обращались к непосредственной перкуссии. Так, В.П. Образцов (1851–1920) пользовался для перкуссии ударом мякоти ногтевой фаланги указательного пальца правой руки при соскальзывании его (для увеличения силы удара) с тыльной поверхности соседнего среднего пальца [35]. Для улучшения звучности перкуторного тона при данной модификации метода, В.П. Образцов двумя или тремя пальцами левой руки надавливал на поверхность грудной клетки на некотором расстоянии от места перкуссии, т. е. использовал так называемый «метод демпфа» [36]. «Лучше всего, – говорил Образцов, – производить перкуссию сердца одним пальцем при сидячем положении исследуемого и при стоячем положении исследуемого» (цит. по [35] стр. 191). Ebstein W. в 1876 году [37] предложил осязательную «перкуссию», основанную на изменяющейся резистентности тканей грудной стенки в зависимости от подлежащих внутренних органов (сердце). Данная модификация получила развитие в трудах российских ученых (Кравцов, Поттенджер, Симонович и др.), использовавших ее как метод поглаживания, или скольжения [35]. М.В. Черноруцкий пишет: «Поглаживающая или скользящая перкуссия производится мякотью трех или четырех пальцев руки по обнаженной поверхности груди. Этим способом можно, как в этом нас убеждает наш собственный опыт, с достаточной точностью определять границы органов» (стр. 44 [35]). Разновидностью «осязательной перкуссии» можно считать пальпаторную непосредственную перкуссию по Ф.Г. Яновскому, которая «заключается в постукивании по поверхности тела мякотью концевой фаланги указательного пальца правой руки, чем достигается не столько звуковое, как осязательное впечатление» (стр. 133 [36]). Много сделал для разработки методики перкуссии печени и селезенки российский

профессор Эйхвальд Э.Э. (1837–1889). Киевский профессор Ф. Мазон оппонировал исследованиям Й. Шкоды в отношении физических причин возникновения перкуторного тона, считая, что звук определяется колебаниями не только воздуха, но и тканей грудной клетки (1852) (цит. по посл. [7]). С целью более точной локализации границ внутренних паренхиматозных органов на поверхности тела Goldscheider (Гольдшайдер) в 1905 году предложил ортоперкуссию с использованием тишайшей, или пороговой перкуссии, для чего палец-плексиметр устанавливали в положение по Plesch'у (Плешу) (рис.8) [38].

A.D. Hirschfelder для целей ортоперкуссии предложил в 1913 году оригинальный ортоплексиметр, который при перкуссии следовало удерживать в положении строго параллельном оси паренхиматозного органа во избежание получения ложно-тупого звука (рис.9). Hirschfelder A.D. советовал своим ученикам упражнять кисть перкутирующей руки каждый день в течение не менее 5 минут [39]. В 1884 году A. Clark совместно с Camman предложил и аускультаторную перкуссию для определения границ паренхиматозных внутренних органов [40]. Методику ее проведения подробно описал М.В. Черноруцкий: «На исследуемый орган ставят стетоскоп и через него выслушивают или перкуторный тон (как это предлагалось A. Clark – *авт.*), или лучше звук трения (царапанья) кожи, которые производят по различным направлениям, или от стетоскопа к периферии, или от периферии к стетоскопу (как в оригинале – *авт.*). В первом случае перкуторный тон или шум трения выслушивается отчетливо, пока он производится в пределах исследуемого органа, и резко и внезапно заглушается, ослабевает или исчезает, как только перейдена граница органа. Во втором случае изменение звуков обратное: слабые и глухие в начале, они уси-

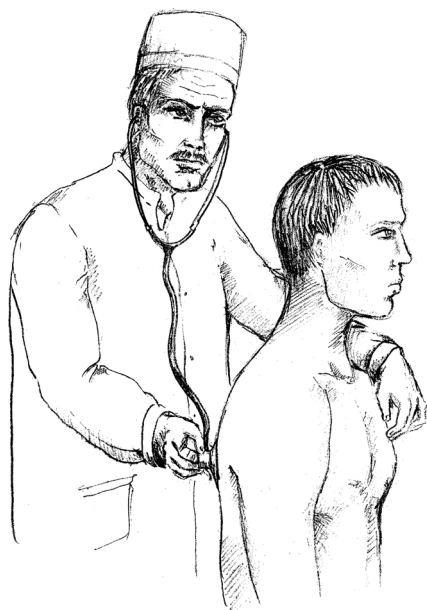


Рис. 10. Аускультаторная перкуссия легких по Гуарино.

