

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Журнал “Нефрология”

*входит в “Перечень периодических научных и научно-технических изданий,
выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется
публикация основных результатов диссертаций на соискание
ученой степени доктора наук”.*

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

«MEDELEN» Ltd.

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.Smirnov

Vice Editors

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri, A.L.Ariev, R.V.Babakhanyan, V.A.Dobronravov,
V.M.Ermolenko, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin,
A.Sh.Rumyantsev, N.N.Smirnova, N.D.Savenkova,
A.N.Shishkin, O.D.Yagmourov

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), E.E.Zvartau (St.Petersburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), A.V.Nabokov (Hanover-Muenden, Germany), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), V.Ya.Plotkin (St.Petersburg, Russia), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), N.A.Yaitsky (St.Petersburg, Russia)

Volume 8 • № 4 • 2004

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2004

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

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есаян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

С.Х.Аль-Шукри, А.Л.Арьев, Р.В.Бабаханян,
В.А.Добронравов, В.М.Ермоленко, В.В.Леванович,
Н.А.Мухин, А.Ш.Румянцев, Н.Д.Савенкова, Н.Н.Смирнова,
А.Н.Шишкин, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), А.В.Набоков (Ганновер-Мюнден, Германия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), В.И.Полушин (Псков, Россия), Б.Рутковский (Гданьск, Польша), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2004

Том 8 • № 4 • 2004

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

ВЫШЛО В СВЕТ РУКОВОДСТВО “НАСТОЛЬНАЯ КНИГА ПО ПИТАНИЮ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ”

Авторы: А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, Ю.А. Ермаков. Под редакцией профессора
А.В. Смирнова. – СПб: Знание, 2004. – 189 с. ISBN 5-7320-0732-6.

В книге, написанной ведущими специалистами Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, рассмотрены особенности лечебных диет для больных с хронической почечной недостаточностью, в том числе получающих заместительную почечную терапию: гемодиализ и перитонеальный диализ, нефротическим синдромом, диабетической нефропатией и после трансплантации почки. Значительное внимание уделено способам практического контроля за состоянием питания пациентов с хронической почечной недостаточностью. Даны конкретные рекомендации по организации питания больных. В книге приведено большое количество меню-раскладок соответствующих лечебных диет с рецептурой блюд.

Издание рассчитано в основном на пациентов с хронической почечной недостаточностью и их близких. Оно также может быть полезным для нефрологов, эндокринологов, диетологов, врачей общей практики, врачей-интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Стоимость книги вместе с пересылкой – 120 руб. Для приобретения необходимо перевести указанную сумму почтовым переводом по адресу: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, НИИ нефрологии, Вещевой Людмиле Юрьевне.

Возможны оптовые поставки.

Дополнительную информацию можно получить:

Телефон (812) - 234 - 35 - 20

Факс (812) - 234 - 91 - 91

E-mail: kaukov@pochtamt.ru

Зав. редакцией О.А.Новикова
Корректор Л.В.Ворченко
Переводчик Л.К.Волынская
Художественное оформление обложки А.И.Приймак
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 20.09.2004. Подписан в печать 25.11.2004.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7,68. Тираж 450 экз.

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

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

© НЕФРОЛОГИЯ, 2004

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.

НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО НЕФРОЛОГОВ РОССИИ

119992, Москва
ул. Россолимо, 11, строение 4

тел. (095) 248-56-08, 248-53-11, 248-59-55,
тел/факс (095) 241-33-59, 248-41-66, 248-59-59

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО №2

Глубокоуважаемые коллеги!

Сообщаем вам, что запланированный ранее на 2004 г. очередной 6-й съезд научного общества нефрологов России переносится на 14–19 ноября 2005 г. и состоится в Москве на базе НИЦ ММА им. И.М.Сеченова. На съезде будут рассмотрены организационные вопросы, а также обсужден ряд научных проблем.

Проведение съезда запланировано МЗ РФ.

Предполагается обсуждение следующих проблем:

1. *Физиология и патофизиология почки.*
2. *Образ жизни и болезни почек:*
Экологические проблемы в нефрологии.
3. *Возрастные проблемы:*
Педиатрические;
Геронтологические.
4. *Первичные и вторичные (СКВ, системные васкулиты, гепатит В и С) гломерулонефриты:*
Морфопатологические механизмы развития и прогрессирования.
Клинические особенности. Методы диагностики.
Лечение
5. *Сосудистые и метаболические поражения почек:*
кардиоренальные взаимоотношения;
почки и ремоделирование сердечно-сосудистой системы;
атеросклероз и ХПН;
артериальная гипертензия, генетика и АГ;
ишемическая нефропатия;
тромботические микроангиопатии;
диабетическая нефропатия;
подагрическая нефропатия;
амилоидоз почек.
6. *Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.*
7. *Тубулоинтерстициальные поражения.*
8. *Инфекция мочевых путей.*
9. *Острая почечная недостаточность.*
11. *Хроническая почечная недостаточность:*
Эпидемиология;
Механизмы прогрессирования;
Фармакокинетика лекарств;
Почечная анемия;
Нарушение фосфорно-кальциевого обмена.
12. *Заместительная почечная терапия: гемодиализ, перитонеальный диализ:*
Трансплантация. Терапевтические проблемы трансплантации почек.

Просим вас прислать тезисы до 1 марта 2005 г. Дата отправления тезисов по почте будет определяться по почтовому штемпелю.

Тезисы можно отправлять:

- 1). по адресу общества: 119992, Москва, ул. Россолимо, 11, строение 4, кафедра нефрологии и гемодиализа ММА, Козловской Наталье Львовне.
- 2). по электронной почте по адресу: E-mail: nephrocogress@km.ru либо mail: natomil@online.ru.

Оформление тезисов по прилагаемому образцу.

Приложение носителя (дискеты) желательно.

Ранее присланные тезисы будут опубликованы. Однако, если у вас появился дополнительный материал, вы можете заменить присланные тезисы, сообщив об этом в сопроводительном письме.

Ежегодный членский взнос в общество составляет 350 рублей.

Оргвзнос съезда 150 руб.

Оплата организационного взноса может быть осуществлена:

1) почтовым переводом по адресу: 119121, Москва, 1-й Вражский переулок, д. 4, кв. 150, на имя Ставровской Екатерины Викторовны;

2) наличными по прибытии – в кассу съезда;

3) по безналичному расчету:

СБЕРБАНК РОССИИ,

Вернадское отделение № 7970 г. Москва

ИНН 7707083893

БИК 044525225

р/с 30301810638000603818 в Сбербанке России

К/с 30101810400000000225 в ОПЕРУ Московского ГТУ Банка России

ОГРН 1027700132195

6-й СЪЕЗД НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ РОССИИ г. МОСКВА

ПРЕДПОЛАГАЕМАЯ ДАТА – 14–19 НОЯБРЯ 2005 г.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ

В какой форме Вы хотели бы представить свой материал?

- ☐ Только стендовый доклад
- ☐ Только устный доклад
- ☐ Тезисы

Внимание! Для напечатания тезисов данный бланк может быть Вами ксерокопирован в масштабе 1:1. Тезисы редактироваться не будут. Убедительно просим Вас печатать текст тезисов четким шрифтом, без ошибок и опечаток.

Текст не должен выходить за пределы отведенной рамки. Рамка для тезисов, а также образец их напечатания помещены на обратной стороне данного бланка. Неправильно оформленные тезисы опубликованы не будут.

Тезисы присылать в двух экземплярах по адресу: 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, строение 4, клиника нефрологии, внутренних и профболезней им. Е. М. Тареева, Красновой Татьяне Николаевне.

Конечный срок приема тезисов – 1 марта 2005 года.

Сведения о первом авторе доклада

Фамилия _____ Имя _____ Отчество _____

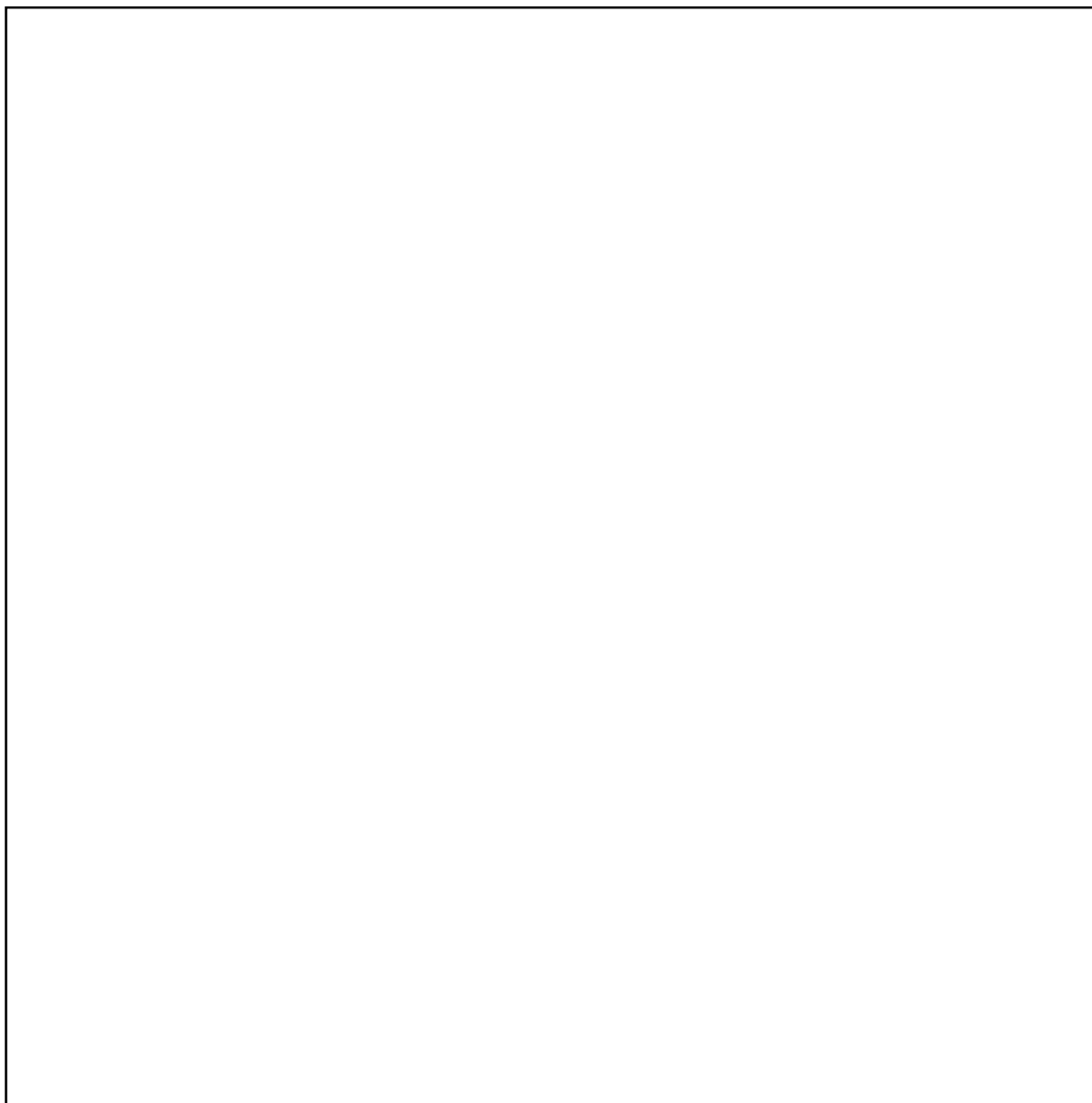
Место жительства: индекс _____ адрес _____

Место работы: _____

Телефон: домашний _____ рабочий _____

Состоите ли членом общества нефрологов? (да, нет) _____

Рамка для текста тезисов



Образец напечатания тезисов

НАЗВАНИЕ ЗАГЛАВНЫМИ БУКВАМИ (14 шрифт, Times New Roman) Авторы (12 шрифт, Times New Roman) Текст тезисов (12 шрифт, Times New Roman)
--

Просьба тезисы печатать через 1,5 интервала.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М., ЛАМПАТОВ В.В.
Заболевания и синдромы, обусловленные
генетическими нарушениями почечного транспорта
электролитов

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

ГАЛУНСКА Б., ПАСКАЛЕВ Д., ЯНКОВА Т., ЧАНКОВА П.
Двуликий Янус биохимии: мочевая кислота –
оксидант или антиоксидант?

ПАНИЮТИНА Я.В., ПАПАЯН К.А., САВЕНКОВА Н.Д.
Нарушения системы гемостаза при нефротическом
синдроме у детей

ОРЛОВА Е.А., ЛАШУТИН С.В.
Полная аплазия красного костного мозга в результате
лечения эритропоэтином

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ВАСИЛЬЕВА И.А., ИСАЕВА Е.Р., РУМЯНЦЕВ А.Ш.,
ТКАЛИНА Е.В., ЩЕЛКОВА О.Ю.
Копинг-стратегии больных, находящихся на лечении
хроническим гемодиализом

ТАРАСОВА Н.С., БЕЛОБОРОДОВА Э.И.
Вторичный антифосфолипидный синдром при
сочетанном поражении печени и почек у больных
хроническим алкоголизмом

ТУРСУНБАЕВ А.К.
Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего
фермента при заболеваниях почек у детей

ЖДАНОВА Т.В., НАЗАРОВ А.В., ШАЛАЕВ В.А.,
БЕЙКИН Я.Б., ЛАГЕРЕВА Ю.Г., ДРУЖИНИНА А.Ю.,
МЕНЬШИКОВ С.В., КУЗНЕЦОВ Н.Н., ВЕРШИННИНА Г.А.
Взаимосвязь уремических токсинов и маркеров
воспаления у больных с хронической почечной
недостаточностью

СУЛТАНОВ Ж.А., ИНАЯТОВА Ф.Х.
Эффективность включения кобавита в комплексную
терапию острого гломерулонефрита с нефротическим
синдромом на фоне нарушений функции щитовидной
железы

Экспериментальные исследования

ДОЛОМАТОВ С.И., ГОЖЕНКО А.И., ЛАРИНА И.М.,
БУРАВКОВА Л.Б., ДОЛОМАТОВА Е.А.
Влияние тироксина на почечную экскрецию эндогенных
нитритов и нитратов у белых крыс

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., РЫБАКОВА М.Г., КОРНЕЕВ И.А.
Прогноз при карциномах почечной лоханки и
мочеточника: роль клинических признаков, экспрессии
протеина KI-67 и клеточной инфильтрации стромы

АЛЬ-ШУКРИ С.Х., АМДИЙ Р.Э.
Значение уродинамических исследований при
неудовлетворительных результатах оперативного
лечения больных доброкачественной гиперплазией
предстательной железы

LEADING ARTICLE

11 ZVEREV Ya.F. BRYUKHANOV V.M., LAMPATOV V.V.
Diseases and syndromes resulting from genetic
impairments of the renal transport
of electrolytes

REVIEWS AND LECTURES

25 GALUNSKAYA B., PASKALEV D., YANKOVA T.,
CHANKOVA P.
The biochemical lanus: uric acid - oxidant or antioxidant?

32 PANYUTINA Ya.V., PAPAYAN K.A., SAVENKOVA N.D.
Disturbances of the hemostasis system in children with
nephrotic syndrome

41 ORLOVA E.A., LASHUTIN S.V.
Total aplasia of the red bone marrow as a result of
treatment with erythropoietin

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

45 VASILIEVA I.A., ISAEVA E.R., RUMYANTSEV A.Sh.,
TKALINA E.V., SHCHELKOVA O.Yu.
Coping strategies of chronic
hemodialysis patients

52 TARASOVA N.S., BELOBORODOVA E.I.
Secondary antiphospholipid syndrome
in combined liver and kidney lesion
in patients with chronic alcoholism

57 TURSUNBAEV A.K.
Use of inhibitors of angiotensin-converting enzyme in
children with kidney diseases

62 ZHDANOVA T.V., NAZAROV A.V., SHALAEV V.A.,
BEIKIN Ya.B., LAGEREVA Yu.G., DRUZHININA A.Yu.,
MENSHIKOV S.V., KUZNETSOV N.N., VERSHININA G.A.
Correlation of uremic toxins and inflammation
markers in patients with chronic
renal failure

68 SULTANOV Zh.A., INAYATOVA F.Kh.
Effects of inclusion of Cobavit in complex therapy of
acute glomerulonephritis with nephrotic syndrome
against the background of distuirbed function of the
thyroid gland

Experimental investigations

73 DOLOMATOV S.I., GOZHENKO A.I., LARINA I.M.,
BURAVKOVA L.B., DOLOMATOVA E.A.
Effects of thyroxine on renal excretion of endogenous
nitrites and nitrates in white rats

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

77 AL-SHUKRI S.Kh., RYBAKOVA M.G., KORNEEV I.A.
Prognosis in carcinomas of the renal pelvis and ureter:
the role of clinical signs, expression of protein KI-67 and
cellular infiltration of stroma

83 AL-SHUKRI S.Kh., AMDY R.E.
Significance of urodynamic investigations for
unsatisfactory results of operative treatment
of benign prostate hyperplasia

БОРОВЕЦ С.Ю., КОЗЛОВ В.В.

Морфологические факторы риска местного рецидива опухоли после радикальной простатэктомии

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

АРЬЕВ А.Л., ИЗOTOVA A.B.

Современные представления о патогенезе идиопатического мембранозного гломерулонефрита

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

КОНОШКОВА Р.Л., СМIRNOV A.B.,
БОРОВСКАЯ Е.А., ВЛАДИМИРОВА Ю.Ф.

Случай успешной имплантации электрокардиостимулятора при бинодальной слабости у больного на хроническом гемодиализе

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

КАЮКОВ И.Г.

Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови?

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

КАЛИНИН С.В., ЛАПИДУС А.Г.

Измерение кондуктивности диализата и его электролитный состав

ШУТОВ А.М.

Комментарий по поводу статьи Е.А. Стецюка
«Малобелковая диета приказывает долго жить»

Всероссийская научно-практическая конференция:
«Болезни почек: эпидемиология, диагностика, лечение»,
посвященная 60-летию включения Тувинской Народной
Республики в состав Российской Федерации (27–28
сентября 2004 г., г.Кызыл)

Международная нефрологическая школа европейской
ассоциации педиатров-нефрологов - 2004 в Санкт-
Петербурге

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

РЫТИКОВА О.С., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.,
ГОССЕН И.Е.

Роль перекисного окисления липидов в патогенезе
непродолжительной ишемии почки в эксперименте

УКАЗАТЕЛИ

Систематизированный порядковый указатель статей,
опубликованных в т.8 журнала «Нефрология» в 2004 г.

Именной указатель

89

BOROVETS S.Yu., KOZLOV V.V.

Morphological risk factor of local recurrence after radical prostatectomy

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

92

ARIEV A.L., IZOTOVA A.B.

A modern image of pathogenesis of idiopathic membranous glomerulonephritis

PRACTICAL NOTES

96

KONOSHKOVA R.L., SMIRNOV A.V., BOROVSKEYA E.A.,
VLADIMIROVA Yu.F.

A case of successful implantation of electrocardiac pacemaker in binodal weakness to a chronic hemodialysis patient

QUESTIONS AND ANSWERS

99

KAYUKOV I.G.

Why glomerular filtration rate rather than creatinine concentration in blood serum?

DISCUSSION AND INFORMATION

103

KALININ S.V., LAPIDUS A.G.

Measurement of conductivity of dialysate and its electrolyte composition

107

SHUTOVA M.

Comments on paper by E.A. Stetsyuk
«Low protein diet is going to die out»

109

All-Russia scientific-practical conference «Kidney diseases: epidemiology, diagnosis, treatment» devoted to 60th anniversary of inclusion of the Tuva People Republic into the Russian Federation (September 27-28, 2004, city of Kyzyl)

113

International nephrologic school of the European association of pediatricians-nephrologists - 2004 in Saint Petersburg

LETTERS TO THE EDITOR

115

RYTIKOVA O.S., BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.,
GOSSSEN I.E.

The role of lipid peroxidation in pathogenesis of kidney ischemia of short duration in experiment

INDEXES

117

Systematized ordinal index of articles published in vol.8 of journal «Nephrology» in 2004

119

Index of names

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, В.В.Лампатов, 2004
УДК [616+616-008.6]-02:616.61:541.135

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, В.В.Лампатов

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА ЭЛЕКТРОЛИТОВ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov, V.V.Lampatov

DISEASES AND SYNDROMES RESULTING FROM GENETIC IMPAIREMENTS OF THE RENAL TRANSPORT OF ELECTROLYTES

Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, Барнаул, Россия

Ключевые слова: ионы, почечный транспорт, нарушения.

Key words: ions, renal transport, disturbances.

Трудно переоценить роль ионных каналов в обеспечении жизнедеятельности как возбудимых, так и невозбудимых тканей. Благодаря достижениям молекулярной биологии за последние 15–20 лет клонировано большое количество генов, кодирующих различные транспортеры и каналы, установлены топология, биофизические свойства, возможности регуляции последних. Параллельно появились сведения и о болезнях, возникающих при нарушениях этого кодирования. Сегодня идентифицировано более 10 генов ионных каналов, мутации которых вызывают наследственные заболевания человека, и количество этих заболеваний быстро растет [1–3]. Некоторым синдромам и болезням, развивающимся в результате генетических нарушений ионных транспортеров и каналов в дистальном нефроне, и посвящена эта работа.

СИНДРОМ БАРТТЕРА

В 1962 году F.C.Bartter с коллегами [4] опубликовал свою историческую работу, открывшую целую группу наследственных тубулопатий, получивших название «Синдром Барттера» (СБ). У двоих пациентов, описанных авторами, был выявлен гипокалиемический алкалоз, гиперальдостеронизм на фоне нормального АД, сниженный прессорный ответ на инфузию ангиотензина II (АП) и гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почек (ЮГА). Впоследствии было опубликовано множество работ, посвященных состоянию, сопровождающимся метаболическим алкалозом, с различными клиническими и лабораторными признаками, что существенно запутало проблему клинической идентификации [5, 6]. Несмотря на это, вскоре появилась первая клиническая классифика-

ция этих наследственных аутосомных рецессивных тубулопатий, которая с небольшими модификациями используется и сегодня. Согласно этой классификации синдром Барттера подразделяется на следующие подгруппы:

1. Антенатальный СБ (Гиперпростагландин E_2 -синдром).
2. Классический СБ.
3. Синдром Гительмана.
4. Псевдо-Барттеровский синдром.

Уже сама классификация, позволяющая хоть как-то подразделить СБ, указывает на полиэтиологичность этого заболевания. Однако потребовалось достаточно длительное время и значительные усилия, чтобы подтвердить это.

Антенатальный синдром Барттера (АСБ)

Диагноз этого заболевания может быть поставлен еще в период внутриутробного развития. Пожалуй, самым характерным его признаком является полигидроамниоз, возникающий в период между 24 и 36 неделями беременности, которая, как правило, завершается преждевременными родами. Недоношенные новорожденные дети быстро теряют в весе, страдают сонливостью и плохим аппетитом, неспособны нормально расти и развиваться и без адекватного лечения погибают в течение нескольких дней в результате дегидратации и тяжелых электролитных нарушений. Лабораторные исследования уже на первой неделе жизни показывают наличие метаболического алкалоза в сочетании с гипокалиемией. Моча имеет низкий удельный вес и содержит большие количества Na^+ , Cl^- и Ca^{2+} , а затем и K^+ . Гиперкальциурия часто служит причиной нефрокальциноза. Как в крови, так и в моче фиксируется высокий уровень

простагландинов, главным образом – ПГЕ₂. В крови определяется большая активность ренина и высокий уровень альдостерона. Некоторые исследователи отмечают ряд характерных внешних признаков: выступающий лоб, большие глаза, оттопыренные уши, опущенные углы рта, возможное косоглазие [6].

Классический синдром Барттера (КСБ)

Заболевание проявляется в раннем детском возрасте в виде задержки роста и развития. Отмечаются полиурия, полидипсия, рвота, запор, тенденция к дегидратации. Как и при АСБ, характерный признак – гипокалиемический метаболический алкалоз. Содержание Ca^{2+} в моче обычно в пределах нормы или слегка повышено, нефрокальциноз, как правило, не развивается. Способность концентрировать мочу не нарушена.

Синдром Гительмана (СГ)

В 1966 году H.J.Gitelman с соавторами описал троих пациентов с мышечной слабостью, обусловленной дефицитом K^+ и хроническим дерматитом (атрибут дефицита Mg^{2+}) вследствие потерь указанных ионов с мочой [7]. Как и в случаях АСБ и КСБ, заболевание протекало на фоне гиперальдостеронизма и гиперренинемии. Описанная тубулопатия, получившая наименование «Синдром Гительмана», включала явные признаки сходства с синдромом Барттера (гипокалиемический метаболический алкалоз, гиперальдостеронизм, гиперренинемия, проявления дегидратации), что позволяет многим специалистам до сих пор считать СГ вариантом СБ. Однако между двумя этими синдромами имеются и существенные различия. СГ проявляется начиная приблизительно с 6-летнего возраста или гораздо позднее и имеет более доброкачественное течение. Ведущие клинические симптомы – утомляемость, мышечная слабость, эпизоды возвратной тетании. Основные лабораторные различия, которым не было уделено в свое время достаточного внимания, включают резкую гипомагниемия (плазменный $\text{Mg}^{2+} < 0,5$ мэкв/л при норме $> 3,5$) и гипокальциурию (выделение Ca^{2+} с мочой < 2 мг/кг/день при норме 2-7).

Псевдо-Барттеровский синдром (ПБС)

Сюда следует отнести состояния, характеризующиеся определенными чертами сходств с СБ, главная из которых – гипокалиемический метаболический алкалоз. При этом патологии со стороны почечных канальцев, что обязательно сопровождает СБ, не выявляется. Признаки ПБС выявляются при муковисцидозе, скрываемом длительном приеме диуретиков, хроническом применении хлордефицитной диеты, булимии, периодически возни-

кающей рвоте, злоупотреблении слабительными. Естественно, что для лечения ПБС достаточно, как правило, устранения первопричины заболевания без каких-либо специальных мероприятий.

Вскоре после внесения синдрома Барттера в международную классификацию стало очевидным, что состояние, развивающееся при СБ, весьма напоминает хроническое воздействие на организм некоторых диуретиков [8]. При этом применение петлевых диуретиков типа фуросемида дает картину, сходную с симптоматикой АСБ и КСБ, а использование тиазидовых мочегонных препаратов типа гидрохлортиазида имитирует синдром Гительмана. Этот факт заставил предположить, что первопричину данных заболеваний следует искать в нарушениях функционирования почечных канальцев, причем совершенно определенных отделов: толстого восходящего колена петли Генле (ТВПГ – место действия петлевых диуретиков) и дистальных извитых канальцев (ДИК – точка приложения тиазидов). Неудивительно поэтому, что в основе изучения патогенеза СБ в 1975-1985 гг. лежали клиренсные исследования.

Эксперименты на фоне гипотонической водной нагрузки показали, что у пациентов с СБ происходит уменьшение образования осмотически свободной воды CH_2O в процессе доставки клубочкового фильтрата к дистальным отделам нефрона. Это указывает на наличие дефицита реабсорбции ионов в просвете дистальных канальцев почек [6, 9–11]. В дальнейшем определение локализации дефекта дистальной реабсорбции производили в клиренсных опытах, в которых на фоне максимального водного диуреза вводили диуретик фуросемид. Так как реабсорбция жидкости и образование свободной воды в петле Генле (ПГ) полностью (или почти полностью) подавляются этим препаратом, истинное образование воды в этих опытах зависело исключительно от реабсорбции жидкости в более дистальных местах: в дистальных извитых, соединительных и собирательных канальцах. Ряд пациентов с гипокальциурией в этих условиях показали сниженную величину CH_2O , хотя величина реабсорбции в ПГ не отличалась от показателей контрольной группы лиц. Это позволило сделать вывод, что дефект реабсорбции при СБ локализован ниже петли Генле. Сегодня, ретроспективно оценивая ситуацию, ясно, что в описанных опытах исследователи имели дело с пациентами, страдавшими синдромом Гительмана, а эксперименты с фуросемидом позволили определить дефекты канальцевой реабсорбции, локализованные в ДИК [6]. Введение же фуросемида пациентам с гиперкальциурическим гипокалиемическим метаболическим

алкалозом обнаруживало четкое нарушение реабсорбции жидкости в местах, чувствительных к фуросемиду, т.е. – в ПГ, что позволило идентифицировать заболевание как тяжелую форму СБ [12]. Соответственно, у больных с СГ экскреция Na^+ и Cl^- в ответ на введение тиазидовых диуретиков, действующих в ДИК, не изменялась, что указывает на локализацию дефекта реабсорбции в дистальных извитых канальцах [13–15].

В общем, клиренсные исследования сыграли положительную роль, поскольку, во-первых, показали, что первичные дефекты при СБ следует искать в дистальных отделах почечных канальцев и, во-вторых, что, по всей вероятности, эти дефекты не гомологичны, и следует говорить о нарушениях реабсорбции или на уровне ПГ или ниже – на уровне ДИК. Кроме того, выяснилось, что диуретики, ингибирующие почечный транспорт электролитов в различных отделах дистального нефрона, могут служить неплохим диагностическим инструментом при различных формах синдрома Барттера [15–18].

Прежде чем перейти к описанию канальцевых дефектов с позиций современной молекулярной биологии, следует вкратце осветить вопрос о том, как сегодня видятся механизмы ионного транспорта в толстом восходящем отделе петли Генле и в дистальных извитых канальцах, что имеет важное значение в решении стоящей перед нами задачи.

В ТВПГ происходит всасывание около 20% профильтровавшихся Na^+ и K^+ . Этот процесс осуществляется с помощью электронейтрального $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспортера (NKCC_2), локализованного на апикальной мембране. Движущей силой этого транспорта является снижение внутриклеточной концентрации Na^+ и Cl^- , обеспечиваемое на базолатеральной мембране Na^+, K^+ -насосом и Cl^- -насосом ClC-Kb . Существует, однако, еще один важный механизм, обеспечивающий эффективную работу $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ симпорта. Дело в том, что 20% от профильтровавшегося K^+ (5 мэкв/л), естественно, не могут обеспечить адекватную реабсорбцию Na^+ (140 мэкв/л). Для осуществления этой цели часть внутриклеточного K^+ возвращается в просвет канальца с помощью апикальных калиевых ROMK-каналов (Renal outer medulla K^+ channels). Функционирование этих каналов контролируется внутриклеточным содержанием Ca^{2+} и АТФ. Таким образом, так называемый «рециклинг» калия позволяет полностью загрузить $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспортер. Входящий ток Cl^- (посредством $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ симпорта) и выходящий ток K^+ (через ROMK-каналы) обеспечивают положительный электрический потенциал просвета канальца, что, в свою очередь, создает условия для парацеллю-

лярного движения ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} . Интересно, что открытые недавно базолатеральные кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) ингибируют апикальные ROMK-каналы, что ведет к ослаблению реабсорбции NaCl и вторично, через уменьшение интралюминального положительного потенциала, обуславливает увеличение экскреции Ca^{2+} и Mg^{2+} [19].

В дистальных извитых канальцах реабсорбция Na^+ и Cl^- осуществляется с помощью апикального Na^+-Cl^- котранспортера (NCCT), осуществляющего перенос около 7% профильтровавшегося Na^+ . Условием функционирования этого симпорта является базолатеральный Na^+ , K^+ -насос и пока еще не идентифицированная хлорная помпа на этой же мембране. Ca^{2+} и Mg^{2+} в этом отделе нефрона, по видимому, поступают в клетку через апикальные потенциал-активируемые Ca^{2+} - и Mg^{2+} -каналы, а выходят из нее, вероятно, посредством базолатеральных $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -обменников. При этом апикальный Mg^{2+} -канал и базолатеральный $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -обменник пока не идентифицированы и являются предполагаемыми [20].