ливаются при переходе границы органа (стр.48 [35]). М.В. Черноруцкий особенно рекомендовал данный метод для определения границ желудка и нижней границы печени. Аускультаторная перкуссия не вошла в широкую практику, хотя многими исследователями для ее осуществления предлагались специальные «бинауральные стетоскопы», иногда называемые «эхоскопами». В конце второй половины XX века аускультаторную перкуссию возродил J.R. Guarino, применив ее сначала к исследованию легких [41]. Методика проведения подобной перкуссии заключается в том, что врач, осуществляя постукивание указательным или средним пальцами одной из рук по одному и тому же месту в верхней трети грудины, одновременно проводит сравнительную аускультацию задней поверхности грудной клетки (для передней поверхности грудной клетки данный метод не применяется), регистрируя характер проводимости перкуторного тона (рис.10). Автор уверяет, что ни сердце, ни печень, ни молочные железы не влияют на характер проводимого звука [41]. Только в случаях наличия очага уплотнения в легочной ткани или увеличения внутригрудных лимфатических узлов в воротах легких можно обнаружить изменение характера проводимого перкуторного тона. J.R. Guarino считает, что приобрести навыки в использовании нового метода очень легко и он не требует очень продолжительной тренировки. При контролируемом, слепом исследовании 28 пациентов с использованием нового метода с последующим рентгенологическим контролем было установлено, что с помощью аускультаторной перкуссии могут быть выявлены очаги уплотнения легочной ткани с диа-

метром менее 2 см [42]. Несколько позже J.R. Guarino предложил использовать аускультаторную перкуссию головы для физикальной диагностики субдуральной гематомы. При обследовании 89 пациентов только в 7% были получены ложно-положительные результаты в сравнении с данными компьютерной томографии [43]. В настоящее время некоторые авторы считают аускультаторную перкуссию легких более чувствительным и надежным, по сравнению с обычной перкуссией, методом физикальной диагностики инфильтративно-очаговых процессов в легочной паренхиме и пневмоторакса [44, 45]. Очевидно, что данный метод сочетает в себе достоинства пальпации (голосовое дрожание) и перкуссии грудной клетки в современной клинике. К варианту аускультаторной перкуссии следует отнести и метод палочко-плесиметровой перкуссии [35], используемой для выявления металлического оттенка перкуторного тона, характерного для больших полостей (не менее 6 см в диаметре) с гладкими стенками, располагающимися в легочной ткани поверхностно или выслушиваемого над пневмотораксом, что более актуально для современного врача. В наши дни такую перкуссию лучше всего проводить монетой по монете, с одновременным выслушиванием перкуторного тона через фонендоскоп на противоположной стороне грудной клетки (рис.11) [35]. Бесчисленное множество модификаций метода перкуссии, использование ее в современном физикальном обследовании больного лишний раз подчеркивает значимость открытия венского врача Леопольда Ауэнбруггера, которого мы вспоминаем сегодня через 200 лет со дня его смерти (17 мая 1809 года). При жизни Леопольд Ауэнбруггер

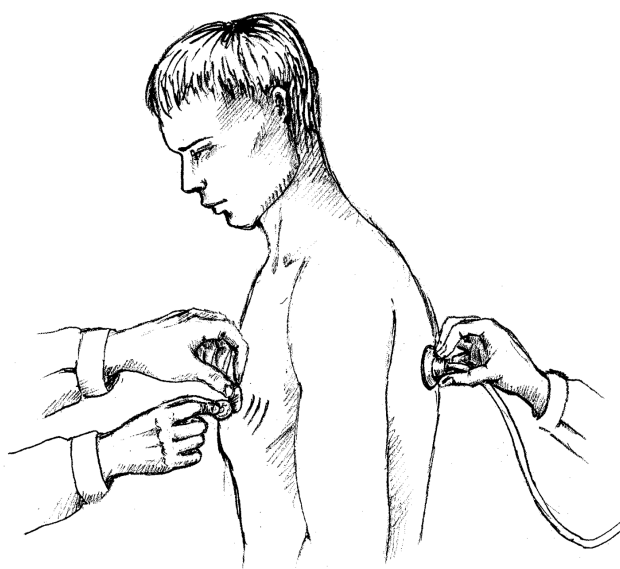


Рис. 11. Аускультаторная перкуссия легких (монетой по монете) по Черноруцкому.