Патогенез синдрома Барттера

Несмотря на 40-летнюю историю заболевания и многочисленные попытки разгадать его этиологию и патогенез, лишь начиная со второй половины 90-х годов XX века, благодаря революционным открытиям молекулярной биологии, достигнуты серьезные успехи в решении этой задачи. Главное достижение заключается в установлении молекулярной структуры основных переносчиков, обеспечивающих транспорт электролитов в дистальных отделах нефрона, идентификация кодирующих их генов и выявление генетических нарушений этих механизмов, приводящих к развитию тех или иных заболеваний. Сегодня установлено 5 генов, мутации которых приводят к возникновению различных форм СБ [21–24].

Патогенез АСБ

В основе этого, как выяснилось, гетерогенного заболевания лежит несколько причин. Главные из них – генетические нарушения $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспорта и K^+ -каналов ROMK. Лocus гена SLC12A_1 , ответственного за $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ симпорт, был идентифицирован в 1996 году на хромосоме 15q 15-21 [25]. Ген кодирует синтез полипептида, состоящего из 1099 остатков аминокислот и содержащий 3 больших структурных элемента: два гидрофильных (амино- и карбокситерминальный домены) и гидрофобный регион в средней части протеина, включающий 12 трансмембранных доменов. На сегодняшний день идентифицировано 6 гомозиготных мутаций гена, кодирующего буметанид (фу-

росемид)-чувствительный NKCC_2 [26]. Неудивительно, что возникающая в результате этих мутаций картина очень напоминает биохимические изменения, характерные для хронического применения петлевых диуретиков типа фуросемида или буметанида.

Кроме вышеуказанных генетических повреждений, АСБ может стать результатом мутаций гена, кодирующего калиевые ROMK-каналы. Это приводит к недостатку рециркулирующего K^+ , способного «эффективно загрузить» $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспорт, а значит – к значительному ослаблению реабсорбции в ТВПГ. Ген KCNJ_1 , кодирующий ROMK-каналы, картирован на хромосоме 11q 24-25. В состав канала входят две гидрофильные аминокислотные и карбокситерминали и два гидрофобных трансмембранных сегмента M_1 и M_2 , расположенных по бокам петлевого домена, образующего пору [27]. Воротные свойства канала в значительной степени определяются чувствительностью к цитозольному pH и регулируются АТФ. При этом pH-сенсорный элемент локализован на NH_2 -терминали и служит для установления пределов pH-чувствительности [28]. M_2 регуляторный регион содержит ряд мест фосфорилирования, что обеспечивает регуляцию канала с помощью протеинкиназ А и С [27, 29]. Сегодня идентифицирован ряд различных мутаций этих K^+ -каналов, которые могут обусловить аномалии фосфорилирования, открывания канала, протеолитическую деградацию и/или нарушение трафика протеина к мембране [30–34]. Так, из 20 мутантных ROMK-каналов, внесенных в ооциты *Xenopus* или почечную клеточную линию человека, 14 не достигали клеточной поверхности, демонстрируя нарушенный мембранный трафик, и лишь 6 каналов «спасались» благодаря высокому уровню экспрессии [35]. В последние годы экспериментальные модели генетически поврежденных ROMK-каналов удалось воспроизвести у животных [36].

Как бы там ни было, сегодня ясно, что клинически идентичные проявления антенатального синдрома Барттера имеют генетически гетерогенную природу и могут возникать в результате мутаций, затрагивающих как $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер, так и K^+ -каналы ROMK. В любом случае это приводит к тяжелым нарушениям реабсорбции в ТВПГ. Увеличение доставки NaCl в более дистальные сегменты нефрона является причиной последующего солевого истощения, сокращения объема внеклеточной жидкости, стимуляции оси РААС и развития гипокалиемического метаболического алкалоза. Важнейшим (если не центральным) звеном патогенеза АСБ является то, что гипокалие-

мия, хроническое сокращение объема и создание высокой плазменной концентрации ангиотензина, калликреина, кининов и вазопрессина стимулируют как системную, так и почечную продукцию ПГЕ_2 [37, 38]. Так что стимуляция образования ПГЕ_2 , которая особенно значительна при АСБ, является вторичной по отношению к дефекту, лежащему в основе нарушения транспорта электролитов в ТВПГ. Повышенный же уровень ПГЕ_2 , в свою очередь, отягощает последствия первичного дефекта, стимулирует активность оси РААС, специфически ингибирует активность ROMK-каналов. Все это способствует формированию порочного круга, разорвать который бывает не просто [5, 29]. Попутно подчеркнем, что гиперпродукция ПГЕ_2 препятствует росту АД у пациентов с СБ, несмотря на повышение активности РААС (гиперренинемия, гиперальдостеронемия). Имеются также сведения об увеличении при этом заболевании продукции синтазы оксида азота и самого NO, известного вазодилатора [41, 42].

Отметим, наконец, еще один выявленный недавно механизм, способствующий развитию АСБ. Этот механизм обусловлен возникновением активирующих мутаций генов, кодирующих упомянутые выше кальций-чувствительные рецепторы CaSR . Эти мутации инициируют ингибирование ROMK-каналов и как следствие – нарушение реабсорбции NaCl в ТВПГ с развитием фенотипа синдрома Барттера [21, 39, 40].

Важно отметить, что при АСБ нарушения потоков Cl^- из просвета канальца в клетку и K^+ – в противоположном направлении резко снижают положительный электрический заряд в просвете канальца, обеспечивающий парацеллюлярный транспорт ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из просвета в интерстиций и далее – в кровь. Это приводит к подавлению реабсорбции Ca^{2+} и развитию гиперкальциурии, что чревато нефрокальцинозом [20, 29, 43]. Тот факт, что гипомагниемия при этом развивается далеко не всегда, объясняется, по-видимому тем, что повышенное поступление Mg^{2+} в нижележащие отделы канальцев стимулирует реабсорбцию этого иона в дистальных извитых канальцах. Кроме того, имеются сведения, что возникающий при АСБ избыток альдостерона стимулирует здесь реабсорбцию Mg^{2+} [37, 38].

Патогенез КСБ

Биохимические изменения, характерные для классического синдрома Барттера, указывают на то, что первичным дефектом является нарушение базолатеральной реабсорбции Cl^- в восходящем отделе петли Генле. Как уже упоминалось, этот процесс осуществляется с помощью Cl^- -канала

CLC-Kb. Этот канал относится к семейству CLC, открытому в 1990 году [44], и включает 9 членов, 8 из которых экспрессированы в почке человека и дефекты которых определяют развитие ряда почечных заболеваний. Вообще же все Cl^- -каналы семейства CLC отличаются высокой гомологичностью и обеспечивают в дистальном нефроне реабсорбцию более 30% профильтровавшегося хлора [45–48]. Многообразие функций этих хлорных каналов распространяется на широкий круг физиологических процессов от ионного гомеостаза до регуляции клеточного объема, от обеспечения трансэпителиального транспорта хлора до электрической возбудимости клеток [49]. Почечные хлорные каналы человека CLC-Kb кодируются геном CLCNKB, картированным на хромосоме 1p36, и представляют собой белковую пору в мембране, которая позволяет пассивно диффундировать отрицательно заряженным ионам вдоль электрического градиента. Эти каналы могут проводить и другие ионы (I^- или NO^-) даже лучше, чем Cl^- , а хлорными называются в связи с наибольшим распространением хлора в сравнении с другими анионами. Воротные свойства хлорных каналов семейства CLC зависят от трансмембранного потенциала, клеточного набухания, связывания сигнальных молекул, фосфорилирования внутриклеточных остатков с помощью протеинкиназ, связывания или гидролиза АТФ [49].

Важно также отметить наличие выявленного недавно небольшого регуляторного протеина бартина (barttin), который, соединяясь с белком хлорного канала, выполняет, по сути дела, функцию его дополнительной β -субъединицы, а образующийся в результате этого гетеромер обеспечивает трансэпителиальный перенос Cl^- в почке и внутреннем ухе [49–51]. По-видимому, роль бартина заключается в основном в обеспечении трафика молекул хлорных каналов к плазматической мембране [21].

Сегодня установлено, что мутации гена хлорного канала CLC-Kb обуславливают развитие классического варианта СБ. Дефекты канала вызывают значительные нарушения трансэпителиального транспорта NaCl и обеспечивают развитие дегидратации и гипокалиемического метаболического алкалоза, столь характерного для КСБ [52–54]. Причем эти мутации иногда могут обуславливать клиническую картину, характерную не только для КСБ, но и накладывающуюся на фенотип АСБ и СГ, что порой создает проблемы диагностического плана [55].

В последнее время появились сведения относительно мутаций гена, кодирующего вышеупомянутый протеин бартин. Это приводит к развитию

СБ, сочетающегося с сенсорной ретинальной глухотой (BSND), что не удивительно, учитывая локализацию комплексного протеина CLC-Kb+бартина в зоне сосудистой полоски внутреннего уха и в вестибулярном аппарате. По-видимому, инициированное этим заболевание сегодня следует рассматривать как новый вариант СБ [56–59].

Патогенез СГ

С момента первого описания синдрома Гительмана [7] длительное время шла дискуссия, которая периодически возобновляется до сих пор: является ли это заболевание полностью автономным или все же представляет собой подтип синдрома Барттера. Не ставя своей целью (и не усматривая в этом необходимость) определенно ответить на этот вопрос, отметим, что, как это часто бывает, обе стороны располагают весомыми аргументами.

Биохимические нарушения, выявляющиеся при СГ, очень напоминают картину, характерную для длительного приема тиазидовых диуретиков, что не могло не обратить на себя внимание исследователей и заставило провести соответствующие патофизиологические параллели [60]. Ген SLC12A_3 , кодирующий NCCT, картирован на хромосоме 16q13. Образующийся гликопротеин состоит из остатков 1021 аминокислоты и имеет три больших составляющих: два гидрофильных аминокислотных домена и гидрофобный участок, включающий 12 трансмембранных доменов. Выявлено два места гликозилирования этого транспортного протеина [61].

Сегодня не вызывает сомнений, что именно мутации гена, кодирующего NCCT, и вызывают синдром Гительмана. Идентифицировано более 100 таких мутаций, обуславливающих потерю функции NCCT, причем большинство из них локализовано в карбокситерминальном регионе [62–70]. В принципе, мутации, ведущие к СГ, могут вызывать следующие дефекты образующегося транспортного протеина: 1) нарушать синтез протеина; 2) нарушать трафик образовавшегося протеина; 3) нарушать внедрение протеина в плазматическую мембрану; 4) нарушать активность транспортера; 5) ускорять удаление протеина из клетки или его деградацию; 6) изменять функциональную регуляцию образовавшегося протеина [71]. Выяснено, что мутации гена SLC12A_3 можно разделить на два класса. Преобладание мутаций того или иного класса определяет в конечном счете выраженность клинических проявлений СГ.

Первый класс мутаций характеризуется тем, что мутантные протеины при внесении в экспрессионную систему ооцитов *Xenopus* не проявляют

признаков тиазид-чувствительного накопления ^{22}Na , т.е. являются практически нефункциональными. По сути дела, они не доходят до плазматической мембраны. Деградация мутантных транспортеров происходит на уровне эндоплазматического ретикула/комплекса Гольджи под влиянием внутриклеточных протеаз, представляющих собой своеобразную «систему контроля качества» эндоплазматического ретикула [72–75]. Предполагается, что эта система контроля качества каким-то образом осуществляет мониторинг структурной интегративности образующихся протеинов и способна распознавать дефектные продукты, нарушая их высвобождение из эндоплазматического ретикула после синтеза на рибосомах. По всей видимости, основной дефект связан с нарушением процесса (процессов) гликозилирования протеина [71, 76]. Кроме того, установлено, что важную роль в трафике переносчика к мембране играют регуляторные протеины, так называемые шэпероны, способствующие его транспортировке из ретикула [77].

Второй класс мутаций характеризуется образованием протеина, частично сохраняющего свои транспортные функции при внесении в экспрессионную систему. При этом мутантные протеины гликозилируются и частично доходят до плазматической мембраны, хотя (в отличие от нормальных переносчиков) присутствуют и в цитоплазме. Так что в данном случае мы имеем дело с частично нарушенным трафиком транспортного протеина к мембране [75].

Что же происходит в результате тех или иных мутаций гена SLC12A_3 ? В связи с нарушением реабсорбции в ДИК большее количество NaCl поступает в конечные отделы дистальных канальцев и к собирательным трубкам. Известно, что в главных клетках собирательных трубок происходит реабсорбция Na^+ и воды и секреция K^+ , а во вставочных клетках собирательных трубок идет процесс секреции H^+ в обмен на K^+ . Причем оба эти процесса активируются альдостероном. Поэтому неудивительно, что увеличение доставки NaCl к собирательным трубкам приводит к усилению здесь обратного всасывания Na^+ и секреции K^+ и H^+ . Это вместе с нарушенной реабсорбцией Cl^- в начальных отделах дистальных канальцев и обуславливает развитие легкого гипокалиемического метаболического алкалоза. Некоторое сокращение объема, кроме стимуляции выброса вазопрессина, альдостерона и всей оси РААС, увеличивает выработку почечных и системных PGE_2 , хотя и в значительной меньшей степени, чем при АСБ и КСБ. Но в целом эти нарушения имеют ту же качествен-

ную причину, что и при более тяжелых формах СБ, отличаясь лишь количественно. Принципиальные различия касаются изменений реабсорбции и экскреции Ca^{2+} и Mg^{2+} . В первую очередь это касается транспорта Ca^{2+} , что можно считать главным диагностическим признаком, отличающим АСБ и КСБ от СГ. Как уже отмечалось, более тяжелые формы СБ характеризуются развитием гиперкальциурии. При СГ ситуация меняется. Ограничение входа NaCl через апикальные мембраны ДИК и продолжающийся выход Cl^- через базолатеральные хлорные каналы приводят к гиперполяризации и стимуляции входа Ca^{2+} через апикальные потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы [78]. Кроме того, снижение апикального входа Na^+ в ДИК и уменьшение внутриклеточного содержания Na^+ стимулирует базолатеральный $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен с усилением выхода Ca^{2+} [43, 79, 80]. Все это обуславливает развитие гипокальциурии. Сложнее обстоит дело с пониманием механизма гипомagneмии при СГ. Этот вопрос нуждается в дополнительном изучении и обсуждении. Здесь же ограничимся лишь общим утверждением, согласно которому тяжелая гипомagneмия, развивающаяся при СГ (но не при СБ!), обусловлена гипокалиемией, т.е. истощением запасов K^+ в клетках дистальных извитых канальцев. Компенсирующие же механизмы, позволяющие увеличить реабсорбцию Mg^{2+} при СБ за счет значительного солевого истощения и стимулирующего эффекта альдостерона, у пациентов с СГ выражены гораздо слабее [38]. Как бы там ни было, у лиц, страдающих СГ, гипомagneмия является одним из наиболее тяжелых биохимических нарушений.

Суммируя вышеизложенное, подчеркнем, что синдром Гиттельмана, в отличие от антенатального и классического синдромов Барттера, является гомогенным нарушением, обусловленным мутациями гена SLC12A_3 . Дифференциальная диагностика СГ определяется более поздним возрастом клинических проявлений (если таковые имеются), легким течением, гипокальциурией, гипомagneмией, отличающейся реакцией на диуретики, а точный диагноз может быть поставлен в результате генетического анализа.

Повторимся, что нам представляется непродуктивным вести сегодня дискуссию о принадлежности СГ к СБ и об адекватности исторически сложившейся клинической классификации. Гораздо правильнее, на наш взгляд, вооружившись достижениями генетики и современной молекулярной биологии, классифицировать СБ, как это предлагается рядом исследователей, в зависимости от генетических вариантов [20, 21, 53, 56]. Кроме того,

что это вносит некоторую стройность и единообразие в понимание описываемых тубулопатий, намечаются определенные клинические перспективы, учитывая предстоящие открытия.

Вот как выглядит современная генетическая классификация:

1. СБ I типа, вызываемый мутациями гена $NKCC_2$ SLC12A₁ (MIM 600839).

2. СБ II типа, вызываемый мутациями гена ROMK KCNJ₁ (MIM 600359).

3. СБ III типа, вызываемый мутациями гена CLC-Kb CLCNKB (MIM 602023).

4. СБ IV типа, вызываемый мутациями гена NCST SLC12A₃ (MIM 263800).

5. СБ V типа, вызываемый мутациями гена, кодирующего барттин (CLC-Kb+барттин).

Примечание: в скобках пунктов 1-4 приведен номер, под которым данное заболевание внесено в каталог «Online Mendelian Inheritance in Man».

Лечение синдрома Барттера

Несмотря на значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза различных форм СБ, лечение пока остается традиционным и включает два основных аспекта: 1) заместительная терапия; 2) применение лекарственных средств [81]. Учитывая это, как и особенности различных форм заболевания, рассмотрим лечение каждой тубулопатии по отдельности.

Лечение АСБ

Основная задача заключается в немедленном, начиная с рождения ребенка, проведении интенсивной заместительной терапии, восполняющей потери организмом жидкости и электролитов. Это требует инфузии больших объемов солевых растворов для предупреждения потери веса, дегидратации и поддержания плазменного уровня Na⁺ и Cl⁻ в пределах физиологических значений. Поскольку потери K⁺ с мочой становятся ощутимыми через 2–3 недели после рождения, возмещение этих потерь можно начинать несколько позднее [5, 82]. Вслед за инфузионной проводят энтеральную заместительную терапию в виде 15%-ного раствора NaCl и KCl 3–4 раза в день. Доза в каждом случае подбирается индивидуально в зависимости от результатов коррекции.

Перспективными представляются попытки скорректировать потери K⁺ с помощью калийсберегающих диуретиков. Имеются данные об улучшении общего состояния при применении спиронолактона [82, 83], хотя здесь следует опасаться усиления гиперкальциурии и последующего нефрокальциноза. Не исключено, что оправдают ожидание такие калийсберегающие диуретики, как амилорид и триамтерен [5].

Из других средств медикаментозной терапии на протяжении длительного периода главную роль играют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), подавляющие активность циклооксигеназы (ЦОГ) и уменьшающие образование простагландинов, в том числе – ПГЕ₂. Как уже отмечалось, именно избыток ПГЕ₂ определяет возникновение многих клинических проявлений при СБ. Описан опыт использования таких классических НПВС, как ацетилсалициловая кислота и ибупрофен. Однако наибольшую эффективность проявляет индометацин, что и обусловило его повсеместное применение при синдроме Барттера. Установлена способность индометацина уменьшать солевое опустошение и выраженность гипокалиемического алкалоза, а также частично корригировать нарушенную при АСБ способность концентрировать мочу. Учитывая серьезные побочные эффекты, присущие индометацину (ульцерогенное действие, нефротоксичность), следует тщательно подходить к его дозировке у новорожденных. У недоношенных младенцев в связи со способностью препарата вызывать обратимое снижение скорости клубочковой фильтрации, назначение индометацина целесообразно отсрочить до 4–6-недельного возраста [84]. Обычные дозы индометацина составляют 1,5–2,5 мг/кг/день в виде 2–3 приемов [58, 82]. Допустимо повышение дозы до 5 мг/кг/день, хотя опасность нефротоксического эффекта при этом существенно возрастает, также как и появления некротизирующего энтероколита. В этих случаях прием индометацина должен быть прекращен и начато лечение возникших побочных эффектов. Недавно опубликован обнадеживающий опыт применения при АСБ гораздо менее токсичного препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба. Использование этого препарата при нечувствительном к индометацину тяжелом АСБ на фоне активного возмещения потерь солей и воды в течение 4 недель значительно облегчило состояние ребенка, позволило перевести его на энтеральное питание и увеличить вес на 600 г. Важно отметить, что при этом побочных эффектов зафиксировано не было [85]. Этот результат имеет хорошее патогенетическое обоснование, учитывая, что в толстом восходящем отделе ПГ выявлена значительная экспрессия именно ЦОГ-2 [86, 87]. Для уменьшения активности оси РААС применяют препараты из группы ингибиторов АПФ [42].

Лечение КСБ

Поскольку первичная цель при КСБ – коррекция гипокалиемии и алкалоза, лечение начинают с заместительной терапии с помощью KCl [5]. При

этом доза KCl подбирается сугубо индивидуально. Однако сам по себе этот метод недостаточно эффективен, поскольку вводимый K^+ быстро теряется почками. Поэтому важным вспомогательным методом, позволяющим удержать в организме K^+ , является параллельное использование калийсберегающих диуретиков [88].

Как и при лечении АСБ, важную роль играет назначение ингибиторов синтеза простагландинов индометацина (2-5 мг/кг/день), ацетилсалициловой кислоты (100 мг/кг/день), ибупрофена (30 мг/кг/день). Наиболее часто используется индометацин, относительно хорошо переносимый детьми. Прием ингибиторов ЦОГ корригирует гипокалиемию, снижает полиурию, увеличивает прибавку веса. И все же применение НПВС при КСБ является вспомогательным мероприятием по отношению к солевому возмещению с помощью KCl [5]. Если у пациента развивается гипомагниемия, это требует соответствующей заместительной терапии. Гипокалиемия и активация оси РААС зачастую требуют назначения бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, хотя отношение к последним неоднозначное, поскольку чревато развитием гипотензии у детей [88, 89].

Лечение СГ

Главное условие успешного лечения синдрома Гиттельмана – замещение потерь магния на протяжении всей жизни пациента. Заместительная терапия с помощью $MgCl_2$ позволяет частично корригировать гипомагниемия, что дает возможность предупредить развитие симптомов тетании и восполнить потери хлора [5, 90, 91]. Коррекция гипокалиемии, кроме назначения солей калия, производится с помощью калийсберегающих диуретиков [79, 92, 93]. Как и при других формах СБ, при СГ показано использование ингибиторов ЦОГ, и в первую очередь – индометацина. Введение последнего (2-4 мг/кг/день) позволяет не только уменьшить потери электролитов и воды, но и ускорить рост больных детей и подростков [94, 95]. Профилактика и лечение возможных побочных эффектов НПВС со стороны ЖКТ достигается с помощью использования аналогов ППЕ типа мизопростол, ингибирующих продукцию хлористоводородной кислоты и обладающих цитопротективными свойствами в отношении слизистой оболочки желудка [94].

ПСЕВДОГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ II ТИПА (MIM 145260)

Псевдогипоальдостеронизм II типа (РНА-II) – редкое ауточномное доминантное нарушение, представляющее собой форму генетически обусловленной гипертензии. Кроме повышенного АД,

у пациентов выявляется гиперкалиемия, гиперкальциурия, ацидоз, сниженная плотность костной ткани и, что весьма показательно, резко повышенная чувствительность к тиазидовым диуретикам. Так, если у пациентов с эссенциальной гипертензией тиазиды снижают систолическое и диастолическое АД в среднем на 13 и 10 мм рт. ст. соответственно, то у больных с РНА-II эти показатели составляют около 55 и 25 мм рт. ст. [96, 97]. Таким образом, проявления заболевания воссоздают картину, строго противоположную вышеописанному синдрому Гиттельмана. Учитывая это, а также высокую чувствительность к тиазидовым диуретикам, нельзя было не предположить, что в основе заболевания – вовлечение тиазид-чувствительного Na^+-K^+ котранспортера (NCCT). Но если в случае СГ главной причиной являются генетические нарушения, инактивирующие этот симпортер, то при РНА-II мы, по всей вероятности, имеем дело с неадекватно активированным NCCT. Это предположение сегодня является доминирующим.

Очевидно, что в основе РНА-II лежат мутации генов, кодирующих WNK-киназы, регулирующие функционирование NCCT. Недавно идентифицированные серинтреониновые киназы WNK_1 и WNK_4 , относящиеся к семейству протеинкиназ, высоко экспрессированы в клетках дистального нефрона [98]. Установлено, что WNK_4 сдерживает активность NCCT. По крайней мере, будучи внесенной в экспрессионную систему ооцитов *Xenopus*, она на 85% подавляла обеспечиваемое NCCT поглощение Na^+ и на те же 85% уменьшала количество молекул переносчика у плазматической мембраны [97]. Таким образом, по предположению приведенных авторов, регуляторный эффект WNK_4 , по-видимому, проявляется в воздействии на трафик транспортного протеина к клеточной поверхности, возможно, за счет влияния на процессы его фосфорилирования. Неудивительно поэтому, что мутации с потерей функции генов, кодирующих образование WNK_4 , ослабляют ингибирующее воздействие на NCCT, что и обеспечивает усиление Na^+-Cl^- котранспорта в ДИК и обеспечивает развитие РНА-II [99]. Что касается роли WNK_1 , хотя ее прямого влияния на NCCT не выявлено, установлено угнетающее воздействие этой киназы на WNK_4 . Поэтому мутации с усилением функции гена, кодирующего WNK_1 , подавляют активность WNK_4 , что и приводит в конце концов к аналогичному результату [100].

Исходя из вышеизложенного, становится понятным, почему препаратами выбора при РНА-II являются тиазидовые диуретики. Так, введение гидрохлортиазида в дозе 20 мг в день 8 пациентам

с РНА-II (мутация WNK_4 Q565E) приводило к снижению систолического и диастолического АД соответственно на 54,3 и 24,5 мм рт. ст. Кроме того, использование диуретика снижало содержание в плазме крови K^+ (на 1,12 ммоль/л), Cl^- (на 6,2 ммоль/л), на 65% уменьшало уровень Ca^{2+} в моче и увеличивало плазменное содержание Ca^{2+} на 0,11 ммоль/л. Таким образом, эффект гидрохлортиазида был в 6–7 раз сильнее обычного [96]. Полученные результаты позволили цитируемым авторам не только рекомендовать назначение тиазидовых диуретиков при псевдогипоальдостеронизме II типа, но и использовать это заболевание в качестве модельной системы для изучения терапевтических и побочных эффектов тиазидов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МУТАЦИЯМИ Na^+ -КАНАЛА

Реабсорбция Na^+ в собирательных трубках осуществляется с помощью потенциалнезависимых натриевых каналов ENaC. Посредством этих каналов подвергается обратному всасыванию 2–3% от величины фильтрационного заряда. Не вдаваясь в подробности топологии и функциональных характеристик ENaC, с которыми можно более детально ознакомиться в ряде обзоров [101, 102], отметим, что канал представляет собой гетеро-олигомерный протеиновый комплекс, состоящий из трех субъединиц (альфа, бета, гамма), и обеспечивает процесс реабсорбции Na^+ на апикальной мембране клеток собирательных трубок. Важным фактором гормональной регуляции ENaC является альдостерон, осуществляющий геномную и негеномную активацию канала [103]. При этом часть эффектов альдостерона осуществляется посредством вовлечения ранних регуляторных протеинов (SGK, $K-RAS_{2A}$), индуцирующих активацию имеющихся ENaC [104, 105]. Наряду с этим существуют факторы, оказывающие противоположное воздействие на активность ENaC. К таковым относится семейство убиквитарных протеиновых лигаз Nedd₄ (Nedd₄, Nedd₄₋₂), которые обеспечивают уменьшение экспрессии натриевых каналов, катализируя их деградацию. По-видимому, в процессе регуляции ENaC указанные лигазы вступают в прямые антагонистические отношения с киназой SGK. В экспериментах с использованием экспрессионной системы ооцитов *Xenopus* показано, что SGK благодаря своему РY-мотиву взаимодействует с Nedd₄₋₂, что приводит к увеличению экспрессии ENaC на поверхности клеток и к усилению транспорта Na^+ . Предполагается, что SGK фосфорилирует Nedd₄₋₂, что ослабляет взаимодействие между Nedd₄₋₂ и субъединицами ENaC [105–

108]. В процессе взаимодействия ENaC с лигазами Nedd₄ важную роль играют богатые пролином РY-мотивы субъединиц натриевого канала. Связываясь своими WW доменами с РY-мотивами субъединиц ENaC, лигазы Nedd₄ обеспечивают угнетение функционирования канала. Скорее всего это связывание приводит к эндоцитозу канала с его последующей деградацией [107–111]. Так что процесс абсорбции Na^+ в почечных собирательных трубках под влиянием альдостерона в значительной степени определяется уровнем динамического равновесия внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих регулирование активности эпителиальных натриевых каналов.

Сегодня установлено, что генетические нарушения этих тонких регуляторных механизмов приводят к нарушениям канальцевого транспорта натрия, что и обуславливает развитие ряда синдромов. Этиологическим фактором являются генетические повреждения гена $SCNN_1$, кодирующего ENaC. При этом мутации с усилением функции вызывают развитие такого заболевания, как синдром Лиддла, а мутации с потерей функции чреваты развитием так называемого псевдогипоальдостеронизма I типа [112, 113].

Синдром Лиддла

В 1963 году G.W.Liddle с коллегами описал семейный синдром тяжелой гипертензии и метаболического алкалоза, очень похожий на гиперальдостеронизм [114]. Тщательное обследование, однако, показало, что у пациентов была исключительно низкая скорость секреции альдостерона и гипоренинемия. Реакция на введение антагониста альдостерона-спиронолактона отсутствовала. Одновременно выявлялась живая реакция АД на калийсберегающий диуретик триамтерен и на солевое ограничение. Сегодня известно, что синдром Лиддла (СЛ) – аутосомное доминантное нарушение, которое наряду с некоторыми другими заболеваниями относится к 30% случаев наследственной гипертензии, обусловленной генетическими дефектами.

Попутно заметим, что к группе наследственных моногенных форм так называемой минералокортикоидной гипертензии, кроме СЛ, относится целый ряд заболеваний. Среди них: альдостеронизм, устраняемый глюкокортикоидами (GRH), кажущийся избыток минералокортикоидов, а также нарушения активации минералокортикоидных рецепторов (синдром Геллера). Все эти заболевания, кроме гипертензии и замедления развития, характеризуются значительной задержкой воды и Na^+ , метаболическим алкалозом и гипоренинемическим гипоальдостеронизмом [99, 115–121].

Возвращаясь к синдрому Лиддла, отметим, что,

в отличие от большинства описанных выше генетических нарушений почечного транспорта электролитов, он может быть диагностирован в любом возрасте. Имеются сведения о впервые выявленном СЛ в возрасте от 10 недель до 74 лет [122, 123]. Заболевание обнаружено у представителей многих рас и народов, однако обращают на себя внимание две особенности. Первая связана с относительно большим количеством публикаций, посвященных СЛ, из азиатских стран [124–129], что, впрочем, может быть обусловлено более высокой настороженностью и уровнем молекулярной диагностики в этих странах. Другая особенность позволяет более определенно утверждать о большей подверженности этой форме наследственной гипертензии представителей негроидной расы в сравнении с европеоидной. Так, молекулярный генетический анализ у лиц с низкорениновой и низкоальдостероновой гипертензией показал, что активирующая мутация бета-субъединицы ENaC (R563Q), обеспечивающая развитие фенотипа СЛ, выявлялась у 10 из 139 коренных южноафриканцев, у 7 из 250 представителей смешанных браков и ни у одного из 136 белых пациентов [130]. Сходные результаты были получены и в другом исследовании. Мутации бета-субъединицы ENaC встречались у 44% афрокарибцев и у 1% выходцев из Европы с низкорениновой гипертензией [131].

Как бы там ни было, сегодня ясно, что в основе СЛ лежат мутации бета- и гамма-субъединиц ENaC, усиливающие функционирование натриевого канала [132–134]. При этом мутации затрагивают, как правило, карбоксиконцевые регионы субъединиц. Так, в экспериментах с использованием экспрессионной системы ооцитов *Xenopus* показано, что делеция последних 75 аминокислотных остатков COOH-терминали бета-субъединицы, как это было обнаружено у пациентов с СЛ, вызывала повышение амилорид-чувствительного тока Na^+ в 4,4 раза. Еще более впечатляющие результаты получены при использовании клеточной линии собирательных трубок почечной коры. В этих экспериментах мутантные бета- и гамма-субъединицы ENaC обусловили повышение трансэпителиального переноса Na^+ в 5–6 раз. Подобный эффект выявлялся и при коэкспрессии бета- и гамма-субъединиц (но не альфа-субъединицы) ENaC. При этом мембранная флуоресценция возрастала в 2,7–3,1 раза [135].

Установлено, что мутации изменяют РY-мотивы богатых пролином карбокситерминальных концов бета- и гамма-субъединиц ENaC, что обуславливает нарушение их связывания с WW-доменами протеиновой лигазы Nedd₄. Это, в свою

очередь, приводит к уменьшению лизосомальной деградации имеющихся ENaC и к увеличению количества каналов на клеточной поверхности [109, 111, 136]. Таким образом, становится очевидным, что сохранение РY-мотива бета- и гамма-субъединиц ENaC имеет решающее значение в регуляции нормального функционирования эпителиальных натриевых каналов [127].

Отдельно отметим, что такая дисрегуляция реабсорбции Na^+ в собирательных трубках приводит к объемной экспансии, что обуславливает ингибирование секреции ренина и альдостерона и развитие гипертензии [137, 138].

Естественно, что выявление повышенной активности натриевых каналов при синдроме Лиддла должно было вызвать повышенный интерес к препаратам, способным блокировать ENaC, т.е. к калийсберегающим диуретикам группы амилорида и триамтерена. Следует отметить, что лечение низкорениновой гипертензии, характерной для СЛ, является непростой задачей, поскольку трудно поддается традиционной антигипертензивной терапии. Целенаправленное применение калийсберегающих диуретиков при СЛ дает весьма обнадеживающие результаты.

У 74-летней пациентки, несмотря на лечение антагонистом альдостерона спиронолактоном (первоначально был заподозрен избыток минералокортикоидов), коррекцию гипокалиемии и тяжелого метаболического алкалоза, не удавалось снизить уровень артериального давления. И лишь применение триамтерена на фоне быстрой коррекции электролитных и кислотно-щелочных нарушений вызывало драматическое снижение АД [122]. Опыт терапии семейной гипертензии с низким уровнем альдостерона (мать и четверо детей) показал, что амилорид в дозе 10 мг/день в течение 2 месяцев нормализовал АД и плазменное содержание калия. Важно отметить, что этот эффект сохранялся на протяжении 11 лет успешного лечения [139]. В другом клиническом наблюдении лечение 10-недельного ребенка с СЛ большими дозами комбинации лабеталола, гидралазина и спиронолактона не позволило установить контроль за уровнем АД. И лишь применение амилорида дало возможность радикально улучшить состояние [123].

Примечательно, что в данной ситуации использование калийсберегающих диуретиков может иметь важное диагностическое значение. Известны клинические примеры, когда своевременное применение калийсберегающих диуретиков (но не антагонистов альдостерона!) позволило более точно и быстро диагностировать синдром Лиддла, что обеспечило дальнейшее целенаправленное и успешное лечение [122, 123, 128].

Псевдогипоальдостеронизм I типа

Псевдогипоальдостеронизм I типа (РНА-I) является одной из тяжелых семейных форм резистентности к минералокортикоидам и сочетается с почечным солевым опустошением, гипотензией, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом, высокой концентрацией Na^+ в поте, слюне и стуле, а также с повышенной активностью ренина и высокой плазменной концентрацией альдостерона [140]. Это аутосомное рецессивное заболевание вовлекает многие органы и особенно значимо в неонатальный период. Клинически РНА-I проявляется у новорожденных в виде рвоты, задержки роста и развития, гипонатриемии и иногда – синдрома респираторного дистресса. Только интенсивное солевое возмещение с момента рождения и контроль за гиперкалиемией могут предотвратить гибель новорожденных. Интересно, что с возрастом тяжесть заболевания по одним данным уменьшается [38], по мнению других авторов – усугубляется [141].

Учитывая клинические и биохимические признаки РНА-I, противоположные проявлениям синдрома Лиддла, сразу возникло предположение о кандидатных генах, мутации которых вызывают нарушение функционирования эпителиальных натриевых каналов ENaC в собирательных трубках нефрона. Оказалось, что в основе заболевания, как и предполагали, лежат мутации с потерей функции всех трех субъединиц ENaC. По крайней мере, фенотип заболевания проявлялся в условиях мутаций каждой из субъединиц натриевого канала. При этом мутации выявляются у представителей различных этнических групп [142–147]. Складывается впечатление, что тяжесть заболевания в значительной степени определяется тем, какая (какие) субъединица ENaC подверглась мутации. Так, генетическое обследование пациентов с РНА-I позволило выявить наличие стоп-мутации альфа-ENaC [α (R 508 stop)], что, как полагают, приводит к недостаточности трансмембранного M_2 -домена и карбокситерминального региона, участвующего в формировании поры канала. Это ведет к уменьшению натриевого тока, однако определенный остаточный ток все же сохраняется, если бета- и гамма-субъединицы не изменены. По-видимому, этим и объясняется отсутствие, как правило, тяжелых легочных симптомов при РНА-I, поскольку в легких, как известно, функция ENaC обеспечивается главным образом бета- и гамма-субъединицами ENaC [148]. Если же мутация затрагивает только бета-субъединицу, острые симптомы заболевания проявляются лишь в условиях низкосолевого питания [97]. Так что, по всей видимости, выраженные проявления РНА-I

возникают лишь при условии мутационных изменений всех трех субъединиц натриевого канала [145].

Как уже отмечалось, единственным патогенетическим методом коррекции псевдогипоальдостеронизма I типа является постоянное интенсивное солевое возмещение с мониторингом плазменной концентрации K^+ , а также широкое использование симптоматического лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (10): 1937-1947
2. Hatta S, Sakamoto J, Horio Y. Ion channels and diseases. *Med Electron Microsc* 2002; 35 (3): 117-126
3. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (1): 249-260
4. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33: 811-828
5. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *Q J Med* 2000; 93 (4): 207-215
6. Bettinelli A, Vezzoli G, Colussi G et al. Genotype-phenotype correlations in normotensive patients with primary renal tubular hypokalemic metabolic alkalosis. *J Nephrol* 1998; 11 (2): 61-69
7. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 221-235
8. Ferrari P, Frey FJ. Pharmacologic action of diuretics in the kidney. *Ther Umsch* 2000; 57 (6): 345-350
9. Gill JR Jr, Bartter FC. Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 1978; 65: 766-772
10. Hene RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Suppressed diluting segment reabsorption in Bartter syndrome: studies in a patient and synthesis of literature data. *Am J Nephrol* 1988; 8: 402-409
11. Koomans HA, Hene RJ, Dorhout Mees EJ, Boer WH. Variant of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *Nephron* 1989; 53: 164-165
12. Kockerling A, Reinalter SC, Seyberth HW. Impaired response to furosemide in hyperprostaglandin E syndrome: evidence for a tubular defect in the loop of Henle. *J Pediatr* 1996; 129: 519-527
13. Puschett JB, Greenberg A, Mitro R et al. Variant of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *Nephron* 1988; 50: 205-211
14. Sutton RAL, Mavichak V, Halabe A, Wilkins GE. Bartter's syndrome: evidence suggesting a distal tubular defect in a hypocalciuric variant of the syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18: 43-51
15. Colussi G, Rombola G, Brunati C, De Ferrari ME. Abnormal reabsorption of Na^+/Cl^- by the thiazide-inhibitable transporter of the distal convoluted tubule in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1997; 17 (2): 103-111
16. Yeum CH, Kim SW, Ma SK et al. Attenuated renal excretion in response to thiazide diuretics in Gitelman's syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 2002; 17 (4): 567-570
17. Kurschat C, Heering P, Grabensee B. Gitelman's syndrome: differential diagnosis of hypokalemia. *Dtsch Med Wschr* 2003; 128 (22): 1225-1228
18. Tsuchiya H, Kamoi K, Soda S et al. Gitelman's syndrome first diagnosed as Bartter's syndrome. *Intern Med* 2001; 40

(10): 1011-1014

19. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81: 239-297
20. Zelkovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (9): 1696-1700
21. Hebert SC. Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12 (5): 527-532
22. Vantyghem MC, Douillard C, Binaut R, Provot F. Bartter's syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60 (6): 465-472
23. Károlyi L, Koch M.C, Grzeschik KH, Seyberth HW. The molecular genetic approach to «Bartter's syndrome». *J Mol Med* 1998; 76 (5): 317-325
24. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322 (6): 316-332
25. Simon DB, Karet FE, Hamden JM et al. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC₂. *Nat Genet* 1996; 13: 183-188
26. Starremans PG, Kersten FF, Knoers NV et al. Mutations in the human Na-K-2Cl cotransporter (NKCC₂) identified in Bartter syndrome type I consistently result in nonfunctional transporters. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (6): 1419-1426
27. Schulte U, Hahn H, Konrad M et al. pH gating of ROMK (Kir 1.1) channels: control by an Arg-Lys-Arg triad disrupted in antenatal Bartter syndrome. *PNAS* 1999; 96 (26): 15298-15303
28. Flagg TP, Yoo D, Sciortino CM et al. Molecular mechanism of a COOH-terminal gating determinant in the ROMK channel revealed by a Bartter's disease mutation. *J Physiol* 2002; 544 (2): 351-362
29. International collaborative study group for Bartter-like syndromes. Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1997; 6 (1): 17-27
30. Shieh C-C, Cogan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rev* 2000; 52 (4): 557-594
31. Cho JT, Guay-Woodford LM. Heterozygous mutations of the gene for Kir 1.1 (ROMK) in antenatal Bartter syndrome presenting with transient hyperkalemia, evolving to a benign course. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 65-68
32. Derst C, Wischmeyer E, Preisig-Muller R et al. A hyperprostaglandin E syndrome mutation in Kir 1.1 (renal outer medullary potassium) channels reveals a crucial residue for channel function in Kir 1.3 channels. *J Biol Chem* 1998; 273 (37): 23884-23891
33. Flagg TP, Tate M, Merot J, Welling PA. A mutation linked with Bartter's syndrome locks Kir 1.1a (ROMK₁) channels in a closed state. *J Gen Physiol* 1999; 114 (5): 685-700
34. Starremans PG, van der Kemp AW, Knoers NV et al. Functional implications of mutations in the human renal outer medullary potassium channel (ROMK₂) identified in Bartter syndrome. *Pflugers Arch* 2002; 443 (3): 466-472
35. Peters M, Ermert S, Jeck N et al. Classification and rescue of ROMK mutations underlying hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 2003; 64 (3): 923-932
36. Lorenz JN, Baird NR, Judd LM et al. Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMK potassium channel, a model for type II Bartter's syndrome. *J Biol Chem* 2002; 277 (40): 37871-37880
37. Guay-Woodford LM. Bartter syndrome: unraveling the pathophysiologic enigma. *Am J Med* 1998; 105: 151-161
38. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1177-1187
39. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2259-2266
40. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 2002; 360 (9334): 692-694
41. Calo L, Ceolotto G, Milani M et al. Abnormalities of Gq-mediated cell signaling in Bartter and Gitelman syndromes. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 882-889
42. Galesic K, Bozic B, Scukanec-Spoljar M et al. Hypokalemic metabolic alkalosis - three case reports. *Acta Med Croatica* 2001; 55 (4-5): 219-223
43. Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: insights from Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279 (4): F616-F625
44. Jentsch TJ, Steinmeyer K, Schwarz G. Primary structure of Torpedo marmorata chloride channel isolated by expression cloning in *Xenopus* oocytes. *Nature* 1990; 348: 510-514
45. Uchida S. In vivo role of CLC chloride channels in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279 (5): F802-F808
46. Waldegger S, Jentsch TJ. Functional and structural analysis of ClC-K chloride channels involved in renal disease. *J Mol Chem* 2000; 275 (32): 24527-24533
47. Vandewalle A. Diversity within the ClC chloride channel family involved in inherited diseases: from plasma membranes to acidic organelles. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (1): 1-3
48. Akizuki N, Uchida S, Sasaki S, Marumo F. Impaired solute accumulation in inner medulla of *Clcnk 1^{-/-}* mice kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280 (1): F79-F87
49. Jentsch J, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev* 2002; 82 (2): 503-568
50. Hayama A, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Molecular mechanisms of Bartter syndrome caused by mutation in the BSND gene. *Histochem Cell Biol* 2003; 119 (6): 485-493
51. Estevez R, Boettger T, Stein V et al. Barttin is a Cl⁻ channel beta-subunit crucial for renal Cl⁻ reabsorption and inner ear K⁺ secretion. *Nature* 2001; 414: 558-561
52. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997; 17: 171-178
53. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (8): 1449-1459
54. Schurman SJ, Perlman SA, Sutphen R et al. Genotype/phenotype observations in african americans with Bartter syndrome. *J Pediatr* 2001; 139 (1): 105-110
55. Jeck N, Konrad M, Peters M et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatric Research* 2000; 48 (6): 754-758
56. Vollmer M, Jeck N, Lemmink HH et al. Antenatal Bartter syndrome with sensorineural deafness: refinement of the locus on chromosome 1p 31. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 970-974
57. Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001; 29: 310-314
58. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: preservation of renal function. *Pediatrics* 2003; 112 (3): 628-633
59. Miyamura N, Matsumoto K, Taguchi T et al. Atypical Bartter syndrome with sensorineural deafness with G47R mutation of the beta-subunit for ClC-Ka and ClC-Kb chloride c(1): 65-70 channels, barttin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (2): 781-786
60. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome; inherited hypokalaemia is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24-30
61. Nishio T, Poch E, Monroy A. Effects of two glycosylation sequons on function of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (rTSC) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 42
62. Lemmink HH, Knoers NV, Karolyi L et al. Novel mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localization to the C-terminal domain. *Kidney Int* 1998; 54 (3): 720-730
63. Monkawa T, Kurihara I, Kobayashi K et al. Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of

- patients with Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (1): 65-70
64. Schepkens H, Lameire N. Gitelman's syndrome: an overlooked cause of chronic hypokalemia and hypomagnesemia in adults. *Acta Clin Belg* 2001; 56 (4): 248-254
 65. Reissinger A, Ludwig M, Utsch B et al. Novel NCCT gene mutations as a cause of Gitelman's syndrome and a systematic review of mutant and polymorphic NCCT alleles. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25 (6): 354-362
 66. Syren ML, Tedeschi S, Cesario L et al. Identification of fifteen novel mutations in the SLC12A₃ gene encoding the Na-Cl Co-transporter in Italian patients with Gitelman syndrome. *Hum Mutat* 2002; 20 (1): 78
 67. Cheng NL, Kao MC, Hsu YD, Lin SH. Novel thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter mutation in a Chinese patient with Gitelman's syndrome presenting as hypokalaemic paralysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (5): 1005-1008
 68. Coto E, Rodriguez J, Jeck N et al. A new mutation (intron 9 + 1 G > T) in the SLC12A₃ gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 25-29
 69. Abuladze N, Yanagawa N, Lee I et al. Peripheral blood mononuclear cells express mutated NCCT mRNA in Gitelman's syndrome: evidence for abnormal thiazide-sensitive NaCl cotransport. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (5): 819-826
 70. Tajima T, Kobayashi Y, Abe S et al. Two novel mutations of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (TSC) gene in two sporadic Japanese patients with Gitelman syndrome. *Endocr J* 2002; 49 (1): 91-96
 71. Kunchaparty S, Palsco M, Berkman J et al. Defective processing and expression of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as a cause of Gitelman's syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277 (4): F643-F649
 72. Hammond C, Helenius A. Quality control in the secretory pathway: retention of a misfolded viral membrane glycoprotein involves cycling between the ER, intermediate compartment, and Golgi apparatus. *J Cell Biol* 1994; 126: 41-52
 73. Bross P, Corydon TJ, Andresen BS et al. Protein misfolding and degradation in genetic diseases. *Hum Mutat* 1999; 14: 186-198
 74. Kuznetsov G, Nigam SK. Folding of secretory and membrane proteins. *N Engl J Med* 1998; 339: 1688-1695
 75. De Jong JC, Van Der Vliet WA, Van Den Heuvel LP et al. Functional expression of mutations in the human NaCl cotransporter: evidence for impaired routing mechanisms in Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (6): 1442-1448
 76. De Jong JC, Willems PH, Mooren FJ et al. The structural unit of the thiazide-sensitive NaCl cotransporter (NCC) is a homodimer. *J Biol Chem* 2003; 278 (27): 24302-24307
 77. Wyse B, Ali N, Ellison DH. Interaction with grp 58 increases activity of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282 (3): F424-F430
 78. Friedman PA. Codependence of renal calcium and sodium transport. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 179-197
 79. Monnens L, Bindels R, Grunfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617-1619
 80. Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 2000; 80 (1): 277-313
 81. Peco-Antic A, Dudic S, Marsenic O, Zivic G. Bartter's syndrome: new classification, old therapy. *Srp Arh Celok Lek* 2001; 129 (5-6): 139-142
 82. Proesmans WC. Bartter syndrome and its neonatal variant. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 669-679
 83. Wong W, Hulton SA, Taylor CM et al. A case of neonatal Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 414-418
 84. Mackie FE, Hodson EM, Roy LP, Knight JF. Neonatal Bartter syndrome - use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 756-758
 85. Haas NA, Nossal R, Schneider CH et al. Successful management of an extreme example of neonatal hyperprostaglandin-E syndrome (Bartter's syndrome) with the new cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (2): 249-251
 86. Zhang MZ, Harris RC, McKanna JA. Regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) in rat renal cortex by adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (26): 15280-15285
 87. Campean V, Theilig F, Paliege A et al. Key enzymes for renal prostaglandin synthesis: site specific expression in rodent (rat, mouse). *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285 (1): F19-F32
 88. Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes; the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 15-27
 89. Hene RJ, Kooma Dorhout Mees EJ et al. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney* 1987; 9: 200-205
 90. Barakat AJ, Rennert OM. Gitelman's syndrome (familial hypokalemia-hypomagnesemia). *J Nephrol* 2001; 14 (1): 43-47
 91. Bettinelli A, Basilico E, Metta MG et al. Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 19 (4): 311-314
 92. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14: 127-135
 93. Hansen KW, Mosekilde L. Gitelman syndrome. An overlooked disease with chronic hypomagnesemia and hypokalemia in adults. *Ugeskr Laeger* 2003; 165 (11): 1123-1127
 94. Liaw LCT, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indometacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81 (6): 508-510
 95. Schmidt H, Kabesch M, Schwarz HP, Kiess W. Clinical, biochemical and molecular genetic data in five children with Gitelman's syndrome. *Horm Metab Res* 2001; 33 (6): 354-357
 96. Mayan H, Vered I, Mouallan M et al. Pseudohypoadosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3248-3254
 97. Yang C-L, Angell J, Mitchell R, Ellison DH. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest* 2003; 111 (7): 1039-1045
 98. Yamauchi K, Rai T, Kobayashi K et al. Transient expression of WNK₄ in MDCK cells: localization and functional analysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 483A
 99. Bahr V, Oelkers W, Diederich S. Monogenic hypertension. *Med Klin* 2003; 98 (4): 208-217
 100. Toka HR. The molecular basis of hypertension. *Turk J Pediatr* 2002; 44 (3): 183-193
 101. Ведерникова ЕА, Максимов АВ, Негуляев ЮА. Функциональная характеристика и молекулярная топология потенциалнезависимых натриевых каналов. *Цитология* 1999; 8: 658-66
 102. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. Побочные эффекты современных диуретиков. *Метаболические и токсико-аллергические аспекты*. Новосибирск: ЦЭРИС; 2003
 103. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. *Нефрология* 2001; 4: 9-16
 104. Gormley K, Dong Y, Sagnella GA. Regulation of the epithelial sodium channel by accessory proteins. *Biochem J* 2003; 371 (1): 1-14
 105. Kamynina E, Staub O. Concerted action of ENaC, Nedd₄₋₂, and Sgk, in transepithelial Na⁽⁺⁾ transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283 (3): F377-F387
 106. Debonneville C, Flores SY, Kamynina E et al. Phosphorylation of Nedd₄₋₂ by Sgk, regulates epithelial Na⁽⁺⁾ channel cell surface expression. *EMBO J* 2001; 20 (24): 7052-7059.
 107. Snyder PM, Olson DR, Thomas BC. Serum and glucocorticoid-regulated kinase modulates Nedd₄₋₂-mediated inhibition of the epithelial Na⁺ channel. *J Biol Chem* 2002; 277 (1): 5-8
 108. Flores SY, Debonneville C, Staub O. The role of Nedd₄/Nedd₄-like dependent ubiquitylation in epithelial transport processes. *Pflugers Arch* 2003; 446 (6): 334-338
 109. Staub O, Abriel H, Plant P et al. Regulation of the

epithelial Na⁺ channel by Nedd₄ and ubiquitination. *Kidney Int* 2000; 57 (3): 809-815

110. Gajewska B, Shcherbik N, Oficjalska D et al. Functional analysis of the human orthologue of the RSP₅-encoded ubiquitin ligase, hNedd₄, in yeast. *Curr Genet* 2003; 43 (1): 1-10

111. Fotia AB, Dinudom A, Shearwin KE et al. The role of individual Nedd_{4.2} (KIAA0439) WW domains in binding and regulating epithelial sodium channels. *FASEB J* 2003; 17, (1): 70-72

112. Warnock DG. Liddle syndrome: genetics and mechanisms of Na⁺ channel defects. *Am J Med Sci* 2001; 322 (6): 302-307

113. Hummler E. Epithelial sodium channel, salt intake, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (1): 11-18

114. Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Am Assoc Physicians* 1963; 76: 199-213

115. Warnock DG. Hypertension. *Semin Nephrol* 1999; 19 (4): 374-380

116. Corvol P, Soubrier F, Jeunemaitre X. Molecular genetics of the renin-angiotensin-aldosterone system in human hypertension. *Pathol Biol (Paris)* 1997; 45 (3): 229-239

117. Farman N, Bocchi B. Mineralocorticoid selectivity: molecular and cellular aspects. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1364-1369

118. Morris DJ, Souness GW, Brem AS, Oblin ME. Interactions of mineralocorticoids and glucocorticoids in epithelial target tissues. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1370-1373

119. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Hyper- and hypoadosteronism. *Vitam Horm* 1999; 57: 177-216

120. Dluhy RG. Screening for genetic causes of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (6): 439-444

121. Watson B. Genetics of the kidney and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (3): 273-276

122. Rezkalla L, Borra S. Saline-resistant metabolic alkalosis, severe hypokalemia and hypertension in a 74-old woman. *Clin Nephrol* 2000; 53 (1): 66-70

123. Assadi FK, Kimura RE, Subramanian U, Patel S. Liddle syndrome in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (8): 609-611

124. Ma X, Tian Y, Gao Y et al. A study of mutation(s) of the epithelial sodium channel gene in a Liddle's syndrome family. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2001; 40 (6): 390-393

125. Nakano Y, Ishida T, Ozono R et al. A frameshift mutation of beta subunit of epithelial sodium channel in a case of isolated Liddle syndrome. *J Hypertens* 2002; 20 (12): 2379-2382

126. Xu X, Niu T, Chen C et al. Identification of a novel intron and 4 polymorphisms in the gene encoding the gamma subunit of the epithelial sodium channel. *Hum Biol* 1999; 71 (5): 781-789

127. Inoue J, Iwaoka T, Tokunaga H et al. A family with Liddle's syndrome caused by a new missense mutation in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (6): 2210-2213

128. Oh J, Kwon KH. Liddle's syndrome: a report in a middle-aged woman. *Yonsei Med J* 2000; 41 (2): 276-280

129. Uehara Y, Sasaguri M, Kinoshita A et al. Genetic analysis of the epithelial sodium channel in Liddle's syndrome. *J Hypertens* 1998; 16 (8): 1131-1135

130. Rayner BL, Owen EP, King J.A et al. A new mutation, R563Q, of the beta subunit of the epithelial sodium channel associated with low-renin, low-aldosterone hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 921-926

131. Persu A, Barbry P, Bassilana F et al. Genetic analysis of the beta subunit of the epithelial Na⁺ channel in essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (1): 129-137

132. Jackson SN, Williams B, Houtman P, Trmbath RC. The diagnosis of Liddle syndrome by identification of a mutation in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *J Med Genet* 1998; 35 (6): 510-512

133. Barbry P, Champigny G, Lingueglia E et al. The amiloride-sensitive sodium channel. *Nephrologie* 1996; 17 (7): 389-393

134. Hiltunen TP, Hsnnila-Handelberg T, Petajaniemi N et al. Liddle's syndrome associated with a point mutation in the extracellular domain of the epithelial sodium channel gamma subunit. *J Hypertens* 2002; 20 (12): 2383-2390

135. Awayda MS, Tousson A, Benos DJ. Regulation of a cloned epithelial Na⁺ channel by its beta- and gamma-subunits. *Am J Physiol* 1997; 273 (6): 1889-1899

136. Harvey KF, Dinudom A, Komwatana P et al. All three WW domains of murine Nedd₄ are involved in the regulation of epithelial sodium channels by intracellular Na⁺. *J Biol Chem* 1999; 274 (18): 12525-12530

137. Warnock DG. Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* 1998; 53: 18-24

138. Rossier BC. 1996 Homer Smith Award Lecture: cum grano salis: the epithelial sodium channel and the control of blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 980-992

139. Jeunemaitre X, Bassilana F, Persu A et al. Genotype-phenotype analysis of a newly discovered family with Liddle's syndrome. *J Hypertens* 1997; 15 (10): 1091-1100

140. Oberfield SE, Levine LS, Carey RM et al. Pseudohypoaldosteronism: multiple target organ unresponsiveness to mineralocorticoid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 228-234

141. Geller DS, Rodriguez Soriano J, Vallo Boado A et al. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 1998; 19 (3): 279-281

142. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A et al. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 1996; 12: 248-253

143. Strautnieks SS, Thompson RJ, Gardiner RM, Chung E. A novel splice-site mutation in the gamma subunit of the epithelial sodium channel gene in three pseudohypoaldosteronism type 1 families. *Nat Genet* 1996; 13: 248-250

144. Pradervand S, Barker PM, Wang Q et al. Salt restriction induces pseudohypoaldosteronism type 1 in mice expressing low levels of the beta-subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (4): 1732-1737

145. Saxena A, Hanukoglu I, Saxena D et al. Novel mutations responsible for autosomal recessive multsystem pseudohypoaldosteronism and sequence variants in epithelial sodium channel alpha-, beta-, and gamma-subunit genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3344-3350

146. Arai K, Zachman K, Shibasaki T, Chrousos GP. Polymorphisms of amiloride-sensitive sodium channel subunits in five sporadic cases of pseudohypoaldosteronism: do they have pathogenic potential? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (7): 2434-2437

147. Barbry P, Hofman P. Molecular biology of Na⁺ absorption. *Am J Physiol* 1997; 273 (3): G571-G585

148. Bonny O, Chraïbi A, Loffing J et al. Functional expression of a pseudohypoaldosteronism type I mutated epithelial Na⁺ channel lacking the pore-forming region of its alpha subunit. *J Clin Invest* 1999; 104 (7): 967-974

Поступила в редакцию 11.09.2004 г.

© Б.Галунска, Д.Паскалев, Т.Янкова, П.Чанкова, 2004
УДК 612.461.25

Б. Галунска, Д. Паскалев, Т. Янкова, П. Чанкова

ДВУЛИКИЙ ЯНУС БИОХИМИИ: МОЧЕВАЯ КИСЛОТА – ОКСИДАНТ ИЛИ АНТИОКСИДАНТ?

B. Galunskaya, D. Paskalev, T. Yankova, P. Chankova

THE BIOCHEMICAL IANUS: URIC ACID - OXIDANT OR ANTIOXIDANT?

Кафедра доклинической и клинической фармакологии и биохимии медицинского университета, кафедра внутренних болезней медицинского университета, клиника нефрологии и гемодиализа университетской больницы «Святая Марина», г. Варна, Болгария

Ключевые слова: мочевая кислота, перекисное окисление, окислительный стресс.
Key words: uric acid, peroxidation, oxidation stress.

ВВЕДЕНИЕ

Аскорбиновая и мочевая кислоты – два важных антиоксиданта, содержащиеся в довольно высоких концентрациях в организме человека [1–3]. Многие виды растений и некоторые животные синтезируют аскорбиновую кислоту из глюкозы, но эта способность к биосинтезу была утрачена у не человекообразных приматов и людей в процессе эволюции [4, 5]. Большинство млекопитающих экскретируют аллантоин и мочевину как основные продукты катаболизма пуринов. У людей мочевая кислота является конечным продуктом катаболизма пуринов и образуется в довольно высоких концентрациях из-за отсутствия фермента уриказы, которая у прочих млекопитающих окисляет мочевую кислоту до аллантоина (более растворимого соединения) до ее экскреции [6, 7]. Поэтому, уровень мочевой кислоты в плазме у людей примерно в 10 раз выше, чем у низших животных [3]. Выказано предположение о том, что мочевая кислота может замещать аскорбиновую в качестве антиоксиданта [4, 8]. В последние годы стало очевидным, что мочевая кислота может быть медиатором свободнорадикальных реакций с пероксидом, при определенных условиях катализировать самоокисление адреналина, а также выступать в качестве антиоксиданта [4, 9]. Мочевая кислота может действовать как антиоксидант за счет связывания переходных металлов, таких как железо и, несомненно, является лучшим антиоксидантом и гораздо худшим прооксидантом, чем аскорбиновая [4, 10]. Замечена связь между антиоксидантными/восстанавливающими свойствами мочевой кислоты и ее физиологическими функциями [3, 8]. Таким образом, как физиологическая, так и эволюционная роль мочевой кислоты легко объясняются ее антиоксидантными/восстанавли-

вающими свойствами [4]. С другой стороны, высокий уровень мочевой кислоты в плазме ассоциируется с высоким риском коронарной болезни сердца [11,12] и ишемического инсульта [13]. Согласно W. Warrington и соавт. [12], мочевая кислота может оказывать двойное действие на сердечно-сосудистую систему: как повреждающий фактор и как защитный акцептор радикалов. Ограничивается ли это защитное действие только сердечно-сосудистой системой? Вероятно, нет.

Целью настоящей работы является предоставить обзор данных о роли мочевой кислоты как эндогенного антиоксиданта или прооксиданта.

БИОСИНТЕЗ И ХИМИЯ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Пурины образуются в процессе метаболизма пищевых и эндогенных нуклеиновых кислот и, в конце концов, у человека деградируют под действием фермента ксантиноксидаза до мочевой кислоты (рис. 1) [3, 14]. Мочевая кислота присутствует в плазме в довольно высоких концентрациях: у мужчин 302 ± 60 мкмоль/л; у женщин 234 ± 52 мкмоль/л [4]. Она является слабой кислотой ($pK_{a1} = 5.4$ и $pK_{a2} = 9.8$) и при физиологических значениях pH существует в качестве аниона – дигидроурата натрия [3, 15], распределенного во внеклеточной жидкости. Мочевая кислота плохо растворима в водной среде. Ее постоянное присутствие в высокой концентрации в сыворотке крови предрасполагает к отложению кристаллов в мягких тканях [16] и может вызывать подагру. У людей нет ферментов, способных к дальнейшему окислению мочевой кислоты, и она удаляется из плазмы главным образом за счет клубочковой фильтрации. Около 99% профильтрованной мочевой кислоты реабсорбируется в проксимальном канальце, но активная секреция в дистальном вносит свой вклад в суммарный клиренс [12].

У каждого индивидуума концентрация мочевой кислоты определяется сочетанием скорости метаболизма пуринов (как эндогенных, так и экзогенных) и эффективностью почечного очищения. Метаболизм пуринов зависит как от диетических, так и от генетических факторов, регулирующих клеточный цикл.

УРАТ КАК АНТИОКСИДАНТ И АКЦЕПТОР РАДИКАЛОВ

Согласно В. Becker [3], вещество может считаться физиологически полезным антиоксидантом и акцептором радикалов, если выполнены три предварительных условия: (1) возможно взаимодействие этого вещества с биологически значимыми оксидантами и радикалами; (2) продукт этого взаимодействия является менее вредным, чем предшествующий оксидант; (3) данное вещество присутствует в достаточно высоких концентрациях (по крайней мере, в некоторых тканевых пространствах), обеспечивающих количественно высокую скорость реакции.

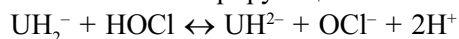
При физиологических значениях pH около 99% от общего содержания мочевой кислоты присутствует в форме моновалентного урат-аниона. Существование мочевой кислоты именно в такой форме чрезвычайно важно для реализации ее антиоксидантного действия. Последние данные свидетельствуют, что мочевая кислота является важной частью системы антиоксидантной защиты плазмы крови человека. Ее вклад в общую антиокислительную плазматическую способность в отношении перекисей составляет 30-65%, а гидроперекисей – 10-15% [9, 10, 17, 18].