был высоко оценен императором Йосифом II, наградившим его в 1783 году титулом дворянина «von Auenbrugger», но не за «Inventum novum», как можно было бы подумать, а за его работу в качестве практического врача. С 1783 года венского врача официально стали именовать как Йосиф Леопольд фон Ауэнбругг [46]. Наградой Ауэнбруггеру в наши дни служит память врачей о нем как о родоначальнике физикальных методов обследования в медицине, чего не скажешь об именах его многочисленных оппонентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Dally JFH. Life and times of Tean Nicolas Corvisart (1755-1821) *Proc R Soc Med* 1941, 34:239-246
2. Мартынов ИВ. Леопольд Ауэнбруггер (к 150-летию со дня смерти). *Клин мед* 1959; 37(12): 132-134
3. Smith JJ. The Inventum Novum of Joseph Leopold Auenbrugger. *Bull NY Acad Med* 1962; 38:691-701
4. Pearce JMS. Leopold Auenbrugger: Camphor-Induced epilepsy-remedy for manic psychosis. *Eur Neurol* 2008; 59: 105-107
5. Newton RC. A sketch of the origin of auscultation and percussion and of the state of clinical medicine in the time of Auenbrugger and Laennec. *Trans Am Climatolog Clin Assoc* 1914; 30:27-38
6. Kuijper PJ. Kloppen en luisteren. *Uit de geschiedenis van de percussie en auscultatie*. Erasmus publishing, Rotterdam, 1993
7. Ауэнбруггер Л. Новое открытие, позволяющее на основании данных выстукивания грудной клетки человека, как признака, обнаруживать скрытые в глубине грудные болезни. Пер. с лат. под ред. проф. В.Х.Василенко. Медгиз, М., 1961; 59
8. Lesky E. Leopold Auenbrugger – Schuler van Swietens. *Deutsche Med Wchnshr* 1959; 84: 1017-1022
9. Josef Leopold Auenbrugger. www.whonamedit.com: 1-4
10. Jenkis JS. Medicine and music in Vienna at the time of Mozart. *J Royal Soc Med* 1993; 86: 657-659
11. Blumgart HL. Leopold Auenbrugger. His «Inventum Novum» – 1761 Editorial. *Circulation* 1961; 24: 1-4
12. Yernault JC, Bohadana AB. Chest percussion. *Eur Resp J* 1995; 8:1756-1760
13. Bedford DE. Auenbrugger's contribution to cardiology. History of percussion of the heart. *British Heart J* 1971; 33:817-821
14. Cummins SL. Auenbrugger and Laennec: The discoverers of percussion and auscultation. *Proc Royal Soc Med* 1945; 38: 409-413
15. Jarcho S. Auenbrugger, Laennec, and John Keats. Some notes on the early history of percussion and auscultation. *Med Hist* 1961; 5:167-172
16. Лушников АГ. История русской и советской внутренней медицины. В.: *Руководство по внутренним болезням*. Медгиз, 1963, т.10; 434-567
17. Magner LN. *A history of medicine*. Taylor E Fransis Group, 2-nd ed, 2005; 611
18. Сорокина ТС. *Атлас истории медицины*. Новое время (1640-1917). Изд-во УДН, М., 1987; 168
19. Sakula A. Pierre Adolphe Piorry (1794-1879): pioneer of percussion and pleximetry. *Thorax* 1979; 34: 575-581
20. Forbes J. *Original cases with dissections and observations illustrating the use of the stethoscope and percussion in the diagnosis of diseases of the chest*. Tang G. Underwood, London, 1824
21. Уден Ф. Академические чтения о хронических болезнях. СПб, 1818; 4,1-5
22. Скороходов ЛЯ. *Краткий очерк истории русской медицины*. Изд-во «Практ.мед.», Л., 1926; 262
23. Le Gendre P. Opinions et caractere de P.A.Piorry – A propos de son poeme: «Dieu, L'Ame et la Nature». *Bulletin de la Soc. Franc D' Hist Med* 1972 ; 21: 436-459; 22: 57-82
24. Risse GB. Pierre A. Piorry (1794-1879), the French «Master of Percussion». *Chest* 1971; 60: 484-488
25. Koms HM. A brief history of physical diagnosis. *Ann Med History* 1939; 1 (3 rd sec):50-67
26. Ebstein E. Das plessimeter ein beitrage zur geschichte der mittelbaren percussion. *Sudhoff's Archives* 1911; 4: 50-56