В экспериментах *in vitro* доказано, что уратный радикал при физиологических значениях pH является относительно стабильным и не реагирует с кислородом с последующим образованием другого перекисного радикала. Последнее объясняет способность урата к прерыванию радикальной цепной реакции и подавлению самоокисления. Одноэлектронное окисление мочевой кислоты сильными окислителями, включая перекисный, гидроксильный, $\text{NO}_2^\bullet$, гуаниловый радикалы и пероксинитрит приводит к формированию анионного уратного радикала [3, 19].

Перекисные радикалы образуются как побочные продукты восстановления молекулы кислорода до воды в митохондриальной цепи передачи электронов или в системе микросомального цитохрома P_{450} [20]. Гидроксильные радикалы образуются в присутствии микроэлементов из супероксид-аниона и перекиси водорода в реакции Haber-Weiss или из перекиси водорода в реакции Fenton [15, 21]. Радикалы $\text{NO}_2^\bullet$ могут

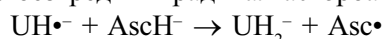
формироваться в клеточном окружении при окислении NO_2^- с помощью миелопероксидаз в участках воспаления [22, 23] и, наконец, гуаниловые радикалы образуются *in vivo* при окислительном повреждении ДНК.

Доказано, что урат (UH_2^-) является хорошим акцептором хлорноватистой (HOCl) кислоты. Образовавшийся анион гипохлорита (OCl^-) является более слабым нехлорирующим окислителем [24]:



Хлорноватистая кислота продуцируется *in vivo* активированными моноцитами и полиморфноядерными нейтрофилами и проявляет высокий окислительный потенциал, быстро хлорируя аминокислоты и окисляя тиоловые и тиоэфирные группы [23].

Восстановительно-окислительный потенциал уратного радикала ($\text{UH}^{\bullet-}$) при pH 7,0 (+0.59V) значительно выше, чем редокс-потенциал анионного остатка аскорбиновой кислоты (AscH^-) (+0.28V) [25], при этом последний быстро реагирует с восстанавливающимся уратом (UH_2^-) и образует более безвредный радикал аскорбата ($\text{Asc}^\bullet$):



В отсутствие партнеров-восстановителей, таких как аскорбат, урат может далее окисляться до аллантоина, аллоксана и парабеновой кислоты [3, 26].

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК АНТИОКСИДАНТ И ПРОТЕКТОР

W. Waring и соавт. [27] изучали влияние регулярного приема высоких доз мочевой кислоты на антиоксидантную функцию у здоровых людей. Выявлена строгая позитивная корреляция между повышением уровня урата в сыворотке крови и общей величиной ее антиоксидантной способности после назначения 1000 мг мочевой кислоты. Авторы продемонстрировали, что эффект мочевой кислоты был выше, чем витамина С, и предположили, что значение урата в предотвращении окислительного и опосредованного свободными радикалами повреждения тканей может быть повышено его кратковременным назначением. Эти данные указывают на наличие антиоксидантных свойств у мочевой кислоты, имеющих физиологическое значение и подтверждают точку зрения о том, что она может служить важным акцептором свободных радикалов *in vivo* [28].

ИШЕМИЯ

Гипоксия и острая ишемия связаны с оксидативным стрессом. В этой ситуации аденозин, высвобождаемый местно гладкомышечными клетками сосудов, быстро деградирует под действием эндо-

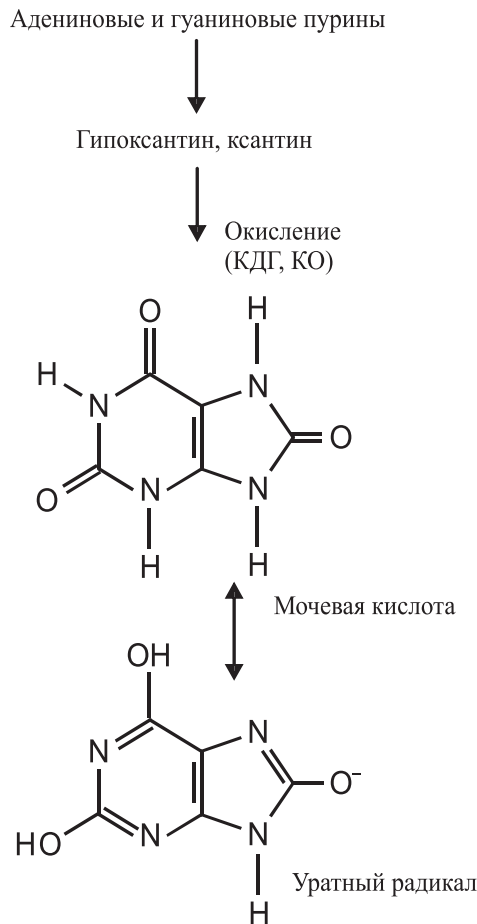


Рис. 1. Метаболический путь образования мочевой кислоты [3, 14]. Обозначения: КДГ – ксантин дегидрогеназа, КО – ксантин оксидаза.

телиальной ксантин оксидазы до урата и супероксид-радикала (рис.2) [29, 30]. Урат быстро поступает в просвет сосуда из-за низкого внутриклеточного pH и отрицательного мембранного потенциала. Увеличение локального уровня мочевой кислоты при острой ишемии может быть компенсаторным механизмом, обеспечивающим защиту от излишнего образования свободных радикалов [3, 12, 19, 31].

На модели острого ишемического инсульта у крыс с использованием временной окклюзии од-

ной средней мозговой артерии в течение двух часов, было продемонстрировано, что назначение мочевой кислоты до ишемии или во время последующего периода реперфузии приводило к значительному уменьшению объема инфаркта и улучшению прогноза в течение 24 часов [32]. Предполагается, что нарастание уровня мочевой кислоты во время или вскоре после ишемического инсульта способствует защите ткани мозга. Недавнее клиническое исследование [17] подтверждает эту гипотезу: сывороточная концентрация мочевой кислоты, определенная у 881 пациента с ишемическим инсультом в дебюте ишемической симптоматики обратно коррелировала с выраженностью ранних неврологических нарушений и окончательным объемом инфаркта. Показано, что сывороточная концентрация мочевой кислоты была значительно выше у пациентов с инсультом, по сравнению с контролем, и была строго связана с величиной общей антиоксидантной способности (при измерении *ex vivo* общей способности сыворотки к утилизации свободных радикалов) [33]. Существуют данные о том, что повышенный окислительный стресс ассоциирован с высоким уровнем циркулирующего урата. Нарастание уровня мочевой кислоты может способствовать защите эндотелиальных энзимов от окислительной модификации и сохранению способности эндотелия к участию в контроле вазодилатации в условиях оксидативного стресса [3].

Защитная роль мочевой кислоты была продемонстрирована при экспериментальном бактериальном менингите у молодых крыс [18]. В данной ситуации весьма значительно (в 30 раз) повышается продукция урата в мозге вследствие деградации пуринов и повышенной активности ксантиноксидоредуктазы. Образование мочевой кислоты при бактериальном менингите может быть следствием церебральной ишемии. Однако в отличие от ишемии, при которой наблюдается

лишь умеренное нарастание общей активности ксантиндегидрогеназы + ксантиноксидазы, при бактериальном менингите активность этих ферментов в коре головного мозга увеличивается более чем в 20 раз. Назначение ингибитора ксантиноксидоредуктазы – аллопуринола снижало уровень мочевой кислоты, что подтверждает предположение об образовании урата в мозге, а не простом его проникновении через гематоэнцефалический барьер.

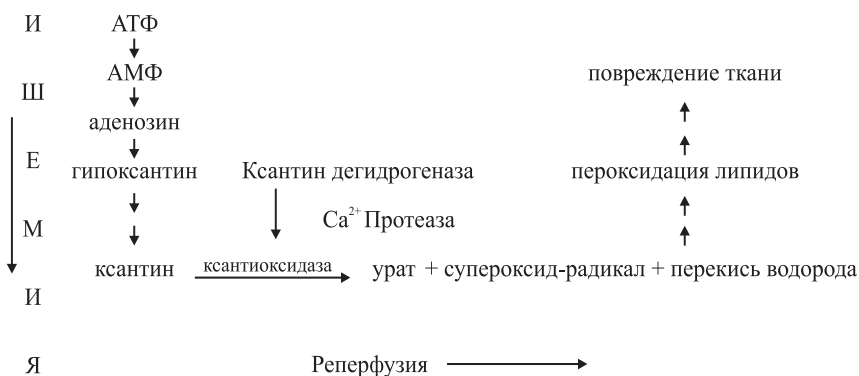


Рис. 2. Образование уратного и супероксидного радикалов при ишемическом/реперфузионном повреждении [29, 30]. Обозначения: АТФ – аденозинтрифосфат; АМФ – аденозинмонофосфат.

Показано, что назначение акцептора радикалов альфа-фенил-терт-бутил нитрона, оказывающего нейропротективный эффект в этой модели, существенно не влияло ни на ксантиндегидрогеназу, ни на ксантиноксидазу, но увеличивало аккумуляцию мочевой кислоты в коре – уровень ее там был выше, чем у не леченных больных животных. Авторы предположили, что урат у инфицированных животных не только образовывался, но также и расходовался. Потребление урата могло быть следствием реакции с оксидантами, такими как пероксинитрит, который считается патогенным фактором при многих воспалительных заболеваниях, включая бактериальный менингит [31]. Таким образом, при экспериментальном бактериальном менингите образование мочевой кислоты в результате действия ксантиноксидоредуктазы в мозге может представлять собой защитную реакцию.

ОКИСЛЕНИЕ, ОПОСРЕДОВАННОЕ ПЕРОКСИНИТРИТОМ

В экспериментах на изолированном мозге и сердце крыс было показано, что мочевая кислота, образующаяся при гипоксии в результате окисления гипоксантина ксантиндегидрогеназой и оксидазой, является главным ингибитором нитрирования белка пероксинитритом. В то же время эндогенная аскорбиновая кислота и свободные тиолы оказывают незначительное влияние на этот процесс [8, 34]. Авторы высказывают предположение, что ксантиндегидрогеназа могла потенциально оказывать два противоположных эффекта при ишемическом/реперфузионном повреждении. Превращение ксантиндегидрогеназы в оксидазу, продуцирующую свободные радикалы, способно поддерживать реперфузионное повреждение во многих органах. Однако ксантиндегидрогеназа сама по себе, не будучи источником свободных радикалов, может потенциально оказывать защитный эффект за счет продукции урата. Образование мочевой кислоты с участием ксантиндегидрогеназы может обеспечивать значительную антиоксидантную защиту против пероксинитрита и родственных оксидантов, являющихся дериватами оксида азота. Было доказано, что эндогенная мочевая кислота оказывает гораздо более эффективное действие, чем аскорбиновая или тиолы, на уменьшение преобразования тирозина в тканях. Лечение, направленное на инактивацию либо аскорбата, либо тиолов, лишь незначительно увеличивает тирозиновое нитрирование белков как в мозге, так и в сердце. Механизм, по которому мочевая кислота ингибирует нитрирование протеинов предполагает, что урат является необыкновенно эффективным конкурентом тирозина за активные

промежуточные метаболиты, образующиеся при разрушении пероксинитрита. Эти активные промежуточные продукты, которыми могут быть просто бикарбонатные радикалы или радикалы двуокиси азота, также отвечают за нитрирование тирозина. Следовательно, мочевая кислота уменьшает тканевое повреждение за счет нитрирования, но не защищает против других видов окислительного повреждения, опосредованного пероксинитритом.

У человека существует отчетливая обратная корреляция между встречаемостью рассеянного склероза и уровнем мочевой кислоты в сыворотке [35]. Существуют также существенные доказательства того, что пероксинитрит имеет ключевое значение при рассеянном склерозе и экспериментальном аллергическом энцефаломиелите [2]. Будучи ингибитором ряда пероксинитрит-зависимых реакций, урат может ингибировать развитие этих патологических состояний. Работы на мышах с экспериментальным аллергическим энцефаломиелитом (лабораторная модель рассеянного склероза) показали, что лечение мочевой кислотой *in vivo* подавляет развитие этого заболевания, чего нельзя сказать про аскорбиновую кислоту. При сравнении *in vitro* обнаружено, что урат и аскорбиновая кислота имеют сходную способность подавлять нитрирующие свойства пероксинитрита (ONOO) и имеют различную способность предотвращать ONOO-опосредованное окисление. Защитные свойства мочевой кислоты могут быть обусловлены ее способностью быть акцептором ONOO, подавлять некоторые ONOO-зависимые реакции, нейтрализовывать окислительные свойства ONOO и предотвращать образование нитротирозина в тканях спинного мозга [2, 10, 18].

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Интенсивные физические упражнения представляют собой модель для изучения эффекта острого окислительного стресса *in vivo*. Физические нагрузки умеренной интенсивности увеличивают утилизацию кислорода и вызывают чрезмерное высвобождение кислородных свободных радикалов посредством перекисного окисления липидов в митохондриях, дегрануляции нейтрофилов и активирования ксантиноксидазы [36, 37]. Эффекты возрастающих концентраций сывороточного урата (после систематического назначения 0,5 г мочевой кислоты в 250 мл 0,1% карбоната лития/декстрозы) изучались у здоровых взрослых субъектов в течение 1-часовой аэробной физической нагрузки. Обнаружено, что высокая концентрация мочевой кислоты ассоциируется с повышенным уровнем общей антиоксидантной спо-

способности сыворотки и сниженной уровнем 8-изопроптагландина- F_2 -альфа – маркера окислительного стресса [27, 37]. Предполагается, что высокая концентрация циркулирующего урата способна предотвратить окислительный стресс *in vivo* во время интенсивных физических нагрузок. Повышение уровня мочевой кислоты, по-видимому, является физиологическим механизмом защиты от активности избытка свободных радикалов [37, 38].

Т. Mikami и соавт. [28] выявили у здоровых мужчин, выполняющих истощающие нагрузки на велоэргометре, значимую обратную корреляцию между уровнем урата плазмы и экскрецией с мочой реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты (маркеров окислительного стресса). Во время отдыха концентрация мочевой кислоты в плазме уменьшалась, несмотря на увеличенный уровень реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты. Сниженные уровни урата и других антиоксидантов сыворотки (тиолы, альфатоктоферол и бета-каротин) в течение интенсивных аэробных тренировок были установлены в работе R. Bergholm и соавт. [36]. Y. Hellsten и соавт. [38] выявили, что во время интенсивных субмаксимальных упражнений мочевая кислота и аллантоин аккумулировались в скелетных мышцах. Захват урата наблюдался во время восстановительного периода. Предполагается, что в течение интенсивных перегрузок в скелетной мускулатуре человека происходит образование реактивных кислородных частиц, и образовавшаяся мочевая кислота утилизируется как антиоксидант. Антиоксидантная активность урата объясняет снижение уровня мочевой кислоты в плазме у зимних пловцов во время кратковременного охлаждения всего тела [39, 40]. Предполагается, что во время и после гипотермии всего тела или физических упражнений происходит образование кислородных радикалов в результате мышечной дрожи и аутоокисления катехоламинов, а снижение уровня мочевой кислоты может рассматриваться в качестве ответа на усиление окислительного стресса.

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА КАК ПРООКСИДАНТ

Хотя обычно мочевая кислота считается антиоксидантом [3, 21, 32], сообщают, что при определенных обстоятельствах она может увеличивать окислительное повреждение [26].

Работы *in vitro* демонстрируют, что мочевая кислота усиливает, стимулированную радиацией, инактивацию α_1 -антипротеиназы, алкогольдегидрогеназы и окисление липопротеидов низкой плотности, инициированное пероксильными радикалами [41]. При наличии урата и аскорбиновой кислоты щелочная фосфатаза и α_1 -антипротеиназа очень эффективно защищены от гидроксильных радика-

лов. В отсутствие витамина С оба фермента быстро инактивируются излучением, несмотря на присутствие мочевой кислоты. Эти результаты показывают, что радикал урата может рассматриваться как довольно мощный оксидант. В процессе одноэлектронного окисления дальнейшая быстрая реакция уратного радикала с каким-либо соответствующим ко-антиоксидантом (аскорбат, α -токоферол) усиливает способность мочевой кислоты действовать как антиоксидант [3]. Исследования *in vitro* на разведенной цельной плазме крови человека показали, что уменьшение урата соотносится с нарастанием перекисного окисления липидов при инкубации плазмы с медью. Продемонстрировано, что мочевая кислота ингибирует индуцируемое медью перекисное окисление липидов в концентрация-зависимым образом [42]. В более поздних исследованиях *in vitro* индуцированного медью перекисного окисления изолированных ЛНП было показано, что урат действует как антиоксидант в высоких концентрациях, но как про-оксидант – в низких [43].

Проявление про- или антиоксидантной активности мочевой кислоты зависит от концентрации меди. При высокой концентрации Cu^{2+} урат защищает ЛНП от окисления, при низком же уровне этого микроэлемента такой защиты не наблюдается. Предполагают, что в зависимости от концентрации Cu^{2+} существует два механизма. При высокой концентрации Cu^{2+} мочевая кислота может восстанавливать Cu^{2+} до Cu^+ , образуя стабильный уратный радикал. С другой стороны, при низкой концентрации Cu^{2+} образовавшийся Cu^+ может восстанавливать гидроперекиси липидов до алкоксильных радикалов, таким образом способствуя цепной реакции перекисидирования.

Мочевая кислота действует так же, как прооксидант в отношении незначительно предварительно окисленных ЛНП независимо от ее концентрации. В недавнем исследовании M. Vagnati и соавт. [41] продемонстрировали, что прооксидантная активность урата строго зависит от присутствия или Cu^{2+} или/и Cu^+ , гидропероксидов липидов и соотносится с молярным отношением медь/ЛНП. Наблюдалось снижение прооксидантной активности мочевой кислоты при высоких значениях отношения медь/ЛНП и ее отчетливый прооксидантный эффект при низких значениях этого показателя. Авторы предположили, что присутствие в плазме и в субэндотелиальном пространстве предварительно окисленных ЛНП (ЛНП содержащих гидроперекиси липидов) урат, как имеющийся в избытке водорастворимый антиоксидант, может повышать чувствительность ЛНП человека к

окислению. С. Santos и соавт. [26] исследовали эффект мочевой кислоты на пероксинитрит-зависимое окисление липидов в липосомах и изолированных ЛНП человека. Было продемонстрировано, что реакция между мочевой кислотой и пероксинитритом сопровождается образованием окисленных продуктов урата и производных от него радикалов. Предполагается, что урат вступает в реакцию с пероксинитритом и продуктами его распада, что объясняет его эффективность как скавенджера пероксинитрита. С другой стороны, уратные радикалы могут далее распространять окислительные реакции, которые ответственны за прооксидантный эффект мочевой кислоты в липосомах и ЛНП. Обнаружено, что уровень мочевой кислоты 0,5 ммоль/л, аналогичный концентрации урата в плазме человека, способен усиливать пероксинитрит-зависимое окисление ЛНП и окисление липидов липосом. Реакция между уратом и пероксинитритом может давать различные результаты в зависимости от микроокружения, в котором она происходит. С одной стороны, мочевая кислота является мощным ингибитором пероксинитрит-опосредованного нитрирования белков, с другой – реакция между уратом и пероксинитритом приводит к образованию потенциально опасных свободных радикалов.

В недавнем *in vitro* исследовании S. Koprassch и соавт. [44] изучали влияние различных концентраций урата (25-500 μ M) на окисление изолированных нативных ЛНП гипохлоритным анионом. Результаты показали, что мочевая кислота способна защищать ЛНП от окислительного стресса. Протективный эффект мочевой кислоты от провоспалительного действия окисленных ЛНП зависел от молярного соотношения урат/гипохлоритный анион и был очевидным лишь при молярном соотношении 1:2.

Эпидемиологические исследования продемонстрировали положительную корреляцию между концентрацией мочевой кислоты в плазме и риском сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. В недавнем исследовании P. Olexa и соавт. [11] было показано взаимоотношение между уровнем урата и степенью воспалительной реакции у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Авторы сделали предположение об увеличении активности ксантиноксидазы – важного фермента, вовлеченного в метаболизм мочевой кислоты, генерирующего супероксидные свободные радикалы. Последние могут стимулировать синтез лейкоцитами фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) и других воспалительных цитокинов [38]. Как уже указывалось выше, уровень урата, как продукта ксантиноксидазы, возможно,

отражает интенсивность системного воспаления. При этом предполагается, что сывороточная концентрация мочевой кислоты может отражать изменения оксидативного метаболизма у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и выраженной тканевой гипоксией.

Концентрация урата не только тесно коррелирует с параметрами сердечной функции, но также отражает активность некоторых воспалительных маркеров – общее число лейкоцитов и уровень свободного ФНО- α . Можно предположить, что использование в будущем ингибиторов ксантиноксидазы может оказывать положительное воздействие на активность иммунной реакции, замедлять прогрессирование патологии сердечно-сосудистой системы и, возможно, улучшать прогноз у пациентов с такими повреждениями [12].

L. Domansky и соавт. [46] наблюдали повышение уровней мочевой кислоты в плазме и такого маркера окислительного стресса, как малоновый диальдегид у пациентов с острой коронарной недостаточностью и острым инфарктом миокарда. Эти авторы предположили, что концентрация урата может использоваться в качестве дополнительного показателя состояния реакций в организме, связанных с вовлечением свободных радикалов.

В конце концов, является мочевая кислота оксидантом или антиоксидантом? Точный ответ еще не известен. Он зависит от локального микроокружения, доступности урат-регенерирующих субстратов, у которых восстановительно-окислительный потенциал выше, чем у уратной окислительно-восстановительной связи, от локальной концентрации окислительно-восстановительно активных ионов металлов и, возможно, от других, еще хорошо не изученных факторов. Для получения ответа необходимы дальнейшие серьезные исследования, которые должны выяснить, в каких обстоятельствах мочевая кислота является антиоксидантом, а в каких оксидантом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spitsin S, Scott G, Kean R et al. Protection of myelin basic protein immunized mice from free radical-mediated inflammatory cell invasion of the central nervous system by the natural peroxynitrite scavenger uric acid. *Neurosci Lett* 2000; 292:137-141
2. Spitsin S, Scott G, Mikeeva T et al. Comparison of uric acid and ascorbic acid in protection against EAE. *Free Radic Biol Med* 2002; 33 (10): 1363-1371
3. Becker B. Towards physiological function of uric acid. *Free Radic Biol Med* 1993; 14 (6): 615-631
4. Benzie I. Evolution of antioxidant defence mechanisms. *Eur J Nutr* 2000; 39: 53-61
5. Benzie I. Evolution of dietary antioxidants. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A* 2002;
6. Yeldani A, Patel Y, Liao M et al. Localization of the human urate oxidase gene (UOX) to 1p22. *Cytogenet Cell Genet* 1992;

61: 121-122

7. Wu X, Muzny D, Lee C et al. Two independent mutational events in the loss of urate oxidase. *J Mol Evol*, 1992; 34: 78-84
8. Proctor P. Free Radicals and Human Disease In: *CRC Handbook of Free Radicals and Antioxidants*, 1989; 1: 209-221
9. Ames B, Cathcart R., Schwiers E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc. Natl Acad Sci U.S.A.* 1981; 78: 58-68
10. Davies K, Sevanian A, Muakkassah-Kelley S, Hochstein P. Uric acid-iron complexes. *Biochem J* 1986; 235: 747
11. Olexa P, Olexova M, Gonsorcik J et al. Uric acid – a marker for systemic inflammatory response in patients with congestive heart failure? *Wien Clin Wschr* 2002; 114 (5-6): 211-215
12. Warring W, Webb D, Maxwell S. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *Q J Med* 2000; 93: 707-713
13. Cherubini A, Polidori M, Bregnocchi M et al. Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke* 2000; 31: 2295-2300
14. Kristal B, Vigneau-Callahan K, Moskowitz A, Matson W. Purine catabolism: Links to mitochondrial respiration and antioxidant defenses? *Arch Biochem Biophys* 1999; 370(1): 22-33
15. Simic M, Jovanovic S. Antioxidant Mechanisms of uric acid. *J. Am. Chem. Soc.* 1989; 111 (15)
16. Emmerson B. The management of gout. *N Eng J Med* 1996; 334: 445-451
17. Chamorro A, Obach V, Cervera A et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1048-1052
18. Christen S, Bifare Y-D, Siegenthaler C et al. Marked elevation in cortical urate and xantine oxidoreductase activity in experimental bacterial meningitis. *Brain Res* 2001; 900: 244-251
19. Hopper D, Spitsin S, Kean R et al. Uric acid, a natural scavenger of peroxynitrite, in experimental allergic encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 675-680
20. Diplock A. Antioxidant nutrients and disease prevention: an overview. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 189S-193S
21. Цветков Н, Бочев П. Свободнорадикални увреждания. Перспективи на антиоксидантната профилактика и терапия. С., Център за информация по медицина, 1996, с.109
22. Byun J, Mueller D, Fabjan J, Heinecke J. Nitrogen dioxide radical generated by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide-nitrite system promotes lipid peroxidation of low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1999; 455: 243-246
23. Klebanoff S. Oxygen metabolites from phagocytes In: Gallin J, Goldstein I, Snyderman R (eds.) *Inflammation Basic principles and clinical correlation*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1992: 541-569
24. Kaur H, Halliwell B. Action of biologically relevant oxidizing species upon uric acid. Identification of uric acid oxidation products. *Chem Biol Interactions* 1990; 73: 235-247
25. Beutner R. The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α – tocopherol and ascorbate. *Arch of Biochem and Biophys* 1993; 300 (2): 535-543
26. Santos C, Anjos E, Augusto O. Uric acid oxidation by peroxynitrite: Multiple reactions, free radical formations and amplification of lipid peroxidation. *Arch Biochem Biophys* 1999; 372 (2): 285-294
27. Warring W, Webb D, Maxwell R. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38 (3): 365-371
28. Mikami T, Yoshino Y, Ito A. Does the relationship exist between the urate pool in the body and lipid peroxidation during exercise? *Free Radic Res* 2000; 32 (1): 31-39
29. Canoruc N, Cicek R, Atamer A et al. Protective effects of vitamin E and allopurinol against stress-induced ulcer formation in rats. *Turk J Med Sci* 2001; 31: 199-203
30. McCord J. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury. *The New England J of Med* 1985; 312 (3): 159-165
31. Kastenbauer S, Koedel U, Pfister H. Role of peroxynitrite as a mediator of pathophysiological alteration in experimental pneumococcal meningitis. *J Infect Dis* 1999; 180: 1164-1170
32. Waring W. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *Q J Med* 2002; 95: 691 – 693
33. Gariballa S, Hutchin T, Sinclaire A. Antioxidant capacity after acute ischemic stroke. *QJ Med* 2002; 95: 685-690
34. Jeng Teng R, Ye Y-Zu, Parks D, Beckman J. Urate produced during hypoxia protects heart proteins from peroxynitrite-mediated protein nitration. *Free Rad Biol Med* 2002; 33 (9): 1243–1249
35. Sptsin S, Hooper D, Mikheeva T, Koprovski H. Uric acid levels in patients with multiple sclerosis. Analysis in mono and dizigotic twins. *Mult Scler* 2001; 7(3): 165-166
36. Bergholm R, Mikamattila S, Valkonen M et al. Intense physical training decreases circulating antioxidants and endothelium-dependent vasodilatation in vivo. *Atherosclerosis* 1999; 145 (2): 341-349
37. Warring W, Convery A, Mishra V et al. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clinical Science* 2003; 105: 425-430
38. Hellsten Y, Svenson M, Sjodin B et al. Allantoin formation and urate and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med* 2001; 31 (11): 1313-1322
39. Siems W, van Kujk F, Maas R et al. Uric acid and glutathione levels during short term whole body cold exposure. *Free Radic Biol Med* 1994; 16 (3): 299-305
40. Siems W, Brenke R, Sommerburg O, Grune T. Improved antioxidative protection in winter swimmers. *Q J Med* 1999; 92 (4): 193-198
41. Bagnati M, Perugini C, Can C et al. When and why a water soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. *Biochem J* 1999; 340: 143-152
42. Filipe P, Lanca V, Silva J et al. Flavonoids and urate antioxidant interplay in plasma oxidative stress. *Moll Cell Biochem* 2001; 221 (1-2): 79-87
43. Filipe P, Haigle J, Freitas J et al. Anti- and pro-oxidant effects of urate in copper-induced low-density lipoprotein oxidation. *Eur J Biochem* 2002; 269 (22): 5474-5483
44. Koprash S, Richter K, Leonardt W et al. Urate attenuates oxidation of native low-density lipoprotein by hydrochlorite and the subsequent lipoprotein-induced respiratory burst activities of polymorphonuclear leukocytes. *Molec Cell Biochem* 2000; 206: 51-56
45. Benzie I, Strain J. Uric acid—friend or foe? *Redox Rep* 1996; 2: 231–234
46. Domansky L, Pietrzak-Nowacka M, Szmatoch E et al. Malondialdehyde, uric acid and white cell count as markers of oxidative stress in acute myocardial infarction and acute coronary insufficiency. *Pol Merkuriusz Lek* 2001; 62 (11): 121-124

Поступила в редакцию 17.08.2004 г.

Перевод с английского И.И.Трофименко

© Я.В.Панютина, К.А.Папаян, Н.Д.Савенкова, 2004
УДК 616.61-008.6-053.2:612.115.08

Я.В. Панютина, К.А. Папаян, Н.Д. Савенкова

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ДЕТЕЙ

Ya. V. Panyutina, K. A. Papayan, N. D. Savenkova

DISTURBANCES OF THE HEMOSTASIS SYSTEM IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической академии, Россия

Ключевые слова: система гемостаза, нефротический синдром.
Key words: hemostasis system, nephrotic syndrome.

Нефротический синдром – это обобщающее понятие для многих первичных и вторичных нефропатий. Нефротический синдром – клинико-лабораторный симптомокомплекс, характеризующийся: протеинурией, гипопроteinемией, гипоальбуминемией, диспротеинемией; гиперлипидемией, липидурией; отеками периферическими, полостными и степени анасарки, угрозой тромботических осложнений.

Целью данного литературного обзора является обобщение имеющихся в литературе сведений о нарушении системы гемостаза и их коррекция при нефротическом синдроме у детей.

Нефротический синдром с минимальными изменениями – липоидный нефроз – своеобразная патология у детей раннего и дошкольного возраста, преобладающая в структуре нефротического синдрома (75-80%). Клинически НСМИ характеризуется полным симптомокомплексом чистого нефротического синдрома и, как правило, отсутствием артериальной гипертензии, гематурии, нарушений функций почек и значительных изменений в клубочках при светооптической микроскопии. У детей отличается гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в среднем на 9–11-й день назначения стероидов), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70-80%) и в большинстве случаев благоприятным прогнозом.

Тромботические осложнения у детей с нефротическим синдромом возникают в 3-11% случаев [1,2]. В развитии тромботических осложнений у детей с нефротическим синдромом имеют значения протеинурия, гипоальбуминемия, гиповолемия, гиперлипидемия и, как следствие, изменения всех звеньев гемостаза: тромбоцитарного, коагуляционного, фибринолитического. Изменения в плазме концент-

рации многих протеинов, включенных в регуляцию коагуляционной и фибринолитической систем, гемоконцентрация и повышение вязкости крови, относительная иммобилизация (постельный режим), кортикостероидная терапия и прием диуретиков может также приводить к тромботическим осложнениям у больных нефротическим синдромом [3].

Необходимо также отметить ряд неспецифических сопутствующих факторов, которые могут усиливать вероятность развития тромботических осложнений у данной группы больных: ожирение, курение, прием оральных контрацептивов, сидячий образ жизни [4].

Для определения показаний к антикоагулянтной терапии (лечебная или профилактическая) необходимо определить изменения, которые происходят в системе гемостаза у больных с нефротическим синдромом.