27. Sakula A. Joseph Skoda 1805-81: a centenary tribute to a pioneer of thoracic medicine. *Thorax* 1981; 36: 404-411
28. Йозеф Шкода (1805–1881). <http://www.stovekih.ru/Doctors/> page 23.html
29. Покровский ВИ, ред. *Энциклопедический словарь медицинских терминов*. 2-е изд. Медицина, М., 2001; 960
30. Манджони С. *Секреты клинической диагностики*. Пер. с англ. «БИНОМ», М., 2004; 608
31. Соколовский Г. *Учение о грудных болезнях*. М., 1838
32. Егоров БФ. *Боткины*. Наука, СПб., 2004; 320
33. Сеченов ИМ. *Автобиографические записки*. Изд-во АМН СССР, М., 1952
34. Белоголовый НА. *Воспоминания и другие статьи*. М., 1897
35. Черноуцкий МВ. *Диагностика внутренних болезней*, 4-е изд. переработанное и дополненное. Медгиз, Л., 1954
36. Губергриц АЯ. *Непосредственное исследование больного, курс физикальной диагностики*, 3-е изд. Удмуртия, Ижевск, 1996; 332
37. Ebstein W. Zur Lehre von der Herzpercussion. *Berliner Klin Wochenschr* 1876; 13: 501
38. Goldscheider. Ueber Herzperkussion. *Deutsche Med Wochenschr* 1905; 31(333): 382
39. Hirschfelder AD. *Diseases of the heart and aorta*, 2-nd ed. Lippincott, Philadelphia and London, 1913
40. Clark A. *Lectures on diseases of the heart*. Bermingham and Co., New York and London, 1884
41. Guarino JR. Auscultatory percussion, a new aid in the examination of the chest. *J Kansas Med Soc* 1974; 75: 193-194
42. Guarino JR. Auscultatory percussion of the chest. *Lancet* 1980; 1:1332-1334
43. Guarino JR. Auscultatory percussion of the heart. *Brit Med J* 1982; 284: 1075-1077
44. Welson RS, Rickman LS, Mathews WC et al. Rapid clinical diagnosis of pulmonary abnormalities in HIV – seropositive patients by auscultatory percussion. *Chest* 1994; 105: 402-407
45. Winter R, Smethurst D. Percussion – a new way to diagnose a pneumothorax. *Brit J Anaesth* 1999; 83:960-961
46. Josef Leopold Auenbrugger. www.whonamedit.com/file:/H:\Auenbrugger\309.html

Поступила в редакцию 03.03.2009 г.

Принята в печать 06.05.2009 г.

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.).

– Материалы для последипломного образования по нефрологии

– Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на 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.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо 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 НЕФРОЛОГИЯ 123456789101112 Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы	Абонемент на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: наименование издания НЕФРОЛОГИЯ 123456789101112 Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы
Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: наименование издания НЕФРОЛОГИЯ Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 200 год по месяцам 123456789101112 Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:	Доставочная карточка на газету журнал ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860 КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ: наименование издания НЕФРОЛОГИЯ Стоимость подписки руб. коп. Количество комплектов на 200 год по месяцам 123456789101112 Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:

	Абонемент на газету журнал		47959										
			индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ		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		47959										
			индекс издания										
	НЕФРОЛОГИЯ												
	наименование издания												
	Стоимость подписки руб. коп.		Количество комплектов										
	на 200 год по месяцам												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
	Куда		почтовый индекс		адрес								
Кому		фамилия, инициалы		Телефон:									