Профилактика тромботических осложнений должна проводиться, учитывая все изменения, характерные для нефротического синдрома, приводящие к гиперкоагуляции и подавлению системы естественных антикоагулянтов и фибринолиза.

Клинические проявления тромботических осложнений, встречающихся при нефротическом синдроме

Частота встречаемости тромботических осложнений при нефротическом синдроме по разным литературным источникам колеблется от 2 до 50%, включая взрослый контингент больных.

Венозные тромбозы при нефротическом синдроме у детей встречаются чаще (81%), чем артериальные (19%) [1,5,6].

Венозные тромбозы. Тромбы в венах у детей с нефротическим синдромом могут быть по типу

флеботромбозов и тромбозов, тромбоза почечных вен (односторонний или двусторонний), тромбоза нижней полой вены с последующей эмболизацией легких, описаны случаи венозного тромбоза мозговых сосудов [1,7].

Артериальные тромбозы. Проявлениями тромбоза в артериальном русле могут быть: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, резкая утрата зрения или слуха и другие патологические состояния, диагностируют у детей реже, чем у взрослых [1,8].

Изменения гемокоагуляционного потенциала, приводящие к тромботическим осложнениям при нефротическом синдроме

Тромбоцитарное звено

Исследование Н.Ю. Наточиной (1999) демонстрирует повышение показателей внутрисосудистой активации тромбоцитов при нефротическом синдроме с минимальными изменениями. Поскольку в основе патогенеза НСМИ лежит изменение заряда гломерулярной базальной мембраны и в биоптате почки отсутствуют признаки клеточной пролиферации и воспаления, нет антигенов к мембране тромбоцитов, можно предположить, что активация пластинок происходит главным образом в результате биохимических сдвигов в крови (гипоальбуминемия, гиперхолестеринемия). Подтвержден протромботический эффект глюкокортикоидов [9].

Коагуляционное звено

Гипоальбуминемия и гиповолемия как причины стимуляции эндотелиальной клетки

Нормальный эндотелий действует как мощная антикоагулянтная поверхность, которая не активирует белки свертывания крови и не привлекает к себе клеточные компоненты крови. Эндотелий продуцирует в просвет сосуда вещества, которые способствуют текучести крови. К этим веществам относятся: гликозаминогликаны, комплексы гепарин (гепарин-сульфат) – антитромбин III (АТ III), тромбин-тромбомодулин-протеин С, плазминоген-активатор плазмы.

Одним из проявлений дисфункции эндотелия является повышение содержания в крови тромбомодуляторов (фактор Виллебранда (ФВ), тромбосан А2, фактор активации тромбоцитов, АДФ, ингибитор активатора плазминогена) [10].

Причинами дисфункции эндотелия могут служить нарушения гемодинамики, нарушения реологических свойств крови вследствие гемоконцентрации, внутрисосудистой агрегации форменных элементов крови, увеличение вязкости, структурно-функциональные нарушения эндотелия, связанные с метаболическими расстройствами, действием цитокинов, иммунных комплексов [11].

В стимуляции эндотелия при нефротическом синдроме играют роль гиповолемия вследствие гипоальбуминемии, гиперхолестеринемия как одна из причин повышения вязкости крови и иммунологические аспекты, принимающие участие в патогенезе нефротического синдрома.

После стимуляции эндотелий трансформируется в прокоагулянтную поверхность. Это происходит в результате синтеза, выделения или привлечения многих прокоагулянтных веществ перечисленных выше, а также фактора V, ингибиторов активатора плазминогена (I и II), интерлейкина-1, фактора некроза ткани, эндотелина-1 [10].

Интерлейкин-1 и фактор некроза ткани увеличивают тканевого фактора-подобную прокоагулянтную активность человеческих эндотелиальных клеток, сокращают эндотелиальную поверхность экспрессии тромбомодулина (медиатор антикоагулянтного эффекта протеинов S и протеина C) [12].

Изменения в системе естественных антикоагулянтов (потеря с мочой)

При нефротическом синдроме у детей установлен дефицит антитромбина III в плазме крови и антитромбин-III-урия. А. Р. Накабанда выявлена зависимость антитромбин-III-немии от гипоальбуминемии [13]. Учитывая, что молекулярная масса антикоагулянтов (антитромбин III, протеин С и протеин S) сопоставима с молекулярной массой альбумина, возможно, что при нефротическом синдроме данные протеины теряются с мочой [7,13,14].

Как известно, существуют две формы протеина S (связанная и свободная). Антикоагулянтно активной формой является свободный протеин S с молекулярной массой 64000 Да, который, по всей видимости, теряется с мочой. Связанная форма протеина S (640000Да) не обладает антикоагулянтной активностью и не может теряться при селективной протеинурии у больных с нефротическим синдромом. Вполне вероятно, что повышение уровня протеина S связано именно с этой формой, которая не способна быть ко-фактором протеина С и влиять на увеличение его активности [15].

Исследователями было доказано, что потеря АТ III с мочой у больных с нефротическим синдромом в 40 раз превышает показатели потери протеина С у этих же больных [16]. При одинаковой молекулярной массе и изоэлектрической точке (у протеина С – 4,8, у антитромбина – 5,1), которая могла бы повлиять на заряд этих белков в крови, остаются загадкой такие различные цифры при исследовании. Может быть это связано с наличием у протеина С комплекса тромбомодулин-тромбин и/или его рецептора на эндотелиальной клетке, которые фиксируют протеин С на себе, не давая циркулировать ему в свободном виде.

Иммунологические аспекты

В последнее время исследуется наличие эндотелиального рецептора для протеина С. Доказано, что эндотелиальный рецептор протеина С увеличивает его активацию комплексом тромбомодулин-тромбин в 5 раз быстрее *in vitro* [17]. Исследования на мышах доказало развитие тяжелых тромботических осложнений при гомозиготной «поломке» гена рецептора, при гетерозиготных изменениях у мышей отмечалось нормальное развитие потомства без тромботических осложнений [18].

В патогенезе нефротического синдрома с минимальными изменениями имеют значение дисфункция в системе Т-клеточного иммунитета и гиперпродукция цитокинов, аллергическая реакция I типа – IgE реактивного типа. При гиперчувствительности I типа комплекс антиген – иммуноглобулин Е связывается посредством Fc-рецепторов с мембраной тучных клеток или базофилов и приводит к секреции или выбросу медиаторов: гистамина, хемотаксических факторов, простагландинов, лейкотриенов.

Исследования уровня гепарина при нефротическом синдроме показали, что больным в период обострения присуща гепаринемия [13]. Это связано, скорее всего, со стимуляцией тучных клеток, которые играют в гемостазе существенную роль, поскольку они являются главным хранилищем гепарина и вазоактивных веществ – гистамина и серотонина. Гранулы этих клеток содержат до 60% белка, 30% сульфатированных полисахаридов и 10% биогенных аминов.

При нефротическом синдроме с минимальными изменениями, как уже отмечалось выше, доказана роль аллергической реакции I типа с участием IgE, который приводит к дегрануляции тучной клетки путем связывания ее рецептора с Fc-фрагментом IgE. Возможно, что при кратковременном воздействии на тучную клетку уровень гепарина существенно не изменится, но при постоянном истощении этих клеток (при длительном рецидивирующем течении нефротического синдрома) может происходить снижение концентрации эндогенного гепарина. Снижение последнего в крови приведет к депрессии антитромбиновой системы, практически всех факторов свертывания и уменьшению сопротивляемости системы свертывания активирующему воздействию со стороны других систем.

Сниженный уровень антитромбина III при нефротической гипопальбуминемии у данных больных приводит к снижению антикоагулянтного потенциала, даже при наличии высоких цифр эндогенного гепарина.

Изменения в системе протеина S

Протеин S является ко-фактором протеина С.

При взаимодействии с протеином S протеин С превращается в активную форму, обладающую антикоагулянтным действием. Данным свойством обладает лишь свободный протеин S, остальная его часть связана с белком C4b и не способна активировать протеин С.

При изучении уровня протеина S при различных вариантах нефротического синдрома у взрослых отмечалось его значительное повышение, но авторы измеряли его общее количество (связанный+свободный). При оценки активности протеина S, а следовательно оценки свободной фракции было определено ее снижение у больных с нефротическим синдромом по сравнению с контрольной группой здоровых. [15]. При этом уровень протеина С в данных исследованиях был повышен. Остается загадкой, за счет чего повышается функциональная активность протеина С при нефротическом синдроме, при отсутствии его основного ко-фактора.

Может быть, повышение показателей уровня протеина С и общего протеина S являются одними из главных «превентивных» причин редкости тяжелых тромботических осложнений у детей с нефротическим синдромом [19]. Данные литературы об изменениях активности этих протеинов при нефротическом синдроме очень малочисленны и противоречивы [3,14,20].

Остается невыясненным, насколько сильно изменяется активность протеина С, антитромбина III у больных нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Есть ли корреляция между уровнями активности этих двух антикоагулянтов, зависит ли изменение уровней этих антикоагулянтов от других факторов риска развития тромбозов у данной группы детей.

При НСМИ выявляется селективная протеинурия, характеризующаяся быстрой потерей белка (альбумина) с резким развитием гиповолемии в отличие от больных другими вариантами нефротического синдрома. Селективная протеинурия приводит к резкому снижению уровня альбумина в крови, снижению онкотического давления, перераспределению жидкости в организме, гиповолемии и тем самым большему провоцированию активности коагуляционного звена гемостаза и риску тромботических осложнений.

Гиперфибриногенемия

Протеин фибриноген с высокой молекулярной массой 340 000 дальтон имеет тенденцию к повышению при нефротическом синдроме, имея высокую молекулярную массу, не может попадать в мочу через фильтрационный барьер (как при потере отрицательного заряда, так и при структурных изменениях гломерулярной базальной мембраны),

а также вследствие повышенного синтеза печенью [1,3].

Гиперфибриногенемия приводит к повышению вязкости крови, повышению агрегационной функции тромбоцитов – возможный риск тромботических осложнений у больных с нефротическим синдромом [3].

Активированные тромбоциты

Активированные тромбоциты в значительной степени способствуют генерированию тромбина, катализируя и обеспечивая факторы для реакций гуморального коагуляционного каскада.

Наружный листок плазматической мембраны стимулированного тромбоцита является контактной и каталитической поверхностью, на которой взаимодействуют коагуляционные факторы.

Каталитическое действие мембранных фосфолипидов способствует резкому ускорению реакции свертывания крови, кроме того в самих кровяных пластинках содержится ряд протеинов, необходимых для осуществления коагуляционного процесса [21].

Известно, что мегакарициты синтезируют и депонируют в α -гранулах факторы свертывания V, VIII, XIII, ФВ и фибриноген. Эти факторы свертывания крови выбрасываются в микросреду при активации тромбоцитов и экзоцитозе, что повышает их локальную концентрацию. Внеклеточные адгезивные гликопротеины (фибронектин, остеонектин и витронектин) также депонируются в тромбоцитарных α -гранулах и секретируются при активации тромбоцитов. Липопротеин мембраны тромбоцитов (фактор 3) является значительным катализатором при активации фактора X факторами IXa и VIII и образование протромбиназы за счет взаимодействия между факторами Xa и V. И наоборот, активированные тромбоциты ограничивают коагуляционный каскад. Мембрана активированного тромбоцита связывает тромбин и тромбомодулин, компонент α -гранул, которые вместе вызывают активацию антикоагуляционного протеина C [10].

Правильнее говорить, что тромбоциты оказывают моделирующее действие на течение коагуляционного процесса [21].

Активированный протеин C после соединения с мембранными фосфолипидами кровяных пластинок (на одной клетке имеется 200 мест связи) становится в 8000 раз более сильно действующим, чем свободный стимулированный протеин [21].

Гиперлипидемия

Нефротическая гиперлипидемия является одним из важных признаков НС. Она чаще всего сопровождается изменениями содержания всех классов сывороточных липидов, однако самым существен-

ным является увеличение общего сывороточного холестерина (ХС) и фосфолипидов, продолжающие расти с прогрессированием нефротического синдрома. Гиперлипидемия встречается в 70–100% случаев нефротического синдрома.

Высокая гиперлипидемия обусловлена нарушением образования, транспорта и расщепления липидов. Дислипидопроteinемия носит вторичный характер. При НСМИ диагностируют IIa и IIb типы гиперлипидемии. Для II типа характерна гипербеталипопротеинемия, а именно, при типе IIa наблюдается увеличение в сыворотке крови липопротеинов низкой плотности, холестерина, при IIb типе – увеличение липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, холестерина и триглицеридов, при неизменном содержании липопротеинов высокой плотности. Отсутствуют нарушения липидного обмена у пациентов со стойкой ремиссией НСМИ [1].

Повышение вязкости крови при гиперлипидемии может приводить к стимуляции коагуляционного звена гемостаза.

Наиболее важное значение гиперлипидемии — потенциальная возможность индуцировать кардиоваскулярные заболевания. Отмечено более частое развитие инфаркта миокарда у взрослых больных нефротическим синдромом, чем в популяции. В целом, сведения об атерогенности нефротической гиперлипидемии крайне противоречивы и изучение её роли находится на уровне предположений и экспериментальных работ.

Гиперлипидемия при НС может рассматриваться как фактор прогрессирования гломерулярных заболеваний. Гиперлипидемия приводит к повреждению эндотелиальных клеток, отложению липидов в мезангии и стимулирует пролиферацию. Аккумуляция липидов в клубочковом мезангии играет важную роль при прогрессировании гломерулярного поражения и развитии почечной недостаточности [22].

Система фибринолиза

Активация эндотелиальной клетки. Ингибитор активатора плазминогена-1

Интерлейкин-1 и фактор некроза ткани за счет повышения секреции ингибитора активатора плазминогена-1 (ПАИ-1), ингибирует фибринолиз. Ингибитор активатора плазминогена-1 прекращает образование плазмина путем связывания активаторов плазминогена (тканевого и уреазного). Известны еще три ингибитора активатора плазминогена (ПАИ-2, ПАИ-3 (ингибитор протеина C) и протеаза-нексин-1), но их роль в почечной патологии еще мало изучена [12]. Активность ПАИ-1 при нефротическом синдроме значительно повышается по сравнению с группой здоровых

[23]. Повышенное содержание этого ингибитора сопровождается венозные тромбозы, отмечается при инфарктах миокарда, ряде других состояний, связанных с тромботическими проявлениями, что позволяет считать PAI-1 важной составляющей в регуляции баланса между коагуляцией и фибринолизом [11].

Снижение тканевого активатора плазминогена

Низкий уровень активности данного фактора у больных с нефротическим синдромом определяли польские ученые [23].

Повышение TAFI (тромбин активированный ингибитор фибринолиза)

Недавно открытый гликопротеин соединяет между собой две отличные по функции системы: коагуляционную и фибринолитическую. Он представлен в плазме как проэнзим, и может быть активирован тромбином до TAFI, а при потенцировании тромбомодулином превращается в термически нестабильный энзим, ингибирующий фибринолиз [24]. Путь активации TAFI (через тромбин-тромбомодулин и плазмин с последующим антифибринолитическим путем) аналогичен антикоагулянтному пути активации протеина С, который поставлен в противовес и играет профибринолитический эффект. Это может быть дополнительным фактором, способствующим тромбозу у больных с нефротическим синдромом [24].

В таблице приведены наиболее значимые естественные антикоагулянты и их основные функции.

Коагуляционный белок С

История вопроса. В 1960 году E.F. Mammen и соавт. определили, что антикоагулянтная активность проявляется при лечении концентратом витамин-К зависимых плазменных протеинов и тромбином. Они определили эту активность как «аутопротромбин II-A» [25]. В 1967 E. Marciniak и соавт. очистили аутопротромбин II-A и продемонстрировали, что он удлиняет время свертывания плазмы [26].

В 1976 году J. Stenflo характеризовал витамин К зависимые протеины иммунологически и выде-

лил их методом ион-изменяющейся хроматографии. Он получил четыре «вершины» в своем столбце, которые определил как протеины А, В, С и D. Впоследствии он определил вершину А как фактор IX, В – как протромбин, D – как фактор X. Функция на «вершине» С оставалась загадкой до того, как Seegers и соавт. определили, что ранее открытый аутопротромбин II-A и протеин С иммунологически идентичны [27].

In vitro активация протеина С тромбином медленная, однако прямая инъекция тромбина в яремную вену кролика производит антикоагулянтную активность в течение минуты. Это наблюдение подтвердило, что *in vivo* в активацию протеина С могут вовлекаться другие факторы в добавление к тромбину. Антикоагулянтный эффект активированного протеина С проявляется в инактивации факторов V и VIII [29]. Эта инактивация требует присутствие фосфолипидов и ионов Са. Эффект очень быстрый, оба фактора снижают свою активность на 20% от нормальных величин в первые три минуты, и вся их активность исчезает в течение пяти минут. Факторы Va и Xa на фосфолипидной поверхности тромбоцитов формируют комплекс, который значительно увеличивает активацию протромбина. Протеин С ингибирует активность этого комплекса, так же протеин С ингибирует тромбоцит-связанный и свободный фактор Va [28].

Биохимия. Белок С играет важную роль в каскаде свертывания крови. Он выполняет функции антикоагулянта, поскольку гидролизует связанные с фосфолипидами ф. Va и ф. VIIIa [29]. У человека ген находится в хромосоме 2 (2 q 13-14).

Протеин С – витамин К -зависимый гликопротеин с молекулярным весом 62000 дальтон. Циркулирует в плазме (взрослого человека) примерно 4 мкг/мл. Период полужизни 6-8 часов [30].

Протеин С синтезируется в виде единой полипептидной цепи и путем протеолиза распадается на легкую цепь с молекулярным весом 21000 дальтон и тяжелую цепь с молекулярным весом 41000 дальтон, соединяемых вместе дисульфидной связью.

Наиболее значимые естественные антикоагулянты и их основные функции

Название	Молекулярная масса	Основные функции
Антитромбин III	58000 дальтон	α 2-глобулин. Синтезируется печенью. Прогрессивно действующий ингибитор тромбина (IIa), факторов IXa, Xa, XIa, XIIa. Плазменный кофактор гепарина.
Гепарин (эндогенный)	4000-9000 дальтон	Сульфатированный полисахарид. Образует комплекс с антитромбином III, превращая его в антикоагулянт немедленного действия.
Протеин С	62000 дальтон	Витамин К-зависимый белок. Образуется в печени и эндотелии. Активируется тромбином (в комплексе с тромбомодулином) и протеином S (свободной формой). Ингибирует факторы Va и VIIIa.
Протеин S	64000 дальтон (свободная), 640000 дальтон (связанная)	Витамин К-зависимый протеин. Функционирует как кофактор протеина С. Существует в 2-х формах. Свободная (функционально активная) и связанная (с высокомолекулярным белком C4в, функционально неактивна)

Однопочечная форма, составляющая около 20% этого белка, также представлена в плазме крови.

Белок С циркулирует в качестве предшественника сериновой протеиназы и активируется на поверхности эндотелиальных клеток тромбином, связанным с тромбомодулином.

Активация может происходить под действием Ха, змеиных ядов (яд щитомордника).

Активированный белок С (АРС, от англ. activated protein C) – высокоспецифический инактиватор ф. Va и ф. VIIIa на поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов. Только связанные с мембраной активные формы этих факторов чувствительны к действию АРС. Неферментным кофактором АРС является белок S [29]. Важность этого белка подтверждается тем фактом, что недостаточность его в крови человека сопровождается тромбоэмболическими заболеваниями.

В соответствии с высказанной гипотезой белок S и APC образуют стехиометрический комплекс (1:1) на поверхности заряженных фосфолипидных мембран. Белок S увеличивает сродство APC к мембране. Непосредственное взаимодействие этих белков осуществляется на поверхности эндотелиальных клеток и тромбоцитов, нативных и активированных различными агонистами.

Протеин С, расщепляя Va, еще повреждает и место связывания с Ха фактором, которое находится по соседству. Фактор Ха предохраняет фактор Va, а фактор IXa и фактор Виллибранда соответственно фактор VIII от протеолитической инактивации активированным протеином С [30].

На рисунке показана упрощенная схема взаимодействия системы коагуляции с антикоагулянтной системой протеина С по B. Dahlback [31].

Коагуляционный протеин S

История вопроса. В 1980 году Walker показал, что *in vitro* инактивация фактора Va протеи-

ном С изменяется при присутствии ко-фактора. Walker идентифицировал этот ко-фактор и нашел, что он схож с витамин К-зависимым протеином, схожим с уже открытым протеином S (назван в честь города Сиетла, в котором был открыт). Было показано, что протеин S находится в двух формах: свободной и связанной с C4b. Это привело к теории о роли протеина S в комплементарном каскаде и инактивации факторов свертывания крови [28].

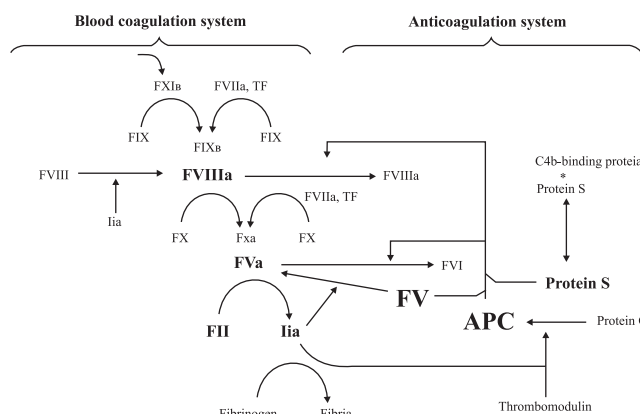
Биохимия. Протеин S – витамин К – зависимый одноцепочечный плазменный протеин, является кофактором активированного протеина С, вместе с которым регулирует процесс свертывания крови. Протеин S синтезируется в гепатоцитах, эндотелиальных клетках, мегакариоцитах, клетках Лейдинга, а также в клетках мозга. Протеин S функционирует как неэнзиматический кофактор активированного белка С (APC), участвующего в протеолитической деградации факторов Va и VIIIa.

Концентрация протеина S в плазме крови достигает 25 мг/л.

Протеин S в плазме крови существует в двух формах: 1) свободной – функционально активной и 2) инактивированной, связанной с бета цепями C4b-связывающего белка (C4b-ВР, молек. масса 570 кДа, регулятором классического пути активации комплемента) [32].

Антитромбин III

Биохимия. Антитромбин III – это альфа2-глобулин с молекулярной массой 58000 дальтон, присутствует в крови в концентрации 150 мкг/мл. Антитромбин нейтрализует активированные плазменные факторы свертывания, в частности, IIa (тромбин) Xa, IXa, XIa XIIa, связывая их в стехиометрический комплекс в соотношении 1:1. Нейтрализация наступает медленно. АТIII самостоятельно не в состоянии затормозить свертывание. Скорость нейтрализации тромбина АТIII возрастает примерно в 1000 раз под воздействием гепарина. Это приводит к местной задержке свертывания. Гепарин, связываясь с тромбином, приводит к возникновению ковалентной связи с АТIII, связь с лизиновой группой АТ изменяет конформацию этой антипротеазы, делая ее очень доступной для тромбина. Образованные комплексы антипротеазы/протеаза (АТIII/тромбин) удаляются из кровотока ретикулоэндотелиальной системой, что приводит к снижению концентрации антитромбина III в крови. В отсутствие антитромбина III гепарин неактивен и тогда торможение процесса свертывания крови становится невозможным. Физиологическое значение АТIII в регуляции процесса свертывания и в предотвращении чрезмер-



Упрощенная схема реакции системы коагуляции и антикоагулянтной системы протеина С, по Dahlback B. Clinical Investigation 1994; 94. Примечания: APC - активированный протеин.

ного свертывания связано с разнонаправленными прокоагуляционными свойствами тромбина. Эта протеаза, как известно, не только приводит к конверсии частиц фибриногена до полимеризующихся далее мономеров фибрина, но также индуцирует агрегацию тромбоцитов, повышает (10-30-кратно) активность фактора VIII, а также факторов IX, V и наконец, активирует при наличии ионов Ca, фактор XIII, стабилизируя фибрин [4,13].

Ген антитромбина картирован на длинном плече хромосомы 1 (1q23-25).

У человека синтез антитромбина III происходит в гепатоцитах. Гормон щитовидной железы и инсулин усиливают секрецию антитромбина III. ИЛ-6 и ИЛ-1 в снижают выработку антитромбина III, тем самым антитромбин III причисляют к отрицательно реагирующим белкам острой фазы.

Инактивация антитромбином III тромбина протекает медленно и только через 60-120 минут достигает максимума. Постепенное действие антитромбина III позволяет свободному тромбину сделать свое дело (образовать тромбин), а затем ингибироваться [4].

А. Накабанда, А.В. Папаян в 1984 выявили у детей с нефротическим синдромом снижение уровня антитромбина III в крови и корреляцию его с уровнем альбумина в сыворотке крови [13].

Т. Oikawa и соавт. в своих работах отметили значительную корреляцию Д-димера (продукции деградации фибрина) с альбумином сыворотки, протеином мочи, плазменным фибриногеном, АПТВ и активностью антитромбина III в плазме крови у больных нефротическим синдромом. Возможно ли утверждать, что существует корреляция между АПТВ и активностью антитромбина III в плазме крови и в последующем возможно ли ориентируясь на АПТВ делать прогноз об активности этого антикоагулянта? [33].

Гепарин

Следует напомнить, что гепарин наряду с антикоагулянтным действием обладает антикомплементарным, малым гипотензивным, антигиалуронидазным (уменьшает проницаемость стенки сосудов, улучшает трофику тканей), малым диуретическим (путем ингибирования альдостерона), дезагрегационным, липопросветляющим эффектом и восстанавливающим зарядно-селективную функцию гломерулярной базальной мембраны.

Введение гепарина в организм сопровождается некоторым понижением содержания холестерина и β -липопротеидов в сыворотке крови. Он оказывает «просветляющее» действие на липемическую плазму. Гиполипидемическое действие гепарина связано главным образом с повышением

активности липопротеиновой липазы, участвующей в выведении хиломикронов из крови.

Имеются данные о наличии у гепарина иммуносупрессивных свойств, что дает основание для возможного его использования при некоторых аутоиммунных заболеваниях (гломерулонефрит, гемолитическая анемия и др.), а также для предупреждения кризов отторжения при трансплантации почки у человека. Одним из механизмов иммуносупрессивного действия является, по-видимому, подавление кооперативного взаимодействия Т- и В-клеток.

При тяжелом нефротическом синдроме с гиповолемическим типом ОЦК, при гиперфибриногенемии более 6 г/л и альбуминемии менее 20-15 г/л, снижением антитромбина III менее 80% обоснована тактика противотромботической терапии гепарином у детей [1,2].

Обсуждаются новые подходы к антикоагулянтной терапии при липоидном нефрозе [34].

Гепарин открыт американским студентом-медиком J. Mc. Lean в 1916 году. В 1918 г. W. Howel и E. Holt выделили этот антикоагулянт из печени собаки (отсюда название – «гепарин»). Клиническое применение гепарина стало возможным после 1930 г, когда были получены его натриевые соли [35].

Этот препарат представляет собой смесь сложного полисахарида с молекулярным весом от 60 до 100 кД. Нефракционированный, или как его еще называют стандартный гепарин (СГ), получают из слизистой кишечника свиньи или из бычьей легочной ткани. Полисахариды деградируют до обломков с молекулярной массой от 3 до 30 кД. Нефракционированный гепарин обладает побочными эффектами, в частности он способен вызывать остеопороз, тромбоцитопению. При этом возможны два варианта тромбоцитопении. При первом варианте кратковременная, быстро купирующаяся после отмены гепарина тромбоцитопения связана с его способностью активировать агрегационную функцию тромбоцитов, потенцировать действие других стимуляторов агрегации и ослаблять антиагрегационный эффект простагличина. При втором иммунном варианте наряду с повышенной внутрисосудистой агрегацией и потреблением тромбоцитов в микротромбы выявляются специфические аутоантитела к определенным тромбоцитарным рецепторам [4, 35]. Исследователи Германии собрали все публикации за 2000 – 2003 годы о гепарин-индуцированной тромбоцитопении у детей (более 100 наблюдений, из них своих собственных 12 случаев). Они подтвердили редкость возникновения этого осложнения у детей и выделили две группы возможного риска возникновения гепарин-индуцированной тромбоцитопении – это новорож-

денные и дети до 4 лет, подвергшиеся кардиохирургическим операциям, и подростки, которые проходят лечение тромбозов гепарином [36].

С фармацевтической точки зрения гепарин представляет собой смесь полимеров, состоящих из остатков сахаридов, молекулярная масса которых колеблется в пределах 5000–30 000 дальтон. Молекулы такого полимера имеют определенные места связывания с антитромбином плазмы крови. При взаимодействии гепарина с антитромбином активность последнего резко возрастает. Это создает предпосылки для подавления каскада реакций свертывания крови, благодаря чему и реализуется антикоагулянтное действие гепарина. Необходимо отметить, что «нефракционированный» гепарин содержит полимеры с различной длиной цепи. Небольшие по размеру молекулы гепаринов усиливают антикоагулянтное действие за счет подавления активности фактора Ха, однако они не способны усиливать эффект антитромбина, направленный на угнетение фактора свертывания крови Па. В то же время гепарины с большей длиной цепи повышают активность антитромбина в отношении фактора Па. Гепарины, которые активируют антитромбин, составляют третью часть таковых, входящих в состав «нефракционированного» гепарина [37].

Низкомолекулярный гепарин (НГ), или фракционированный, имеет молекулярную массу от 3 до 10 кД. Считается, что НГ более «мягкий» по своему действию, чем стандартный гепарин. Это объясняется тем, что молекулы гепарина, содержащие менее 18 сахаридов, чей суммарный молекулярный вес составляет примерно 5 кД, неспособны связывать тромбин и АТ III одновременно, т.е. они не имеют активности против тромбина, значительно не изменяют значение АПТВ и времени свертывания крови. Низкомолекулярные фракции (менее 7000 Д) способны нейтрализовать только ф. Ха [11], тем самым не доводя процесс свертывания крови до образования тромбина, который по принципу положительной обратной связи усиливает все предыдущие реакции коагуляционного каскада.

С химической точки зрения НМГ являются гетерогенной смесью сульфатированных гликозаминогликанов. Лекарственные средства на основе НМГ имеют ряд преимуществ по сравнению с «нефракционированным» гепарином. Так, при их использовании можно с большей точностью предсказать дозозависимый антикоагулянтный эффект, они характеризуются повышенной биодоступностью при подкожном введении, более продолжительным периодом полураспада, низкой

частотой развития тромбоцитопении, кроме того, нет необходимости регулярно проводить определение времени свертывания крови или активированного частичного тромбопластинового времени. Все НМГ имеют схожий механизм действия, но различная молекулярная масса обуславливает разную их активность в отношении фактора свертывания Ха и тромбина, а также различное сродство к белкам плазмы крови.

Исследователи утверждают, что 90% антитромбиновой активности крови связано с АТ III, от его количественного содержания в крови зависит эффективность введения стандартного гепарина.

В свою очередь, низкомолекулярный гепарин (НГ) значительно дольше стандартного циркулирует в крови и оказывает свое действие. В отличие от стандартного гепарина пути введения НГ (подкожное, в/м или в/в) на его активность не влияют [38]. Отмечено, что при введении профилактических и умеренных доз НГ не влияют на АПТВ и протромбиновое время, это объясняется преимущественным действием НГ на активированный X фактор (он нейтрализует данный фактор в 4 раза активнее обыкновенного гепарина).

Суммируя вышеперечисленные характеристики гепаринов, можно отметить, что фракционированный гепарин обладает лучшей биодоступностью, редкими побочными явлениями, легкостью в контроле за терапией. Однако более выраженные эффекты нефракционированных гепаринов в отношении липидснижающей функции, восстановления анионного заряда базальной мембраны и противовоспалительного действия не дают возможности их полного исключения из группы препаратов, участвующих в лечении нефротического синдрома у детей.

Данные литературы свидетельствуют, что система гемостаза при нефротическом синдроме активирована, соотношения между гиперкоагуляцией и гипокоагуляцией постоянно варьируют в зависимости от активности звеньев гемостаза.

В каком «равновесии» находится коагуляционное звено при нефротическом синдроме, насколько быстро имеющиеся изменения приходят к норме и какими методами их нужно корректировать. Не так просто ответить на этот вопрос.

Данные литературы показывают нарушение всех звеньев системы гемостаза у пациентов с нефротическим синдромом. Необходима обоснованная коррекция выявленных нарушений и проведение в качестве профилактики противотромботической терапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, 1999; 78-115, 220-248

2. Loirat C, Hurtaud-Roux MF, Schlegel N, et al. Thromboembolic complication in the nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1992; 6 (5): 67
3. Citak A, Emre S, Sirin A. Hemostatic problems and thromboembolic complication in nephrotic children. *Pediatr Nephrol* 2000;14:138-142
4. Баркаган ЗС. *Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии*. «Ньюдиамед», М, 2000
5. Козловская НЛ, Медведева ТЮ, Мирошниченко НГ и др. Тромбоз почечных вен при мембранозной нефропатии. *Тер Арх* 2000; 6: 71-73
6. Lilova MI, Velkovski IG, Topalov IB. Thromboembolic complications in children with nephrotic syndrome in Bulgaria (1974-1996). *Pediatric Nephrology Publisher* 2000; 15: 74 – 78
7. Sagripanti A, Barsotti G. Hypercoagulability Intraglomerular coagulation, and thromboembolism in nephrotic syndrome. *Nephron* 1995; 70:271-281
8. Папаян КА. *Патогенетические механизмы развития артериальных и венозных тромбозов у детей и лиц молодого возраста*. Дисс. канд. мед. наук. СПб, 2000
9. Наточина НЮ. Тромбоцитарное звено гемостаза и коррекция его нарушений при гломерулонефритах у детей. Дисс. канд. мед. наук. СПб, 1999
10. Шиффман ФДж. *Патофизиология крови*. СПб, Невский диалект, 2001; 191-253
11. Петрищев НН, Папаян ЛП. *Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний*. СПб, 1999
12. Hertig A, Rondeau E. Role of the coagulation/fibrinolysis system in fibrin-associated glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:844-853
13. Накабанда АР. *Клиническое значение антитромбинов у детей с гломерулонефритом*. Дисс. канд. мед. наук. Л, 1984
14. Anand NK, Chand G, Talib Vh. Hemostatic profile in nephrotic syndrome. *Indian Pediatr* 1996; 33(12):1005-1012
15. Vigano-D'Angelo S, D'Angelo A, Kaufman Ch. Protein S deficiency occurs in nephrotic syndrome. *Ann Inter Med* 1987;107: 42-47
16. Mannuccio Mannucci P, Valsecchi C, Bottasso B, D'Angelo A. High plasma levels of protein C activity and antigen in the nephrotic syndrome. *Thromb Haemost* 1986;55(1): 31-33
17. Taylor FB Jr, Peer JT, Lockhart MS. Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo. *Blood* 2001; 97 (6): 1685-1688
18. Castellino FJ, Liang Z, Volkir SP, Haalboom E et al. Mice with a severe deficiency of the endothelial protein C receptor gene develop, survive, and reproduce normally, and do not present with enhanced arterial thrombosis after challenge. *Thromb Haemost* 2002;88(3):462-472
19. al-Mugeiren MM, Gader AM, al-Rasheed SA, Bahakim HM et al. Coagulopathy of childhood nephrotic syndrome—a reappraisal of the role of natural anticoagulants and fibrinolysis. *Haemostasis* 1996;26(6):304-310
20. Wygledowska G, Grygalewicz J, Matuszewska E. Natural coagulation inhibitors; antithrombin III, protein C, protein S in children with hypercoagulation due to nephrotic syndrome. *Med Wieku Rozwoj* 2001; 5(4):377-388
21. Шитикова АС. *Тромбоцитарный гемостаз*. СПб, 2000
22. Смирнов АВ. *Клиническое и прогностическое значение дислипотеидемий у больных гломерулонефритом*. Дисс. докт. мед. наук. СПб, 1997
23. Malyszko J, Malyszko JS, Pawlak D. Comprehensive study on platelet function, hemostasis, fibrinolysis, peripheral serotonergic system and serum lipids in nephrotic syndrome. *Pol J Pharmacol* 1996; 48(2): 191-195
24. Malyszko J, Malyszko JS, Mysliwiec M. Markers of endothelial cell injury and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in nephrotic syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13(7):615-621
25. Mammen EF, Thomas WR, Seegers WH. Activation of purified prothrombin to autoprothrombin II (platelet cofactor II or autoprothrombin II-A). *Thromb Diath Haemorrh* 1960; 5: 218-249
26. Marciniak E, Murano G, Seegers WH. Inhibitor of blood clotting derived from prothrombin. *Thromb Diath Haemorrh* 1967; 18: 161-166
27. Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein: purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 1976; 251: 355-363
28. Clouse Lawrence H, Comp P. The regulation of hemostasis: the protein C system. *N Engl J Med* 1986; 314 (20):1298-1303
29. Shen Lei. Anticoagulant protein C-structural and functional studies. *J Biol Chem* 1998; 273: 31086-31091
30. Зубаиров ДМ. *Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования*. ФЭН, Казань, 2000
31. Dahlback BJ. Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. *Clin Invest* 1994; 94: 923-927
32. Robbert van de Poel HL, Meijers JCM, Dahlback B. C4b-binding protein (C4BP) b-chain short consensus repeat-2 specifically contributes to the interaction of C4BP with protein S. *Blood Cells Molec Dis* 1999; 25 (17): 279-286
33. Oikawa T, Muramatsu Y, Akashi S, Usui N. A coagulation of fibrinolytic study in children with nephrotic syndrome: evaluation of hypercoagulability by measuring with plasmin-alpha 2 plasmin inhibitor complex and FDP D-dimer. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997;39(2):144-149
34. Чупрова АВ, Лоскутова СА. Новые подходы к антикоагулянтной терапии при липоидном нефрозе у детей. *Рос пед журнал* 2002; (1):50-52
35. Макаров ВА, Кондратьева ТБ. Применение гепаринов в клинической практике. *РМЖ*, 1998; 6 (3): 14-19
36. Warkentin TE. An Overview of the Heparin-Induced Thrombocytopenia Syndrom. *Semin Thromb Hemost* 2004; 30(3):273-283
37. Oscar M, Aguilar MD, Neal S, Kleiman MD. Low-molecular-weight heparins. *J Invas Cardiol* 2001; 13 [Suppl A]:3A-7A
38. Сидоренко БА, Преображенский ДВ. *Клиническое применение антитромботических препаратов*. М, 1997

Поступила в редакцию 09.08.2004 г.

© Е.А.Орлова, С.В.Лашутин, 2004
УДК 616.419-003.978-02-08:577.175.71

Е.А.Орлова, С.В. Лашутин

ПОЛНАЯ АПЛАЗИЯ КРАСНОГО КОСТНОГО МОЗГА В РЕЗУЛЬТАТЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

E.A.Orlova, S.V.Lashutin

TOTAL APLASIA OF THE RED BONE MARROW AS A RESULT OF TREATMENT WITH ERYTHROPOIETIN

Кафедра терапии и профзаболеваний им. Е.М. Тареева Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Россия

Ключевые слова: рекомбинантный человеческий эритропоэтин, полная аплазия красного костного мозга.
Key words: recombinant human erythropoietin, pure red cell aplasia.

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (рчЭПО) сразу же после регистрации в конце 80-х годов стал препаратом выбора при лечении анемии у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Побочные эффекты, выявленные в начале применения препарата, могли быть следствием слишком быстрого повышения гемоглобина (артериальная гипертензия, тромбозы, гиперкалиемия) в сочетании с прямым действием на негемопоэтические ткани (в том числе – стенки сосудов). В последнее время серьезной проблемой стала полная аплазия красного костного мозга (ПАККМ), проявляющаяся тяжелой нормоцитарной, нормохромной анемией, резким снижением количества ретикулоцитов ($< 10000/\text{мм}^3$), при нормальном количестве гранулоцитов и тромбоцитов и почти полном отсутствии эритроидных предшественников в пунктате костного мозга (менее 5% эритробластов, данные за блок созревания).

Из-за почти полного прекращения эритропоэза, концентрация гемоглобина снижается очень быстро, со скоростью, соответствующей продолжительности жизни эритроцитов (почти 0,1 г/дл/сут, чуть меньше 1 г/дл/нед). Больные требуют еженедельных гемотрансфузий для поддержания уровня гемоглобина 70-80 г/дл [1].

Если с 1988-го, когда рчЭПО появился на рынке, по 1997-й было зарегистрировано только 3 случая ПАККМ, то в последние три года их количество превысило 100 (таблица). Следует отметить, что ПАККМ была в большинстве своем связана с единственным препаратом – эпрексом.

Этиология

ПАККМ – это тяжелая, арегенеративная форма анемии, сопровождающаяся аплазией кроветворного кроветворного ростка костного мозга. Болезнь

вызывается эпозитин-индуцированными антителами, которые нейтрализуют не только экзогенный рчЭПО, но и перекрестно реагируют с эндогенным эритропоэтином. В результате перестают определяться сывороточные уровни эритропоэтина, а эритропоэз становится неэффективным.

Антиэритропоэтиновые антитела после терапии эпозитином альфа являются поликлональными и способны нейтрализовать очень высокие концентрации нативного ЭПО. Эти антитела относятся к классу IgG, подклассов G1 или G4, и реагируют с белковой частью ЭПО [3]. Это было продемонстрировано при удалении углеводных остатков пищеварительными ферментами, что не повлияло на аффинитет антител к эритропоэтину. Таким образом, вряд ли гликозилирование влияет на иммуногенность.

Эпидемиология

Общепопуляционная ПАККМ обычно возникает спонтанно (в 50% случаев) или связана с тимомами (в 5% случаев), лимфо-пролиферативными (миелодисплазия, В- и Т-клеточный хронический лимфолейкоз и хронический миелолейкоз) или иммунными (аутоиммунная гемолитическая анемия, системная красная волчанка, ревматоидный артрит) заболеваниями. Иногда она развивается при приеме определенных лекарств (антиконвульсанты, антибиотики и антигиперлипидные средства) или вследствие вирусной инфекции (например, парвовируса В19 или вируса гепатита В).

У взрослых пациентов ПАККМ – это чаще всего аутоиммунное заболевание, связанное с выработкой IgG и появлением цитотоксических Т-лимфоцитов против клеток предшественниц эритропоэза или самих эритропоэтических клеток. В редких случаях она связана с появлением антител к эндогенному эритропоэтину у людей, никогда не получавших рчЭПО.

Случаи ПАККМ, ассоциированной с антителами к рчЭПО у больных с хронической почечной недостаточностью, по данным отдела фармакологических исследований и развития компании «Johnson & Johnson»

Вид препарата и случаи ПАККМ	Год неизвештен	До 1998	1998	1999	2000	2001	2002	2003 сент.	Всего
Эпрекс только	2	3	5	8	22	64	67	6	177
Другие эритропоэтины	1	0	1	0	3	5	5	3	18
Расследуемые случаи	5	2	0	5	11	16	18	6	63
Общее количество заподозренных случаев	8	5	6	13	36	85	90	15	258

Примечание. Подразумевается отсутствие или снижение эффекта рчЭПО-терапии – необъяснимое падение уровня гемоглобина или необходимость в увеличении дозы [2,4, В. Maroni, Amgen, personal communication, January 2003; E. Frohlich, F. Hoffmann-La Roche, personal communication, March 2003].

Все опубликованные случаи ПАККМ, связанные с рчЭПО, имеют отношение исключительно к больным с хроническими заболеваниями почек (ХЗП), несмотря на широкое применение этого препарата в онкологии. Онкологические больные, вероятно, менее склонны к развитию этого осложнения из-за снижения иммунного статуса, других видов терапии и менее продолжительных курсов эпотерапии [1,5].

Первые три случая иммуно-индуцированной ПАККМ в результате использования рчЭПО были выявлены между 1992–1997 гг., а с 1998 г. отмечено увеличение распространенности ПАККМ, индуцированной антителами к рчЭПО [2,4].

Интересно, что частота этого осложнения на 10 000 больных в год была намного выше для эпекса (3,32) (данные на первую половину 2002 г.), чем для эпоэтина-бета (0,12), эпогена (0,02) и дарбэпоэтина-альфа (0,5). В связи с этим компания «Johnson & Johnson» выпустила пресс-релиз, где указано, что в 94,2% случаев ПАККМ после применения эпекса препарат вводился подкожно. В декабре 2002 г. в странах Европейского Союза в аннотацию к эпексу были внесены изменения: больные с хронической почечной недостаточностью должны получать препарат только внутривенно [http://www.jnj.com/news/jnj_news/20021202_143150.htm]. Предпринятые меры привели к снижению заболеваемости до 0,89 случаев на 10 000 больных/год приема к первой половине 2003 г. Инструкции по применению других эритропоэтинов не менялись из-за отсутствия четких данных о том, что их использование связано с риском эпоэтининдуцированной ПАККМ. Это, однако, не исключает, что увеличение случаев ПАККМ в результате подкожного введения других поэтинов может наблюдаться в будущем [1,5].

Средний возраст больных составил 61 год, с некоторым преобладанием мужчин. Не выявлено какой-либо корреляции с причиной почечной недо-

статочности, лечением хронического заболевания почек (ХЗП), возрастом или полом, несмотря на диспропорционально более высокую распространенность этого осложнения у мужчин старше 70 лет, которые преобладают в популяции больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). Средняя продолжительность лечения эритропоэтином до постановки диагноза ПАККМ была 7 месяцев, в диапазоне от 1 месяца до 5 лет [6].

Структура эритропоэтина

В настоящее время на рынке доступны три различных типа рчЭПО: эпоэтин-альфа, эпоэтин-бета и эпоэтин-омега. Все три молекулы имеют последовательность аминокислот человеческого эпоэтина, но отличаются по количеству полисахаридных цепей, содержанию углеводов. Эпоэтин-альфа имеет немного более низкую сиализацию, чем эпоэтин-бета; это объясняет небольшие различия, наблюдаемые в фармакокинетике и фармакодинамике этих двух молекул, но это вряд ли может служить причиной их различной иммуногенности.

Эпоэтин-омега содержит меньшие количества О-связанного сахара, является менее кислым, и отличается от двух других эпоэтинов по гидрофильности. В настоящее время нет сообщений о случаях ПАККМ у больных, леченных эпоэтином-омега, но и популяция больных, леченных этим препаратом, значительно меньше.

Дарбэпоэтин-альфа появился на рынке недавно. Он содержит пять N-связанных углеводных цепей (на две больше, чем рчЭПО), имеет более высокие молекулярный вес, содержание сиаловых кислот и отрицательный заряд по сравнению с другими эритропоэтинами. Поскольку последовательность аминокислот и содержание углеводов у дарбэпоэтина-альфа отличаются от человеческого ЭПО, теоретически возможно, что эта новая молекула может обладать иммуногенностью. Но до настоящего времени развития ПАККМ при применении этого препарата не наблюдалось [5].

Путь введения и другие причины иммуногенности

Рост распространенности ПАККМ совпал с переходом с внутривенного на подкожный путь введения рчЭПО, особенно за пределами Соединенных Штатов. Нельзя исключить, что подкожный путь введения больше влияет на иммуногенность, чем внутривенный, потому что кожа имеет высокоразвитую иммунную систему. Возможно, что длительная экспозиция иммунокомпетентных клеток кожи с эпоэтином после подкожного назначения может увеличивать иммуногенность. Кроме того, подкожный способ связан с самолечением и увеличивает риск несоответствующей эксплуатации или хранения препарата. Значение условий хранения до конца не выяснено, но важно, чтобы препарат хранился при температуре между 2° и 8° С.

При проведении межнациональных исследований показано, что большинство больных с ПАККМ получало препарат подкожно (94,2%). Однако имеются страны (например Италия), где ПАККМ практически не выявлялась, несмотря на то, что большинство больных получало препарат подкожно [5].

На иммуногенность препаратов рчЭПО могут влиять факторы, не связанные с различиями между эндогенной и рекомбинантной молекулой. Например, увеличивать иммуногенность могут процесс изготовления и ингредиенты, повышающие возможность оксидации и агрегации, такие, как сухая заморозка. Компания «Johnson & Johnson» пришла к заключению, что удаление человеческого альбумина из состава эпекса в 1998 г., увеличение частоты подкожного введения (особенно самовведения) и несоблюдения условий хранения играют ведущую роль в развитии ПАККМ при применении эпекса. Не исключается также роль замены человеческого альбумина на полисорбит 80 (0,03% концентрация) и глицин для стабилизации состава эпекса. В эпоэтине-бета (неорекормон) полисорбит-80 используется в качестве стабилизатора с момента регистрации препарата. В дарберопоэтин-альфа (аранесп) также в качестве стабилизатора (в меньших концентрациях – 0,005%) используется полисорбит-80, но при этом случаи ПАККМ не наблюдаются. В качестве возможных причин повышения иммуногенности обсуждается также использование силиконового масла в качестве смазки для обработки шприцов с 1994 г. В центре самых последних исследований – органические составляющие, выщелачиваемые растворителем полисорбитом-80 из резиновых поршней шприцев для эпекса. Компания сообщает, что они

уже заменили резиновые поршни на поршни, покрытые тефлоном [6].

Диагностика

Индукцированная антителами к рчЭПО ПАККМ – это серьезное, но, к счастью, редкое осложнение, связанное с лечением эпоэтинами. Проблема интенсивно изучается властями, производителями эритропоэтинов, независимыми учеными, обществами нефрологов, но до сих пор остается нерешенной.

Несмотря на редкость ПАККМ, вторичной к лечению рчЭПО, врачам следует помнить об этом грозном осложнении и рассматривать его в дифференциальном диагнозе у больных с быстро нарастающей анемией и/или резистентностью к лечению. Первым шагом должно быть полное обследование для уточнения характера анемии (включая оценку числа ретикулоцитов), исключение других известных причин анемии (дефицит железа, кровопотеря, инфекция, воспаление). Следующий шаг – исследование костного мозга [1,5,6].

При выявлении ПАККМ следует немедленно отменить эритропоэтин, определить анти-эритропоэтиновые антитела. Определение антител – ключевой момент в диагностике ПАККМ. В настоящее время нет стандартного скринингового метода для определения антител к эпоэтинам. Доступные исследования используют или реакции связывания, или биологические пробы. Биологические пробы остаются единственным методом, который может выявить нейтрализующую способность антител. Другие пробы включают радиоиммунную преципитацию (РИП), используемую N. Casadevall и соавт., и ELISA. Хотя прямых сравнений методов не опубликовано, РИП кажется более надежным, в то время как ELISA может иметь более низкую чувствительность и специфичность. Хотя «Amgen», «Ortho Biotech» и «Roche» предложили свои тест-системы на антитела к эпоэтинам, предпочтительны исследования тест-системами независимых лабораторий. Скрининговые тесты на антитела к эритропоэтину рекомендуются только при проведении научных исследований. В обычной клинической практике у больных, резистентных к терапии рчЭПО, при отсутствии в аспирате костного мозга признаков ПАККМ нет необходимости определять антитела к эритропоэтину [1,5,6].

Лечение

В связи с тем, что антитела к чрЭПО являются нейтрализующими и будут перекрестно реагировать как со всеми, доступными в настоящее время экзогенными эритропоэтинами, так и с эндогенным эритропоэтином, любая эритропоэтическая

кая терапия должна быть прекращена немедленно при подозрении на ПАККМ.

Опыт по лечению ПАККМ остается минимальным. Почти половина пациентов, отвечают на иммунодепрессанты. Описано применение как только кортикостероидов, так и в сочетании с циклоспорином или циклофосфаном, иммуноглобулином или плазмаферезом. Хорошие результаты наблюдались при применении стероидов в сочетании с циклофосфаном, а также при лечении циклоспорином. Лучшие результаты наблюдались у больных после трансплантации почки, вероятно, потому, что назначаемая после трансплантации иммуносупрессивная терапия может быть эффективной при ПАККМ [5,6].

После отмены рчЭПО титр антител снижался медленно у всех больных. Предполагается, что иммунодепрессанты ускоряли снижение титра антител и, возможно, позволили восстановить эритропоэз до уровня, предшествующего терапии эритропоэтинами. Тем не менее, предварительные данные показывают, что почти 40% больных остаются зависимыми от гемотрансфузий даже после 2 лет иммуносупрессивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия рчЭПО – широко распространенный вид лечения почечной анемии. Этот продукт молекулярной генетической технологии используется более 15 лет и имеет превосходный терапевтический индекс (селективное и мощное влияние на эритропоэз, сопровождающееся таки-

ми побочными эффектами, как усугубление артериальной гипертензии или тромбические осложнения). У больных в додиализной стадии ХЗП рчЭПО также снижает заболеваемость и смертность, и также оказывает положительное влияние на сердечную функцию. Кроме того, коррекция анемии существенно улучшает самочувствие и качество жизни больных. Заметное повышение распространенности ПАККМ, наблюдаемое в последние годы, заслуживает особенного внимания; однако мы должны сопоставлять ее серьезность и чрезвычайную редкость с высоким числом больных с ХЗП, умирающих ежегодно от сердечно-сосудистых осложнений, которые могли бы быть частично уменьшены лечением анемии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Eckardt K-U, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 2003 18: 865-869
2. Casadevall N, Nataf J, Viron B et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-475
3. Casadevall N, Dupuy E, Molho-Sabatier P et al. Autoantibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 1996; 334: 630-633
4. Casadevall N. Antibodies against rHuEpo: native and recombinant. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 5]: 42-47
5. Locatelli F, Del Vecchio L. Pure red cell aplasia secondary to treatment with erythropoietin. *Artificial Organs* 2003; 27(9):755-758
6. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Erythropoiesis-stimulating agents and antibody-mediated pure red-cell aplasia: where are we now and where do we go from here? *Nephrol Dial Transplant* 2004 19: 288-293

Поступила в редакцию 02.06.2004 г.

© И.А.Васильева, Е.Р.Исаева, А.Ш.Румянцев, Е.В.Ткалина, О.Ю.Щелкова, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38

И.А. Васильева, Е.Р. Исаева, А.Ш. Румянцев, Е.В. Ткалина, О.Ю. Щелкова
**КОПИНГ-СТРАТЕГИИ БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ
ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ**

I.A. Vasilieva, E.R. Isaeva, A.Sh. Rumyantsev, E.V. Tkalina, O.Yu. Shchelkova
COPING STRATEGIES OF CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра психиатрии и кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, кафедра медицинской психологии и психофизиологии факультета психологии Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить копинг-стратегии, характерные для больных на гемодиализе (ГД), их специфики по сравнению со стратегиями, применяемыми здоровыми людьми и переменных, связанных с копинг-предпочтениями этих пациентов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 85 больных, получающих лечение хроническим ГД. Копинг-стратегии оценивались с помощью опросника «Способы копинга» («The Ways of Coping Questionnaire»). У всех больных были определены показатели качества жизни, уровни депрессии и тревоги, тип отношения к болезни, клинические показатели с целью установить переменные, связанные с копинг-предпочтениями этих пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У больных, находящихся на лечении ГД, преобладают копинг-стратегии «самоконтроль» и «планирование решения проблем», редко встречается пассивный и неконструктивный способ преодоления трудностей «бегство-избегание». В отличие от здоровых ГД пациенты существенно реже применяют в качестве способов совладания со сложными ситуациями «конфронтацию», «бегство» и «положительную переоценку ситуации» и чаще - «самоконтроль» и «дистанцирование». Полученные данные свидетельствуют о достаточно успешной психической адаптации больных к хронической болезни почек и лечению ГД. Установлены связи показателей копинг-стратегий с параметрами качества жизни, типами отношения к болезни, полом, возрастом пациентов, длительностью заболевания почек и лечения ГД, динамикой перехода на ГД. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Преобладающими стратегиями преодоления трудностей у ГД больных являются «самоконтроль» и «планирование решения проблем», редко встречается пассивный и неконструктивный способ стресс-преодолевающего поведения - «бегство-избегание», что свидетельствует о хороших адаптивных возможностях этих пациентов.

Ключевые слова: копинг-стратегии, гемодиализ, качество жизни, тип отношения к болезни.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study coping strategies characteristic of hemodialysis (HD) patients, their specific features as compared to the strategies used by healthy subjects and the variables associated with coping preferences of these patients. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 85 patients treated by chronic HD. Coping strategies were estimated with the help of the questionnaire «The ways of Coping Questionnaire». In all the patients the indices of quality of life, levels of depression and anxiety, type of attitude to illness, clinical indices were determined in order to establish the variables associated with coping preferences of the patients. **RESULTS.** In HD patients there are such prevailing coping strategies as «self-control» and «planning of solving problems». They rarely have such a passive and non-constructive method of overcoming problems as «escape-avoidance». Unlike the healthy, HD patients very rarely use «confrontation», «escape», «positive overestimation of the situation» as a means of coping difficult situations and more often - «self control» and «distance». The data obtained show sufficiently successful mental adaptation of patients to chronic disease and HD treatment. The indices of coping strategies were found to be associated with the parameters of quality of life, types of attitude to illness, gender, age, duration of kidney disease and HD treatment, dynamics of change to HD. **CONCLUSION.** The prevailing strategies of coping problems in HD patients are «self-control», «planning of solving problems», they rarely have a passive and non-constructive means of stress-overcoming behavior - «escape-avoidance» that suggests good adaptation potentialities of such patients.

Key words: coping strategies, hemodialysis, quality of life, type of attitude to illness.

ВВЕДЕНИЕ

Пожизненное пребывание на лечении гемодиализом (ГД) и частые госпитализации дезорганизуют мир пациента, вносят существенные изменения в его физическое состояние, резко изменяют уклад жизни, социальный, профессиональный и семейный статус. В связи с этим чрезвычайно важно знать присущие пациенту копинг-механизмы, или способы совладания с хронической стрессовой ситуацией, каковой является для него перманентный ГД.

Впервые понятие «coping» было использовано L.Murphy в 1962 году в исследованиях способов преодоления детьми требований, выдвигаемых кризисами развития. Термин «coping» происходит от английского «cope» (совладать) и включает в себя широкий спектр личностных реакций, направленных на преодоление стресса. Наиболее полной из ныне существующих считается копинг-модель R.S.Lazarus (1984), являющаяся составной частью когнитивной теории стресса и копинга [1]. Автор

рассматривает копинг как психический аналог неспецифического адаптационного синдрома Г.Селье. Копинг-механизмы опосредуют связь между стрессогенным событием и стрессорной реакцией и, в конечном счете, определяют степень адаптации индивидуума к ситуации.

Исследования копинг-стратегий, используемых больными в процессе адаптации к лечению ГД, малочисленны. R. Lindqvist и соавт. отмечают, что у больных на ГД и на перитонеальном диализе преобладает оптимистичный стиль копинга, и этот стиль считается исследователями наиболее эффективной поведенческой реакцией в ситуации столь травматичного с психологической точки зрения лечения [2]. Однако на ГД чаще, чем на перитонеальном диализе, встречаются реакции по типу «бегства» от проблемы. Среди неэффективных способов совладания с болезнью, имеющих место у ГД пациентов, эти авторы называют «избегание», паллиативный и эмотивный копинг. F. Cristovao указывает, что ГД пациенты чаще используют проблемно-ориентированные копинг-механизмы (попытка изменить ситуацию, аналитический подход к решению проблемы), чем эмоционально-ориентированные (попытка управлять эмоциональными реакциями в стрессовой ситуации) [3]. С. W. Blake и N. F. Courts, напротив, показали, что у ГД больных преобладают эмоционально-ориентированные копинг-стратегии и частота их использования выше при длительности ГД менее 8 лет, возрасте больного от 50 до 60 лет и низком уровне образования [4]. P. Lok считает, что копинг-механизмы, направленные на разрешение проблемы, более эффективны по сравнению с аффективными способами взаимодействия в стрессовой ситуации, а длительность лечения ГД не влияет на копинг-поведение [5]. Таким образом, мнения исследователей в отношении копинг-стратегий, преобладающих у больных при лечении ГД, расходятся. Нет единодушия в отношении факторов, влияющих на копинг-предпочтения пациентов. Хотя в большинстве работ изучение копинг-поведения и качества жизни больных проводится параллельно, остается неясным вопрос, имеется ли связь между этими двумя психологическими феноменами.

Целью настоящей работы явилось выявление копинг-стратегий, преобладающих у больных на ГД, их специфики по сравнению со стратегиями, применяемыми здоровыми людьми, и переменных, связанных с копинг-предпочтениями этих пациентов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 85 пациентов, находившихся на лечении ГД. Средний возраст больных составил

49,1±11,9 лет (от 19 до 72 лет), длительность ГД терапии – 63,2±56,0 месяцев (от 1 до 216 месяцев).

Копинг-стратегии оценивались с помощью опросника «Способы копинга» («The Ways of Coping Questionnaire»), разработанного S. Folkman, R. Lazarus [6]. Методика создана при помощи факторного анализа и позволяет охарактеризовать частоту применения восьми копинг-стратегий. Опросник включает следующие шкалы:

1. Конфронтативный копинг (агрессивные усилия по изменению ситуации, готовность к риску).
2. Дистанцирование (желание отстраниться от ситуации или уменьшить ее значимость).
3. Самоконтроль (усилия по регулированию своих чувств и действий).
4. Поиск социальной поддержки.
5. Принятие ответственности (признание своей роли в возникновении проблемы и принятие на себя ответственности за ее разрешение).
6. Бегство-избегание (пассивные и неадекватные способы реагирования на ситуацию, например, «пытался улучшить самочувствие едой, выпивкой, курением или лекарствами», «спал больше обычного», «избегал общения с людьми», «надеялся на чудо», «фантазировал, как все могло бы обернуться»).
7. Планирование решения проблемы.
8. Положительная переоценка (усилия по приданию ситуации положительного смысла: ситуация способствует личностному совершенствованию). Включает и религиозное измерение.

В нашей работе методика «Способы копинга» впервые применена на российском контингенте ГД больных. Нормативные данные получены на 924 здоровых людях в возрасте от 15 до 68 лет, проживающих в России.

Для оценки психического состояния больных использовались шкала самооценки депрессии Зунга [7] и шкала личностной и реактивной тревожности Спилбергера [8], для оценки субъективной удовлетворенности жизнью – опросник SF-36 Health Status Survey [9].

Тип отношения к болезни диагностировался с помощью методики «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ), предназначенной для исследования системы отношений больных с хроническими соматическими заболеваниями [10]. Метод позволяет охарактеризовать сложившуюся под влиянием болезни модель отношения к заболеванию и лечению, медперсоналу, родным, окружающим людям, работе (учебе), одиночеству, прошлому и будущему, а также к своим витальным функциям (самочувствие, настроение, сон, аппетит).

Клинические и анамнестические данные включали пол, возраст, длительность хронического за-

болевания почек и продолжительность лечения ГД, междиализную прибавку веса, наличие остеопороза, факт планового или экстренного начала ГД, наличие трансплантации почки в анамнезе.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборок представлены в виде средних величин и стандартных отклонений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения стратегий преодоления трудностей больными, находящимися на лечении ГД, представлены в табл. 1. Наиболее высокие оценки зарегистрированы по таким копинг-механизмам, как «самоконтроль» и «планирование решения проблемы». Попав в сложную ситуацию, эти пациенты стараются не показывать свои чувства и могут скрывать от окружающих, как плохо обстоят дела, не склонны к импульсивным действиям, планомерно ищут пути по разрешению ситуации. Самая низкая оценка отмечается по стратегии «бегство-избегание», что свидетельствует о том, что больные не слишком часто прибегают к пассивным и неконструктивным способам преодоления трудностей (уход от реальности в мир фантазий, надежда на чудо, на то, что ситуация сама собой разрешится, увлечение спиртным, курение и т. д.). Сходные тенденции наблюдаются и у здоровых: ведущие способы копинга – «планирование решения проблемы» и «самоконтроль», наиболее низкий балл – по «бегству-избеганию» (см. табл. 1). Сравнительный анализ стратегий преодолевающего поведения, применяемых ГД пациентами и здоровыми людьми, позволил выявить ряд отличий. Достоверные различия зарегистрированы по пяти из восьми шкал опросника. Больные на ГД реже, чем здоровые, применяют способы

конфронтативного копинга. То есть для этих пациентов не характерны упорство в достижении целей, напористость, склонность к соперничеству и агрессивным действиям. В большей степени этим пациентам свойственно «дистанцирование» (нежелание видеть негативные стороны ситуации и игнорирование). Более высокий, чем в норме, балл по «самоконтролю» у рассматриваемых больных указывает на нежелание открыто проявлять свои чувства, скрытность в сочетании с продуманным и не слишком поспешным принятием решений. Реже, чем среди здоровых лиц, встречается неэффективный способ совладания со сложными ситуациями – «бегство-избегание»: эти пациенты не склонны к пассивному «уходу» от трудностей. Сниженный показатель стратегии «положительная переоценка» указывает на недостаточную способность находить положительные моменты в сложной ситуа-

Таблица 1

Показатели копинг-стратегий больных на хроническом ГД в сравнении со здоровыми лицами ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели копинг-стратегий	Больные на гемодиализе, n=85	Здоровые, n=924	Достоверность различий, p
Конфронтативный копинг	42,0 ± 19,9	50,7 ± 20,9	p=0,0003
Дистанцирование	53,7 ± 18,0	49,4 ± 16,9	p=0,0262
Самоконтроль	69,7 ± 15,8	63,7 ± 15,6	p=0,0008
Поиск социальной поддержки	59,1 ± 20,3	62,9 ± 19,2	НД
Принятие ответственности	58,5 ± 22,4	62,9 ± 20,5	НД
Бегство-избегание	38,2 ± 14,8	45,2 ± 16,1	p=0,0001
Планирование решения проблемы	67,0 ± 16,2	67,8 ± 18,4	НД
Положительная переоценка	50,8 ± 18,8	56,1 ± 17,7	p=0,0082

Таблица 2

Показатели копинг-стратегий больных мужчин в сравнении со здоровыми мужчинами ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели копинг-стратегий	Больные, n=50	Здоровые, n=362	Достоверность различий, p
Конфронтативный копинг	43,2 ± 18,3	50,0 ± 15,2	p=0,0040
Дистанцирование	51,1 ± 17,3	49,1 ± 16,4	НД
Самоконтроль	67,6 ± 15,7	64,2 ± 15,9	НД
Поиск социальной поддержки	59,0 ± 18,6	58,9 ± 18,9	НД
Принятие ответственности	60,6 ± 20,1	61,4 ± 19,5	НД
Бегство-избегание	36,4 ± 15,8	43,4 ± 15,7	p=0,0036
Планирование решения проблемы	70,3 ± 20,6	69,9 ± 18,7	НД
Положительная переоценка	48,8 ± 18,2	54,1 ± 17,0	p=0,0411

Таблица 3

Показатели копинг-стратегий больных женщин в сравнении со здоровыми женщинами ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели копинг-стратегий	Больные, n=35	Здоровые, n=537	Достоверность различий, p
Конфронтативный копинг	40,3 ± 22,2	51,3 ± 24,0	p=0,0089
Дистанцирование	57,3 ± 18,7	49,6 ± 17,0	p=0,0100
Самоконтроль	72,6 ± 15,6	63,6 ± 14,9	p=0,0007
Поиск социальной поддержки	59,3 ± 22,8	65,4 ± 18,7	НД
Принятие ответственности	55,5 ± 25,3	64,3 ± 20,8	p=0,0171
Бегство-избегание	40,7 ± 12,9	46,5 ± 16,1	p=0,0376
Планирование решения проблемы	62,2 ± 21,5	66,8 ± 17,6	НД
Положительная переоценка	53,5 ± 19,7	57,5 ± 17,7	НД

ции, видеть в ней возможность для самосовершенствования.

Проведен анализ копинг-стратегий, используемых больными мужчинами и женщинами по сравнению со здоровыми лицами того же пола (табл. 2 и 3). Как у мужчин, так и у женщин, в группе больных достоверно реже, чем в норме, встречаются относительно неэффективные способы «конфронтативного копинга» и «бегства-избегания». Показатели «планирования решения проблемы» и «поиска социальной поддержки», считающихся наиболее конструктивными копинг-механизмами, в группах больных мужчин и женщин не отличаются от нормы. Больные мужчины реже применяют стратегию «положительной переоценки» (у женщин это различие отмечается в тенденции). Однако в группе больных женщин чаще, чем у здоровых, встречаются такие не вполне адекватные способы преодоления трудностей, как «самоконтроль» и «дистанцирование», снижен показатель «принятия ответственности». В целом полученные данные указывают на преобладание эффективных способов совладания со сложными ситуациями у больных мужчин. У больных женщин – картина мозаичная: наряду с конструктивными стратегиями достаточно часто применяются и недостаточно эффективные формы копинга.

Установлен целый ряд статистически значимых корреляций копинг-стратегий, применяемых ГД пациентами, с клиническими и психологическими переменными, а также с возрастом больных. Было проведено множественное регрессионное моделирование. Зависимыми переменными в регрессионном уравнении были оценки копинг-стратегий, независимыми – показатели, по которым были выявлены высокодостоверные корреляции с показателями копинг-стратегий. Выявлено значительное число связей показателей копинга с оценками качества жизни по опроснику SF-36. Так частота использования «конфронтативного копинга» положительно коррелирует устойчивостью к физическим нагрузкам PF ($r=0,24$, $p<0,05$) и отрицательно – с суммарным показателем психического здоровья MCS (Mental Component Score) ($r=-0,25$, $p<0,05$) и свободой от боли BP ($r=-0,21$, $p<0,05$). Регрессионное уравнение для «конфронтативного копинга» выглядит следующим образом ($R^2=0,21$ $F=6,33$ $p<0,0007$):

$$\text{CONF}=61,75 - 0,60 \times \text{MCS} + 0,29 \times \text{PF} - 0,17 \times \text{BP}$$

«Конфронтативный копинг» связан с высоким показателем физического здоровья, сниженным суммарным индексом психического здоровья и выраженным болевым синдромом (по шкале BP чем выше балл, тем больше свобода от боли).

Аналогичные корреляции отмечены и в отно-

шении копинга «принятие ответственности на себя»: положительная связь с PF ($r=0,25$, $p<0,005$) и отрицательная – с MCS ($r=-0,25$, $p<0,05$). Регрессионное уравнение для «принятия ответственности» ($R^2=0,13$ $F=5,46$ $p<0,006$):

$$\text{PRIN_OTV}=74,23 + 0,27 \times \text{PF} - 0,69 \times \text{MCS}$$

Что касается стратегии «положительной переоценки», то она также связана с ростом степени выраженности болевого синдрома BP ($r=-0,34$, $p<0,01$). «Положительная переоценка» коррелирует с длительностью хронической болезни почек DURAT KD ($r=0,31$, $p<0,01$). Имеется также положительная корреляция с сенситивным типом отношения к болезни: S ($r=0,27$, $p<0,05$). Сенситивный тип отношения означает чрезмерную ранимость, опасения, что окружающие станут считать неполноценным, боязнь стать обузой для близких. Регрессионное уравнение для «положительной переоценки» ($R^2=0,35$ $F=5,48$ $p<0,004$):

$$\text{POSITIVE}=44,50 + 0,53 \times \text{S} - 0,27 \times \text{BP} + 1,04 \times \text{DURAT_KD}$$

Сравнение групп больных с плановым и экстренным началом ГД показало, что при плановом начале ГД показатель стратегии «положительной переоценки» существенно выше ($p=0,005$).

Копинг-стратегия «самоконтроль» коррелирует с гармоничным и сенситивным типами отношения к болезни ($r=0,29$, $p<0,01$ и $r=0,25$, $p<0,05$ соответственно). Гармоничный тип предполагает адекватную оценку тяжести своего состояния, стремление активно содействовать успеху лечения. Значимость регрессионного уравнения для копинг-механизма «самоконтроль» не достигает уровня достоверности. При сравнении групп больных с плановым и экстренным началом ГД установлен существенно больший показатель стратегии «самоконтроль» в группе планового начала ГД ($p=0,03$).

Проведен сравнительный анализ двух групп больных, отличающихся выраженностью копинг-механизма «бегство-избегание», – с баллом по этой стратегии выше среднего показателя, зарегистрированного для здоровых лиц, и ниже нормативных данных. В группе больных с показателем по стратегии «бегство-избегание» ниже нормы отмечается существенно большая продолжительность лечения ГД ($p=0,007$) и более высокий балл по ипохондрическому типу отношения к болезни ($p=0,02$), чем у пациентов с баллом по этой копинг-стратегии выше нормы. Ипохондрический тип отношения к заболеванию характеризуется чрезмерным сосредоточением на болезненных ощущениях, преувеличением действительных и выискиванием несуществующих болезней, сочетанием желания лечиться и неверия в успех. Паци-

ентов с показателем по стратегии «бегство-избегание» ниже нормы отличают более низкие индексы качества жизни: физического функционирования PF ($p=0,04$) и энергичности V ($p=0,01$). Установлены отрицательные корреляции стратегии «бегство-избегание» с возрастом больных ($r=-0,27$, $p<0,05$), с гармоничным (G) и ипохондрическим (I) типами отношения к болезни ($r=-0,21$, $p<0,05$ и $r=-0,26$, $p<0,05$ соответственно) и положительные корреляции с личностной тревожностью (LT) ($r=0,28$, $p<0,05$) и неврастеническим (N) типом отношения к болезни ($r=0,27$, $p<0,05$). Для неврастенического типа характерно поведение по типу «раздражительной слабости», нетерпеливость; раздражение завершается раскаянием и угрызениями совести. Регрессионное уравнение для «бегства-избегания» ($R^2=0,27$ $F=3,44$ $p<0,0173$):

$$\text{ESCAPE}=32,70 + 0,28 \times \text{LT} - 0,83 \times \text{I} + 0,70 \times \text{N} - 0,16 \times \text{G}$$

Таким образом, преобладание копинг-стратегии «бегство-избегание» характерно для лиц молодого возраста, с меньшей длительностью ГД терапии, с хорошими показателями физического функционирования и жизненной активности, с повышенной личностной тревожностью и раздражительностью. Для этих пациентов не свойственны гармоничное, взвешенное отношение к заболеванию и ипохондрические тенденции.

Степень выраженности копинг-стиля «дистанцирование» отрицательно коррелирует с показателями качества жизни: суммарным индексом психического здоровья MCS ($r=-0,24$, $p<0,05$), влиянием эмоционального состояния на повседневную деятельность RE ($r=-0,24$, $p<0,05$), свободой от боли BP ($r=-0,25$, $p<0,05$). Имеется положительная связь этого способа совладания с трудностями с апатическим типом отношения к болезни ($r=0,24$, $p<0,05$) и отрицательная – с анозогнозией Z ($r=-0,36$, $p<0,01$). Апатический тип отношения к заболеванию характеризуется безразличием к своей судьбе, к результатам лечения, утратой интереса к жизни, вялостью и апатией. При анозогнозическом типе отмечаются эйфория, легкомысленное отношение к заболеванию и лечению, активное отбрасывание мыслей о болезни, о ее возможных последствиях, вплоть до отрицания очевидного; возможен отказ от обследования и лечения. Регрессионное уравнение для дистанцирования ($R^2=0,18$ $F=3,35$ $p<0,048$):

$$\text{DIST}=64,29 - 0,53 \times \text{Z} - 0,10 \times \text{RE}$$

Таким образом, «дистанцирование» сочетается с отсутствием анозогнозии, необоснованно повышенного настроения, большей выраженностью ограничений в повседневной деятельности из-за эмоционального состояния, сниженным показате-

лем психического здоровья, наличием болевого синдрома, апатией.

Результаты корреляционного и множественного регрессионного анализа подтверждают тот факт, что «планирование решения проблемы» является одним из наиболее эффективных способов преодоления трудностей. Установлены отрицательные корреляции с реактивной и личностной тревожностью (RT и LT) ($r=-0,33$, $p<0,01$ и $r=-0,31$, $p<0,01$ соответственно), уровнем депрессии (ZUNG) ($r=-0,26$, $p<0,05$), тревожным, анозогнозическим и меланхолическим типами отношения к болезни ($r=-0,28$, $p<0,05$, $r=-0,21$, $p<0,05$ и $r=-0,22$, $p<0,05$ соответственно). Для тревожного типа отношения характерны постоянное беспокойство и мнительность в отношении неблагоприятного течения болезни и ее возможных осложнений, для меланхолического – пессимистический взгляд на все, свехудрученность болезнью, неверие в успех лечения даже при благоприятных объективных данных. Выявлена положительная связь «планирования» с гармоничным типом отношения к болезни ($r=0,35$, $p<0,01$). Регрессионное уравнение для «планирования» ($R^2=0,45$ $F=7,70$ $p<0,0001$):

$$\text{PLANNING}=138,87 + 0,42 \times \text{G} - 1,250 \times \text{Z} - 1,03 \times \text{ZUNG} - 0,51 \times \text{LT}$$

Копинг-стратегия «поиск социальной поддержки» сочетается с низкими показателями физической составляющей качества жизни. По мере увеличения балла по этому копинг-стилю растут степень выраженности болевого синдрома BP ($r=-0,27$, $p<0,05$) и ограничений в повседневной деятельности из-за физического состояния RP ($r=-0,24$, $p<0,05$), снижается интегральный показатель физического здоровья PCS (Physical Component Score) ($r=-0,24$, $p<0,05$). Пересечение уравнение для «поиска социальной поддержки» ($R^2=0,10$ $F=4,14$ $p<0,020$):

$$\text{PSP}=70,51 - 0,15 \times \text{BP} - 0,09 \times \text{RP}$$

Сравнительный анализ групп больных с показателем по копинг-стратегии «поиск социальной поддержки» выше среднего для здоровых лиц и ниже нормативного среднего показал, что лиц со значением по этой стратегии выше нормы отличают более молодой возраст ($p=0,04$), большая длительность ГД ($p=0,05$) и меньшая выраженность анозогнозии ($p=0,01$).

Не обнаружено корреляций способов копинга с междиализной прибавкой веса, наличием остеопороза и трансплантации почки в анамнезе.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных, находящихся на лечении хроническим ГД, преобладают такие стратегии преодоления трудностей, как «планирование решения

проблемы» и «самоконтроль», редко встречается копинг-стиль «бегство-избегание». Аналогичные тенденции зарегистрированы и у здоровых лиц. В отличие от нормы ГД пациенты существенно реже применяют в качестве способов совладания со сложными ситуациями «конфронтацию», «бегство» и «положительную переоценку ситуации» и чаще – «самоконтроль» и «дистанцирование». Копинг-стратегия «планирование решения проблемы» считается одним из наиболее эффективных способов разрешения конфликтных и сложных ситуаций, а «бегство-избегание» – пассивной и непродуктивной стратегией. Применение конструктивных и редкое использование неконструктивных приемов совладания со стрессовыми ситуациями ГД больными лежит в основе их достаточно успешной адаптации к жизни в условиях хронической болезни почек и лечения ГД. Эти результаты подтверждают полученные нами ранее данные о хороших адаптивных возможностях ГД пациентов [11]. Что касается стратегий «положительной переоценки», «конфронтации», «самоконтроля» и «дистанцирования», их, на наш взгляд, следует относить к относительно конструктивным способам преодоления трудностей. «Полезность» их применения зависит от ситуации. В. А. Абабков и М. Перре также считают, что переоценка, придание обстоятельствам нового смысла является адекватным способом преодоления ситуаций, в которых невозможно уклониться от нерегулируемых стрессоров [12]. По R. Lazarus, польза отрицания (что тождественно дистанцированию) состоит в том, что человек старается не думать о событиях, на которые невозможно повлиять. Хроническая стрессовая ситуация лечения регулярным ГД как раз попадает в разряд такого рода стрессоров, уклониться от которых невозможно, поскольку диализ является способом поддержания жизни.

Полученные данные совпадают с результатами наших предыдущих исследований о лучших адаптивных возможностях больных мужчин, получающих лечение ГД, по сравнению с женщинами [13].

Установлено значительное количество взаимосвязей стратегий преодоления трудностей с показателями качества жизни, связанного со здоровьем. Копинг-стратегии помогают справляться с хронической стрессовой ситуацией, связанной с наличием тяжелого заболевания и травматичного с психологической точки зрения лечения, что отражается на субъективной удовлетворенности жизнью. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных с неконструктивными и относительно конструктивными стилями копинга («бегство-избегание», «конфронтативный копинг» и «принятие

ответственности») отмечалась относительно высокая удовлетворенность своими физическими возможностями. В этих случаях, однако, регистрируются сниженные показатели психического здоровья, повышенная личностная тревожность. Не вполне адекватный способ реагирования в виде «дистанцирования» также сочетается с пониженным показателем психического здоровья и большей выраженностью ограничений в повседневной деятельности из-за эмоционального состояния. «Поиск социальной поддержки» связан с плохими физическими возможностями. Показатели ряда копинг-стратегий обнаружили тенденцию к повышению по мере роста степени выраженности болевого синдрома, увеличения длительности хронической болезни почек. Это может свидетельствовать о том, что копинг-стратегии выполняют защитную роль, включаясь при неблагоприятном соматическом или психическом состоянии. С этой точки зрения стратегии «дистанцирования» (отвлечения), «поиска социальной поддержки», переоценки ценностей, конфронтации, которые, по полученным данным, связаны с ростом степени выраженности болевого синдрома, являются способами адаптации к ситуации хронической боли. Близость понятий копинга и механизмов психологической защиты подчеркивается многими авторами [12, 14].

Выявлены связи стратегий преодоления трудностей с типами отношения к болезни. Понятие внутренней картины болезни (и близкое к нему понятие типа отношения к болезни) было предложено для того, чтобы подчеркнуть расхождение между субъективными построениями больного в отношении своего заболевания и объективными клиническими данными. Тип отношения к болезни складывается из представлений пациента о своем заболевании, его ощущений и переживаний в связи с болезнью. Логично предположить, что субъективная оценка сложной ситуации предвращает выбор способа приспособительного поведения, выбор способа копинга. Это было подтверждено в процессе статистического анализа. Так «планирование решения проблемы» сочетается с гармоничным (реалистичным) отношением к заболеванию, отсутствием анозогнозии, тревоги, депрессии и меланхолического (пессимистического) отношения к болезни. «Самоконтроль» связан с гармоничным и сенситивным типами отношения к болезни, «положительная переоценка» – с сенситивным типом. Неэффективная стратегия «избегания» (ухода от ситуации) сопряжена с низким баллом по гармоничному типу, но также и с отсутствием преувеличения тяжести состояния в виде ипохондрического отношения к заболеванию.

Лица молодого возраста отличают более высокие баллы по стратегиям «бегство-избегание» и

«поиск социальной поддержки», что указывает на их большую уязвимость в ситуации неизлечимого хронического заболевания. В работах зарубежных авторов и наших предыдущих исследованиях было показано, что пациенты зрелого и пожилого возраста лучше адаптируются к ситуации лечения ГД, у них отмечаются более высокие показатели психологической составляющей качества жизни [11, 15].

Зарегистрированы отдельные связи показателей копинг-стратегий с клиническими и анамнестическими данными. Выше уже упоминалось о зависимости «положительной переоценки» от длительности заболевания почек. Более частое применение стратегий «положительной переоценки» и «самоконтроля» отмечается при плановом начале ГД в отличие от экстренного, что свидетельствует о более благоприятном течении процесса адаптации при плановом переходе на ГД. С увеличением продолжительности ГД терапии возрастает частота использования «планирования социальной поддержки» и снижается показатель «бегства-избегания». Однако в целом способы копинга мало зависят от показателей, характеризующих соматическое состояние больных и течение заболевания. Не установлено корреляций с междиализной прибавкой веса, наличием остеопороза и трансплантации почки в анамнезе. Можно предположить, что специфика стресс-преодолевающего поведения этих пациентов связана преимущественно с особенностями личности. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Авторы методики «Способы копинга» подразделили копинг-стратегии на проблемно-ориентированные (направлены на разрешение проблемы) и эмоционально-ориентированные (управление эмоциональными реакциями в стрессовой ситуации) [6]. К проблемно-ориентированным они отнесли «планирование» и «поиск социальной поддержки», к эмоционально-ориентированным – все остальные. Проблемно-ориентированные способы копинга считались наиболее эффективными. Однако, как указывают В.А. Абабков и М. Перре, эмпирические свидетельства, подтверждающие такую иерархию, отсутствуют [12]. С нашей точки зрения, стратегии, отнесенные к нацеленным на регуляцию эмоций, зачастую включают в себя поведенческий компонент, направленный на разрешение ситуации (пусть не всегда в адекватной форме, как, например, в случае «конфронтативного копинга»). В то же время «поиск социальной поддержки» вряд ли можно считать конструктивным способом преодоления трудностей во всех без исключения ситуациях, так как эта стратегия может вести к зависимому поведению и перекладыванию ответственности на окружающих. Представляется бо-

лее корректным деление копинг-стратегий на когнитивные, эмоциональные и поведенческие, что соответствует трем основным направлениям психической активности. На таком делении базировалась, например, методика Е. Heim [16].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Преобладающими стратегиями преодоления трудностей у ГД больных являются «самоконтроль» и «планирование решения проблем», редко встречается пассивный и неконструктивный способ стресс-преодолевающего поведения – «бегство-избегание», что свидетельствует о хороших адаптивных возможностях этих пациентов. Коррекция неэффективных и тренировка эффективных способов разрешения сложных ситуаций – важные задачи психокоррекционной работы и обучающих циклов для этих больных.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lazarus RS, Folkman S. *Stress, appraisal and coping*. New York, 1984: 218
2. Lindqvist R, Carlsson M, Sjoden PO. Coping strategies and quality of life among patients on hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Scand J Caring Sciences* 1998; 12 (4): 223-230
3. Cristovao F. Stress, coping and quality of life among chronic haemodialysis patients. *Edna-Erca J* 1999; 25 (4): 35-38
4. Blake CW, Courts NF. Coping strategies and styles of hemodialysis patients by gender. *ANNA J* 1996; 23 (5): 477-484, 507
5. Lok P. Stressors, coping mechanisms and quality of life among dialysis patients in Australia. *J Advanced Nursing* 1996; 23 (5): 873-881
6. Folkman S, Lazarus RS. *Manual for the Ways of Coping Questionnaire*. Palo Alto, CA. Consulting Psychologists Press, 1988
7. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiat* 1965; 12: 63-70
8. Spielberger CD, et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA. Consulting Psychologists Press, 1983
9. Ware JE, Snow KK, Kosinski M. et al. *SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide*. Boston, MA. Health Institute, 1993: 22
10. Вассерман ЛИ, Иовлев БВ, Карпова ЭБ и др. Усовершенствованный вариант опросника для психологической диагностики типов отношения к болезни. *Методические рекомендации*. СПб., 2001: 33
11. Васильева ИА. *Психическая адаптация больных с хронической почечной недостаточностью к лечению гемодиализом*. Автореф дисс канд психол наук. СПб., 1992: 20
12. Абабков ВА, Перре М. *Адаптация к стрессу. Основы теории, диагностики, терапии*. СПб., Речь, 2004: 166
13. Васильева ИА, Петрова НН. *Современные подходы к психологической реабилитации больных с хронической почечной недостаточностью. Пособие для врачей*. СПб., 2003: 24
14. Haan N. *Coping and defending. Process of self-environment organization*. New York, Academic press, 1977
15. Rebollo P, Ortega F, Vega FF et al. Health-related quality of life (HRQOL) and erectile dysfunction in male renal transplant patients according to age. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17; Abstracts, [Suppl 1]: 328
16. Карвасарский БД, Абабков ВА, Васильева АВ и др. *Копинг-поведение у больных неврозами и его динамика под влиянием психотерапии. Пособие для врачей*. СПб., 1998: 26

Поступила в редакцию 12.07.2004 г.

© Н.С.Тарасова, Э.И.Белобородова, 2004
УДК 616.89-008.441-036:616.13/.14-005.6+618.3/.5+616.155.294

Н.С. Тарасова, Э.И. Белобородова

ВТОРИЧНЫЙ АНТИФОСФОЛИПИДНЫЙ СИНДРОМ ПРИ СОЧЕТАННОМ ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ

N.S.Tarasova, E.I.Beloborodova

SECONDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME IN COMBINED LIVER AND KIDNEY LESION IN PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLISM

Городская больница №2, Комсомольск-на-Амуре, кафедра терапии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов Сибирского государственного медицинского университета, Томск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Верификация антифосфолипидного синдрома у больных хроническим алкоголизмом с поражением почек и печени, определение взаимосвязи между клиническими и иммунологическими проявлениями антифосфолипидного синдрома и состоянием обмена холестерина, липопротеидов. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было обследовано 111 больных хроническим алкоголизмом мужчин с поражением почек. Содержание АпоВ в сыворотке крови определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа по Л.М.Полякову. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Наиболее высокий уровень АпоВ в сыворотке крови в сочетании с выраженными нарушениями транспортной функции альбумина обнаружен у больных хроническим алкоголизмом с поражением почек. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных хроническим алкоголизмом с поражением почек в 80,7% случаев развивается вторичный антифосфолипидный синдром с морфологическими изменениями ткани почек по типу ишемии и некроза.

Ключевые слова: Хронический алкоголизм, поражение почек, антифосфолипидный синдром.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to verify antiphospholipid syndrome in patients with chronic alcoholism accompanied by the liver and kidney lesion, to determine the interrelations between clinical and immunological manifestations of antiphospholipid syndrome and cholesterol metabolism status, lipoproteins. **MATERIALS AND METHODS.** One hundred and eleven male patients with chronic alcoholism having kidney lesion were examined. Blood serum level of ApoV was determined using the method of hard-phasic immunofluorescent analysis according to L.M.Polyakov. **RESULTS.** The highest blood serum level of ApoV in combination with marked impairments of the albumin transport function was revealed in patients with chronic alcoholism with kidney lesions. **CONCLUSION.** Chronic alcoholism patients with kidney lesions in 80,7% of cases develop secondary antiphospholipid syndrome with morphological alterations to kidney tissues by the ischemic and necrotic type.

Key words: chronic alcoholism, lesions of kidneys, antiphospholipid syndrome.

ВВЕДЕНИЕ

Первое клиническое описание антифосфолипидного синдрома (АФС) было сделано Е. А. Johansson в 1977 г. Первые работы в России по изучению данного симптомокомплекса появились в 1985 году [1]. Более широкое исследование провели G.R.V. Hughes и E.N.Harris [2] и они же дали название «антифосфолипидный синдром».

В настоящее время рядом авторов доказана большая актуальность АФС, в основе которого лежит развитие аутоиммунных реакций к фосфолипидам, находящимся на мембранах эритроцитов, клетках эндотелия сосудов, клетках нервной системы [3].

Антитела к фосфолипидам обнаружены при различных аутоиммунных заболеваниях: системной красной волчанке [4], узелковом периартериите [5], неспецифическом аортоартериите [6].

В литературе [7] достаточно внимания уделяется спектру клинических проявлений поражения печени при АФС, среди которых синдром Бадда-Киари, узловая регенеративная гиперплазия печени и почек – у больных СКВ [8] и беременных [7].

Однако мы не нашли в литературе указаний на исследования АФС у больных хроническим алкоголизмом (ХА) с поражением почек и печени, хотя в клинической практике АФС у этой категории больных встречается не так уж и редко.

На определенном этапе представляет интерес изучение изменений в липидно-белковом спектре крови больных ХА с АФС.

Предполагают [9], что антитела, связывающие окисленные липиды низкой плотности, могут относиться к аФА (антифосфолипидным антителам), так как в состав липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) входят фосфолипиды и белок – аполип-

протеин В (АпоВ), который и может быть эпитопом в окисленной модификации ЛПНП.

Прогноз АФС не известен, но, учитывая развитие осложнений, изучение этой проблемы с учетом некоторых звеньев патогенеза на сегодняшний день у больных ХА весьма актуально.

Поэтому целью данной работы является верификация АФС у больных ХА с поражением печени и почек и определение возможной взаимосвязи между клиническими и иммунологическими проявлениями АФС и состоянием обмена холестерина и липопротеидов.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 111 больных хроническим алкоголизмом мужчин с клиническими проявлениями алкогольного поражения почек. Средний возраст $47,2 \pm 1,1$ лет. Длительность злоупотребления алкоголем более 10 лет. Они составили I (основную) группу.

96 больных хроническим алкоголизмом мужчин, не имеющих клинических проявлений алкогольного поражения почек, вошли во II (сравнения) группу. Средний возраст $42,6 \pm 2,2$ лет. Давность злоупотребления алкоголем более 10 лет. У всех больных во время пребывания в наркологическом диспансере установлена II стадия ХА согласно классификации А. А. Портнова и И. Н. Пятницкой, квалифицированными наркологами. Диагноз верифицирован на основании многолетнего наблюдения, динамики госпитализаций с алкогольным делирием, наличие физической и психической зависимости от алкоголя, частоты рецидивов запойных состояний и тяжелых острых алкогольных эксцессов. Основные исследования проводили в период абстиненции $38,2 \pm 1,2$ дня. Диагностика нефрита основывалась на общепринятых методах исследования, включая экскреторную урографию. А также была проведена радиоизотопная ренография II вариант с применением гломерулотропного соединения ^{113m}In – ДТПА с определением скорости клубочковой фильтрации и суммарного почечного клиренса.

Кроме того, у 68 пациентов основной группы с целью верификации диагноза и уточнения характера поражения почек была проведена закрытая чрезкожная пункционная биопсия почки в условиях нефрологического отделения и отделения пересадки почки. В разные годы, с целью уточнения характера поражения печени и подтверждения алкогольного его генеза у 31 пациента основной группы из указанных 68 была проведена пункционная биопсия печени, а также у 28 пациентов группы сравнения.

52 пациента, страдающих заболеванием почек

неалкогольного генеза, составили III группу. Средний возраст $38,2 \pm 2,2$ года. Из них клинически у 5 мужчин выявлена диабетическая нефропатия, у 3 – узелковый периартериит, у 2 – амилоидоз почек, у 30 – хронический гломерулонефрит и у 10 – хронический пиелонефрит. Для сравнения были обследованы 16 практически здоровых мужчин, средний возраст которых составил $32,8 \pm 2,1$ года.

Ферментативным методом [10] было определено содержание холестерина, триглицеридов и липопротеидов высокой плотности у всех обследуемых. Для анализа использовали сыворотки, полученные в день эксперимента. Концентрацию ХС – ЛПВП измеряли на автоанализаторе «Progress» фирмы «Kone» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы «Ames» (США).

Электрофорез фракций ЛП проводили на пластинках «Lipogel» на аппарате «Paragon» фирмы «Beckman» (США) и сканировали при 600 нм на денситометре той же фирмы с DS-200. Результаты обработаны при комплексном программном обеспечении «Chart» фирмы «Microsoft» (США).

Содержание АпоВ в сыворотке крови определяли методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа [11].

Экстинкцию измеряли на многоканальном фотометре «Multisan Flow» (Англия). Стандартизированным иммуноферментным методом (ELISA) с использованием коммерческого набора фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия) было проведено типирование антител к кардиолипину (AKL) изотопов IgG и IgM. За норму принималось полное отсутствие изотопов IgG – AKL и IgM – AKL. Контрольную группу составили 34 пациента мужчины, страдающие хроническим алкоголизмом без поражения почек и печени, но не имеющих клинических признаков АФС. Средний возраст $42,2 \pm 3,3$ года. Длительность злоупотребления алкоголем менее 10 лет.

Реакцией связывания комплемента (РСК) в модификации (микрометод) определяли антикомплементарную активность сыворотки. Расчет активности сыворотки производили по формуле:

$$E_r = E_A \cdot S_r / S_A,$$

где E_r – активность сыворотки (ЕД/мл),

E_A – среднестатистическое значение активности исследованной сыворотки,

S_r – среднестатистическое значение стандартной сыворотки,

S_A – активность стандартной сыворотки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов I и II групп клинически АФС проявлялся развитием венозных тромбозов и образованием трофических язв голени, по поводу

**Клинические и иммунологические параметры АФС
у больных хроническим алкоголизмом**

Таблица 1 У больных II и III групп определенный АФС не выявлен ни в одном случае;

Группы	Тип АФС	Клинические признаки	Число больных	
			IgG – AKL	IgM – AKL
Контроль, n=34			0	0
I (основная), n=11	Определенный, n=96	венозные тромбозы	48	48
		трофические язвы	29	29
		тромбоцитопения	10	2
		сетчатое ливедо	5	2
	Вероятный, n=15	венозные тромбозы	3	1
		трофические язвы	1	1
		тромбоцитопения	3	3
		сетчатое ливедо	2	1
II (сравнения), n=5	Вероятный, n=5	венозные тромбозы	0	5
III, n=8	Сомнительный, n=5		0	0

- *вероятный АФС* – при наличии 1 из 9 признаков и при повышении уровня АКА сыворотки крови. У пациентов I группы выявлен в 15 случаях (13,5 %), а у пациентов II группы – в 5 случаях (5,2%). Что касается больных III группы, то вероятный АФС не выявлен ни в одном случае;

которых они безуспешно лечились. Характерно отметить, что в 72 случаях (64,86 %) венозные тромбозы развивались, как правило, на 3-4-й день после алкогольного эксцесса. В остальных же 39 случаях (35,13 %) у больных I группы они развивались без всякой связи с алкоголизацией. Что же касается пациентов II группы (сравнения), то развитие венозных тромбозов после алкогольного эксцесса в течение 6-7 дней отмечено только у 5 больных (5,2 %). У остальных же 91 мужчины венозных тромбозов не выявлено. В III группе венозные тромбозы отмечались у 5 пациентов с диабетической нефропатией, у 1 пациента с узловым полиартериитом, у 2 больных с хроническим гломерулонефритом. В остальных 44 случаях тромбозов в данной группе не обнаружено.

Образование хронических язв голени у больных ХА с поражением почек (I группа) не всегда сочеталось с развитием венозных тромбозов.

Так, например, у пациентов I группы только в 58 случаях (52,25%) выявлено развитие хронических язв голени в сочетании с венозными тромбозами и в 12 случаях (10,8%) язвы проявлялись в период отсутствия тромбозов. У пациентов II и III групп ни в одном случае язвы голени не образовывались (25,22%).

У 28 пациентов I (основной) группы АФС проявился клинически тромбоцитопенией с показателем тромбоцитов в периферической крови ниже 100000. А у 12 пациентов этой группы (10,8 %) определялось сетчатое ливедо.

У больных II и III групп тромбоцитопения и сетчатое ливедо не обнаружены ни в одном случае.

Согласно классификации Alarson-Segovia по 9 клиническим признакам и уровню антикомплемментарной активности сыворотки (АКА) крови в обследуемых группах выявлены следующие типы АФС:

- *определенный АФС* – при наличии 2 из 9 признаков и при повышении уровня АКА сыворотки. У пациентов I группы выявлен в 96 случаях (86,48%).

- *сомнительный АФС* – при отсутствии клинических признаков, но при повышении уровня АКА сыворотки уровня выше 5 стандартных отклонений по сравнению со здоровыми. Этот тип АФС выявлен у 8 (15,38%) пациентов III группы, что согласуется с данными литературы [7, 8].

В табл. 1 представлены клинические и иммунологические параметры АФС у больных хроническим алкоголизмом.

Наибольшее количество пациентов с повышенным уровнем IgG-AKL и IgM-AKL выявлено в I (основной) группе с определенным типом АФС, где клиническими проявлениями были рецидивирующие венозные тромбозы и трофические язвы голени.

У пациентов с такими проявлениями определенного АФС, как тромбоцитопения и сетчатое ливедо (I основная группа) повышение уровня IgG-AKL было выявлено только в 15 случаях, и в 4 случаях – повышение уровня IgM-AKL.

Что касается больных I (основной) группы с клиническими признаками вероятного АФС, то повышение уровня IgG-AKL в 6 случаях было выявлено при образовании венозных тромбозов, а также при тромбоцитопении. У пациентов этой группы с тромбоцитопенией определялся повышенный уровень IgM-AKL.

В группе сравнения с вероятным АФС повышение уровня IgM -AKL наблюдалось в 5 случаях у пациентов с венозными тромбозами. При сомнительном АФС ни в одном случае не выявлено антител к кардиолипину.

При изучении липидного обмена выявлено следующее:

повышение уровня холестерина (ХС) определялся у всех пациентов I (основной) группы (табл. 2); показатель уровня ХС у пациентов I группы достоверно не отличался от данного показателя II группы, но был достоверно выше, чем в III группе ($P_{I-III} < 0,002$).

Также отмечается высокое содержание АпоВ

Динамика параметров обмена липопротеидов при АФС у больных хроническим алкоголизмом в состоянии абстиненции ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	I группа, n = 111	II группа, n = 5	III группа, n = 8
ХС, моль/л	6,74 ± 0,16	5,76 ± 0,12	4,19 ± 0,16
ТГ, моль/л	1,98 ± 0,14	1,48 ± 0,11	1,35 ± 0,12
ХС ЛПВП, моль/л	1,28 ± 0,01	1,11 ± 0,01	1,12 ± 0,03
ХС ЛПВП ₃ , моль/л	0,98 ± 0,06	0,76 ± 0,02	0,48 ± 0,01
ХС ЛПВП ₂ , моль/л	0,32 ± 0,01	0,28 ± 0,02	0,27 ± 0,03
ХС ЛПНП, моль/л	5,52 ± 0,13	4,01 ± 0,11	3,25 ± 0,02
АпоВ, г/л	3,28 ± 0,06	1,16 ± 0,02	1,14 ± 0,01
АпоА-1, г/л	1,46 ± 0,06	1,32 ± 0,09	1,12 ± 0,01
АпоЕ, мг/л	11,92 ± 1,25	10,1 ± 0,11	11,03 ± 0,13
Активность ПЭХС, н/моль/мл/час	18,9 ± 0,12	28,13 ± 0,24	32,4 ± 0,22

Таблица 2 хроническим алкоголизмом без поражения почек и печени при вероятном АФС развивались венозные тромбозы с повышением уровня IgM – AKL. Следовательно, в настоящем исследовании для тромбоцитопении характерно повышение уровня изотипа IgG – AKL. В контрольной группе пациентов страдающих хроническим алкоголизмом без поражения почек и печени и не имеющих признаков АФС, антитела к кардиолипину не выявлены ни в одном случае.

В зависимости от морфологических изменений почечной ткани в 51 (75 %) случае установлены повреждения ишемического характера с образованием

Динамика параметров обмена липопротеидов у больных хроническим алкоголизмом без поражения почек при отсутствии АФС ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	I группа, n = 91	II группа, n = 44	III группа, n = 16
ХС, моль/л	4,06 ± 0,15	4,01 ± 0,11	4,22 ± 0,13
ТГ, моль/л	1,66 ± 0,13	1,48 ± 0,14	1,22 ± 0,11
ХС ЛПВП, моль/л	1,32 ± 0,11	1,25 ± 0,16	1,13 ± 0,10
ХС ЛПВП ₃ , моль/л	0,68 ± 0,05	0,44 ± 0,01	0,42 ± 0,02
ХС ЛПВП ₂ , моль/л	0,26 ± 0,01	0,31 ± 0,02	0,34 ± 0,03
ХС ЛПНП, моль/л	3,11 ± 0,01	2,99 ± 0,15	2,88 ± 0,11
АпоВ, г/л	0,88 ± 0,001	0,99 ± 0,003	0,94 ± 0,001
АпоА-1, г/л	1,34 ± 0,01	1,29 ± 0,02	1,22 ± 0,01
АпоЕ, мг/л	8,20 ± 0,12	9,27 ± 0,11	10,10 ± 0,13
Активность ПЭХС, н/моль/мл/час	30,12 ± 0,25	48,60 ± 0,16	49,10 ± 0,17

(см. табл. 2) у больных I группы по сравнению с этим показателем во II группе ($P_{I-II} < 0,01$) и в III группе ($P_{I-III} < 0,01$) соответственно. Активность ПЭХС (см. табл. 2) в I группе оказалась ниже, чем во II группе ($P_{I-II} < 0,002$) и в III группе ($P_{I-III} < 0,01$).

В табл. 3 приведены данные липидного обмена у больных ХА без признаков АФС.

Из табл. 3 следует, что показатель АпоВ у пациентов III группы без признаков АФС был достоверно ниже, чем у больных этой же группы с клиникой сомнительного АФС ($P < 0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных данных следует, что наиболее ярко клинические признаки АФС определялись у больных хроническим алкоголизмом с сочетанным поражением почек и печени – I (основная) группа. Из всего многообразия проявлений АФС в этой группе наиболее широко были представлены такие признаки, как венозные тромбозы, трофические язвы и тромбоцитопения. У этих пациентов отмечался самый высокий уровень IgG – AKL и IgM – AKL. Причем у больных с венозными тромбозами и трофическими язвами эти два изотипа антител к кардиолипину определялись чаще, чем при других проявлениях АФС. Вероятный тип АФС у пациентов I (основной) группы характеризовался повышением уровня антител к кардиолипину при тромбоцитопении. У больных

большого количества фибриновых тромбов в клубочках, в 9 (13,2 %) случаях были выявлены некротические изменения с реканализацией фибриновых тромбов в клубочках и в 8 (11,76 %) случаях была картина мембранозного гломерулонефрита.

Обращает на себя внимание, что наиболее высокий уровень IgG – AKL и IgM – AKL был выявлен у пациентов с морфологической картиной некротического повреждения в клубочках, а также при повреждениях ишемического характера. У этих же больных определялся повышенный показатель АпоВ в крови. Он был в несколько раз выше, чем у больных хроническим алкоголизмом без поражения почек при отсутствии АФС.

Показатели содержания АпоА-1, АпоЕ у больных ХА с поражением почек (I основная группа) с признаками АФС практически не отличались от таковых у пациентов II и III групп как с признаками АФС, так и без них.

Показатели фракций липопротеидов высокой плотности в указанных группах также не различались между собой. У пациентов I (основной) группы отмечается самый высокий показатель ЛПНП при наличии признаков АФС. Поэтому можно предположить, что образование фибриновых тромбов в клубочках почек, приводящее к развитию алкогольной нефропатии у больных ХА, связано с повреждением клубочков в результате развития иммунных реакций с фосфолипидами, которые нахо-

дятся на мембранах клеток эндотелия сосудов и мембранах эритроцитов. Эпитопом является АпоВ, транспорт которого нарушен. Это приводит, в конечном итоге, к увеличению образования антифосфолипидных антител (аФА) и развитию АФС со всем многообразием его клинических проявлений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У больных хроническим алкоголизмом с сочетанным поражением печени и почек вторичный антифосфолипидный синдром проявляется рецидивирующими венозными тромбозами, хроническими язвами голени, тромбоцитопенией и сетчатым ливедо.

2. Большую часть у больных хроническим алкоголизмом с поражением печени и почек в процентном выражении составляет определенный АФС (80,7 %).

3. Наиболее высокий уровень АпоВ в сыворотке крови обнаружен у больных хроническим алкоголизмом с морфологическими изменениями ткани почек по типу ишемии и некроза с большим количеством фибриновых тромбов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Прудникова ЛЗ, Алекберова ЗС, Насонов ЕА и др.

Характеристика иммунных комплексов у больных ревматоидным артритом с поражением почек. *Тер архив* 1989; (7): 98–100

2. Huges GR.V, Harris EN, Charavi AE. Antiproteinuric effect of captopril in a patient with alcoholic nephritis. *J Rheumatol* 1986; 13: 486–489

3. Harris EN, Chravi AE, Boey VL. Natural history of atherosclerotic and fibrotic renal artery stenosis. *Lancet* 1983; 2: 341–344

4. Alarson-Segovia D, Sances-Cuerrero J. Atherosclerotic ischemic renal and alcoholic nephropathy disease. *J Rheumatol* 1992; 9: 1359–1366

5. Баранов АА, Шилкина НП, Насонов ЕЛ. Поражение почек при ревматоидном артрите. *Ревматология* 1992; (2-4): 27–32

6. Насонов ЕЛ, Арабидзе ГГ, Сургалиев АВ. Значение иммунных комплексов при заболеваниях сердца и печени. *Кардиология* 1991; (10): 53–56

7. Kinkaid-Smith P, Fairley KE, Kloss M. Treatment with steroids and cyclophosphamide in collapsing glomerulopathy and FSGS-comparative study. *Q J Med* 1988; 69: 795–815

8. Gluck IS, Kant KS, Weiss MA, Pollak V. E. The classification a nephritis. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1389–1395

9. Vaaral AO. Renal vascular disease causing end-stage renal disease, incidence, clinical correlates, and outcomes: A 20 year clinical experience. *Q J Med* 1993; 2: 442–447

10. Никитин СВ, Волкова ЕН, Творогова МГ. Сопоставление методов выделения липопротеидов высокой плотности. *Клин лаб диагностика* 1992; (1-2): 7–10

11. Поляков ЛМ, Потеряева ОН. Определение апопротеина В методом твердофазного иммуноферментного анализа. *Лаб дело* 1991; (9): 24–27

Поступила в редакцию 14.07.2004 г.

© А.К.Турсунбаев, 2004
УДК 616.61-053.2-08.355

А.К. Турсунбаев

ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

A.K. Tursunbaev

USE OF INHIBITORS OF ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME IN CHILDREN WITH KIDNEY DISEASES

Кафедра детских болезней второго Ташкентского Государственного медицинского института, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучить состояние гемодинамики на различных уровнях почечной артериальной системы и влияние на гемодинамические показатели ингибиторов АПФ при гломерулонефритах (ГН) у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 74 ребенка с различными вариантами гломерулонефрита, у которых помимо традиционных препаратов, использовался ингибитор АПФ – энап (эналаприл) в суточной дозе 0,1-0,3 мг/кг. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** По данным импульсной доплерометрии состояние почечного кровотока при ГН нарушается на различных уровнях почечной артериальной системы (в стволе почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях). Наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдаются в мелких артериях почек – междолевой и, особенно, дуговой. При этом кровоток в крупных артериях может сохраняться нормальным. В отечный период нефротической формы (НФ) ГН нарушения почечного кровотока характеризуются повышением индексов сосудистой резистентности, прежде всего в стволе почечной артерии, сочетаясь у большинства больных с отеком паренхимы и увеличением размеров почек. Улучшение почечной гемодинамики и существенное уменьшение протеинурии достигается при назначении энапа в суточной дозе 0,1 мг/кг, тогда как при нефрогенной АГ эффективной является суточная доза энапа не менее 0,3 мг/кг. Применение ингибиторов АПФ при НФ ХГН сопровождается значительным улучшением показателей импульсной доплерометрии на всех уровнях почечной артерии, снижением повышенного АД. Применение энапа способствовало эффективному снижению повышенного артериального давления у большинства исследованных больных. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, у большинства детей с ГН выявляются выраженные нарушения почечной гемодинамики, которые частично могут корректироваться назначением ингибиторов АПФ.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензин-превращающие ферменты, почки.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the state of hemodynamics at different levels of renal arterial system and the influence of inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) on hemodynamic indices in children with glomerulonephritis (GN). **PATIENTS AND METHODS.** In 74 children with different variants of glomerulonephritis inhibitor of ACE - Enap (Enalapril) in daily dose 0.1-0.3 mg/kg was used in addition to traditional medicine. **RESULTS.** According to data of impulse dopplerometry the state of renal blood flow in GN was impaired at different levels of the renal arterial system (in the trunk of the renal artery, segmentary, interlobular and arcuate arteries). The most pronounced disorders in dynamics were observed in small arteries of the kidneys - interlobular and, especially, arcuate. But blood flow in large arteries can remain normal. In the edematous period of the nephrotic form (NF) of GN disorders in the renal blood flow are characterized by higher indices of vascular resistance in the renal artery trunk first of all, and in most patients it was combined with edema of parenchyma and increased sizes of the kidneys. Improvement of renal hemodynamics and substantially decreased proteinuria was obtained by administration of Enap (daily dose 0.1 mg/kg) while in nephrogenic AH effective was the daily dose of Enap not less than 0.3 mg/kg. Administration of inhibitors of ACE for NF of chronic GN was followed by a considerable improvement of indices of impulse dopplerometry at all levels of the renal artery, decrease of high arterial pressure. Using Enap facilitated effective drop of high arterial pressure in most patients examined. **CONCLUSION.** Thus, most children with GN have marked disorders of renal hemodynamics that can often be corrected by ACE inhibitors.

Key words: inhibitors of angiotensin converting enzymes, kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Морфологические изменения при нефропатиях у детей касаются обычно всех структурных компонентов почечной ткани и неизбежно влияют на почечный кровоток. Часто при заболеваниях почек развиваются микроангиопатии, включающие эндотелиальный отек, внутрисосудистое образование тромбов, склероз интрааренальных сосудов. Различные процессы в периваскулярных тканях также могут воздействовать на сосудистую стен-

ку, приводя к развитию гемодинамических нарушений, которые определяют течение заболевания и его прогноз. До недавнего времени в нефрологии не было высокоинформативных методов достоверной оценки гемодинамических изменений в почках. С появлением в медицине доплерографических методик стали предприниматься попытки использовать их для оценки кровотока в почках [1,2]. В настоящее время доплерографические методы используются, как правило, для диагностики пора-

жения магистральных артерий, имеющих относительно большой диаметр. Однако оценка доплерографических показателей на различных уровнях почечной артерии при гломерулонефрите (ГН) у детей практически не проводилась.

В последние годы в терапевтической практике получило широкое распространение применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) для лечения артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности. Предпринимаются попытки использования этих препаратов для снижения протеинурии [3–5]. Учитывая возможность коррекции ингибиторами АПФ внутрисердечной гемодинамики и уменьшения склеротических процессов [5–7], представляется перспективным их использование с целью замедления прогрессирования хронических заболеваний почек. К настоящему времени существует крайне ограниченное число исследований, посвященных применению ингибиторов АПФ в педиатрии. Они преимущественно посвящены лечению ингибиторами АПФ застойной сердечной недостаточности [2,3,5,8]. Основанием для использования ингибиторов АПФ у детей с хроническими заболеваниями почек является их возможный «нефропротекторный эффект», доказанный у взрослых. Остается множество нерешенных вопросов относительно влияния ингибиторов АПФ на почечную гемодинамику. Отсутствуют или крайне скудны данные об эффективности и переносимости препаратов этой группы при нефротическом синдроме, а также при заболеваниях почек, не сопровождающихся АГ.

В связи с этим целью данного исследования явилось изучить состояние гемодинамики на различных уровнях почечной артерии и влияние на ее показатели ингибиторов АПФ при гломерулонефрите у детей.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на результатах комплексного обследования и лечения 74 больных с гломерулонефритом в возрасте от 3 до 15 лет, находившихся на лечении в отделении нефрологии I клиники II ТашГосМИ с 1985 по 2002 годы.

Диагноз устанавливался на основании данных анамнеза, клинического осмотра, результатов дополнительных лабораторных и инструментальных методов исследования. При диагностике ГН использовалась классификация Г.Н.Сперанского и соавт. (1976) с дополнениями М.С.Игнатовой и соавт. (1973). Больные с хронической почечной недостаточностью в исследование не включались.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось всем больным в динамике в различные перио-

ды активности заболевания почек и включало полный осмотр органов брюшной полости в В-режиме и следующее за этим триплексное сканирование почек, включающее изображение в В-режиме, картограмму потока и спектральный анализ кровотока. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «АЛОКА-2000» (Япония), работающем в режиме реального времени с конвексным датчиком частотой сканирования 3, 5,5 и 7,5 МГц. Количественный анализ спектра доплерографического сдвига частот проводили с помощью компьютерных программ, заложенных в ультразвуковых системах «АЛОКА-2000». Определяли пиковую систолическую скорость кровотока (Vps), конечную диастолическую скорость (Ved) и усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TMAX) в стволе почечной артерии, в сегментарной, в междолевой и дуговой артериях. Однако, учитывая, что точность определения абсолютных скоростей кровотока во многом зависит от величины угла между длинной осью сосуда и ультразвуковым лучом, а для дистальных почечных артерий это контролировать сложно, оценка почечной гемодинамики проводилась с помощью вычисления «почти угла независимых» индексов – индекса резистентности RI (норма 0,6–0,7), пульсаторного индекса PI (норма 1,0–1,5) и систоло-диастолического соотношения S/D (норма 2,5–3,5). Обнаруживалась достоверная высокая степень прямой корреляции всех трех индексов сосудистой резистентности между собой ($r=0,92$; $-0,96$, $<0,05$). Общее время обследования варьировало от 15 до 35 минут.

У 15% детей имелась артериальная гипертензия (АГ), которая расценена как симптоматическая. При этом у 4 из них определялась в дебюте острого ГН, у 5 при нефротической форме хронического ГН. У 2 больных АГ связана со стенозом почечных артерий.

В активный период все больные получали патогенетическое лечение (режим, диета, антигистаминные препараты, дезагреганты и антикоагулянты), при нефротической форме ГН использовались кортикостероиды. При наличии показаний назначались антибактериальные препараты. Если отмечалась выраженная активность ГН, экстраренальные проявления, проводилась инфузионная терапия. После исследования почечной гемодинамики все больные были распределены на 2 группы. В лечении 74 больных основной группы, помимо традиционных препаратов, использовался ингибитор АПФ – энап (эналаприл) в суточной дозе 0,1–0,3 мг/кг. У 24 детей, составивших группу сравнения, ингибиторы АПФ в лечении не использовались. Показаниями для назначения энапа являлись системная артериальная ги-

Таблица 1

Индексы сосудистой резистентности при ГН ($\bar{X} \pm m$)

	Индексы резистентности	Норма n=25	ОГН НС n=22	ОГН НСГГ n=9	ХГН НФ n=43
Ствол почечной артерии	RI	0,6-0,7	0,68±0,05*	0,67±0,07*	0,72±0,04*
	PI	1,0-1,5	1,51±0,27	1,32±0,44*	1,47±0,15
	S/D	2,5-3,5	3,95±0,87	3,57±0,19	3,52±0,39
Сегментарная артерия	RI	0,6-0,7	0,66±0,04*	0,59±0,03	0,65±0,06*
	PI	1,0-1,5	1,21±0,25*	0,96±0,15*	1,22±0,18
	S/D	2,5-3,5	3,15±0,47	2,50±0,20*	3,08±0,39*
Междолевая артерия	RI	0,6-0,7	0,62±0,06*	0,60±0,05*	0,60±0,04*
	PI	1,0-1,5	1,10±0,17*	0,96±0,13*	1,00±0,10*
	S/D	2,5-3,5	2,87±0,38*	2,62±0,36*	2,74±0,27*
Дуговая артерия	RI	0,6-0,7	0,59±0,06*	0,55±0,08*	0,53±0,04*
	PI	1,0-1,5	0,99±0,23*	0,94±0,23*	0,85±0,06*
	S/D	2,5-3,5	2,66±0,55*	2,44±0,46*	2,24±0,14

* - $p < 0,05$ (степень достоверности по отношению к контрольной группе).

Таблица 2

Динамика RI при остром и хроническом гломерулонефрите с нефротическим синдромом ($\bar{X} \pm m$)

	Ствол почечной артерии		Сегментарная артерия		Междолевая артерия		Дуговая артерия	
	осн. группа	группа сравн.	осн. группа	группа сравн.	осн. группа	группа сравн.	осн. группа	группа сравн.
Острый гломерулонефрит, нефротический синдром								
Исходно n=22	0,68±0,06	0,74±0,07	0,66±0,06	0,63±0,06	0,63±0,06	0,62±0,04	0,58±0,08	0,57±0,07
Ч/з 3 нед. n=22	0,67±0,03	0,63±0,01	0,66±0,04	0,60±0,08	0,64±0,03	0,59±0,08	0,58±0,02	0,58±0,04
Ч/з 3 мес. n=14	0,66±0,05	0,68±0,03**	0,63±0,02	0,62±0,05	0,67±0,05	0,60±0,01	0,60±0,04	0,60±0,04
Хронический гломерулонефрит, нефротическая форма								
Исходно n=43	0,72±0,05	0,67±0,04	0,65±0,06	0,64±0,05	0,59±0,06	0,63±0,05	0,53±0,04	0,55±0,04
Ч/з 3 нед. n=43	0,61±0,06	0,60±0,01	0,65±0,04	0,59±0,03	0,59±0,02*	0,53±0,05	0,53±0,03	0,52±0,05
Ч/з 3 мес. n=32	0,67±0,05	0,61±0,03	0,63±0,03	0,70±0,05	0,61±0,03	0,63±0,04	0,56±0,03	0,56±0,02

* - $p > 0,05$ (достоверность различий между исходными показателями и через 3 недели терапии).** - $p > 0,05$ (достоверность различий между исходными показателями и через 3 месяца терапии).

пертензия, протеинурия более 150 мг/сут., нарушения внутрисердечной гемодинамики, то есть факторы, которые, по данным литературы, отдельно и особенно в сочетании, способствуют быстрому прогрессированию почечного процесса. Назначение препарата и подбор необходимой дозы проводились в стационаре. После приема первой дозы эналаприла у больных регистрировалось АД каждый час в течение 4 часов. Контролировались клинические данные, показатели креатинина, калия и других биохимических параметров сыворотки крови.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы Microsoft Excel. Проводился корреляционный и вариационный анализ с оценкой достоверности различий по коэффициенту t Стьюдента.

УЗИ у всех больных позволило установить, что увеличение размеров почек тесно коррелировало со степенью активности воспалительного процесса и наиболее часто определялось в активный период острого ГН с нефротическим синдромом (у 35% больных). При обострении хронического ГН

нефротической формы размеры почек превышали возрастные показатели лишь у 19% больных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ показателей импульсной доплерометрии показал, что при всех рассматриваемых нозологических формах в активный период заболевания отмечаются нарушения почечной гемодинамики. Наиболее сохраненный кровоток наблюдался у больных с нефротической формой острого ГН (табл. 1). В этой группе лишь на уровне дуговой артерии показатели почечной гемодинамики были несколько ниже нормы. В более крупных артериях они нарушены не были. При нефротической форме хронического ГН отмечались более выраженные нарушения почечной гемодинамики, которые характеризовались значительным снижением сосудистой резистентности на уровне дуговой артерии.

При анализе показателей импульсной доплерометрии в активный период ГН без экстраренальных проявлений установлено, что при ОГН все показатели сосудистой резистентности на всех уровнях почечной артерии оставались практически

ки в пределах нормы, за исключением небольшого снижения PI на уровне дуговой артерии. При обострении ХГН индексы резистентности в крупных сосудах нарушены не были, но, начиная с междолевой артерии, они снижались, достигая наименьшего уровня в дуговой артерии. При одинаковой активности воспалительного процесса при НФ ГН у больных с хроническим течением заболевания почечная гемодинамика страдает в значительно большей степени, чем при остром течении, и характеризуется снижением индексов резистентности в междолевой и дуговой артериях. Полученные данные свидетельствуют, что нарушения почечной гемодинамики зависят не только от активности ГН, но и от характера течения заболевания.

Корреляционный анализ между давностью заболевания и индексом сосудистой резистентности не выявил существенного влияния давности заболевания при нефротической форме ХГН на состояние почечной гемодинамики.

Для определения состояния внутриорганной гемодинамики в зависимости от активности ГН больные были разделены на 4 группы. В первую группу вошли 11 детей с выраженным отечным синдромом (вплоть до анасарки) в активную стадию заболевания. Во вторую – 19 детей с активной стадией заболевания (протеинурией, биохимическими нарушениями), но без экстраренальных проявлений. В третью – 28 пациентов с острым или обострением хронического ГН, нефротической формой в стадии стихания. В четвертую – 16 детей в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Анализ полученных данных показал, что нарушения почечной гемодинамики имели место при всех степенях активности ГН. Однако при наличии отечного синдрома, увеличении размеров почек они касались преимущественно ствола почечной артерии и характеризовались повышением индексов сосудистой резистентности. Причем отмечалась высокая прямая корреляция ($r=0,96$) между увеличением размеров почек и повышением индексов резистентности в стволе почечной артерии.

При отсутствии экстраренальных проявлений кровотока страдал преимущественно в мелких (дуговых) артериях почек и характеризовался снижением индексов сосудистой резистентности. В период стихания ГН нарушения кровотока в виде снижения индексов резистентности имели место только в дуговой артерии. В ремиссию также не отмечалось полной нормализации показателей сосудистой резистентности (выявлялось небольшое снижение показателей на уровне дуговой артерии).

С помощью импульсной доплерометрии (ИД) можно проводить индивидуальную оценку крово-

тока в каждой почке на различных уровнях почечной артерии. Это немаловажно, так как не всегда гемодинамические нарушения в равной степени имеют место на различных уровнях артериального русла почек.

Для оценки влияния ингибиторов АПФ на почечную гемодинамику проводилась доплерометрия до начала исследования, через 3 недели и у части больных через 3 месяца от начала терапии энапом. При анализе данных ИД установлено, что у больных с острым ГН и нефротическим синдромом исходно в основной группе и группе сравнения почечный кровоток был нарушен мало. Динамика его восстановления была практически одинаковой у больных группы обеих групп (табл. 2). Следует, однако, заметить, что у больных группы сравнения через 3 недели терапии отмечалось ухудшение индексов резистентности в междолевой артерии, а через 3 месяца терапии не происходило полной нормализации показателей почечной гемодинамики (сохранялось снижение PI и S/D на уровне дуговой артерии). Клиническая картина улучшалась одинаково быстро у больных основной группы и группы сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с нефротической формой хронического ГН в активный период только у 1/4 больных наблюдались клинические признаки обострения — отеки вплоть до анасарки, олигурия, АГ, симптомы интоксикации. У остальных детей обострение заболевания было установлено на основании лабораторных данных. При анализе ИД до лечения в обеих группах больных отмечались довольно выраженные нарушения почечного кровотока, причем, несмотря на случайную выборку больных и одинаковую клиническую картину, в основной группе детей гемодинамика была нарушена в большей степени. Через 3 недели терапии у больных основной группы отмечалась отчетливая положительная динамика, а у больных, не получавших энап, — ухудшение показателей почечного кровотока. Через 3 месяца терапии в обеих группах больных наблюдалось улучшение почечной гемодинамики, однако в основной группе оно было более значительным. Это свидетельствует о существенной роли гемодинамических нарушений при обострении нефротической формы ХГН и возможности их коррекции с помощью ингибиторов АПФ.

У половины больных с ОГН и нефротическим синдромом с гематурией и/или гипертензией перед назначением энапа отмечались легкий или умеренный отечный синдром, АГ, олигурия, симптомы интоксикации. У части больных клиника заболе-

вания отсутствовала. Исходно у больных основной группы и группы сравнения отмечались достаточно выраженные нарушения почечной гемодинамики, которые лишь незначительно улучшались в течение 3 месяцев терапии. Проведенный анализ не выявил достоверного улучшения почечной гемодинамики у больных, получавших энап в течение 3 месяцев лечения, несмотря на нормализацию АД, а через 3 недели терапии отмечалось даже кратковременное ухудшение некоторых показателей ИД.

Клиническая картина у больных с АГ определялась нозологической формой болезни. В зависимости от степени повышения АД больные были разделены на 3 группы: группа I – повышение АД до 15%; II – повышение АД на 15–30% и III – повышение АД более 30% от возрастной нормы.

Наиболее сохраненные показатели кровотока отмечались у детей с наиболее высокими значениями АД, то есть у больных с реноваскулярной гипертензией, что, как мы считаем, связано с влиянием компенсаторных механизмов ауторегуляции почечного кровотока. Во второй группе больных и, частично, в первой группе АГ развивалась остро – в дебюте ГН. Выявленные у них выраженные изменения почечной гемодинамики свидетельствуют, видимо, о декомпенсации механизмов ауторегуляции почечного кровотока в острый период ГН. Это положение подтверждается более полным и быстрым улучшением индексов сосудистой резистентности в первых двух группах на фоне гипотензивной терапии. Нормализация почечной гемодинамики сопровождалась значительным улучшением клинико-лабораторных данных, нормализацией АД.

Динамическое наблюдение за АД показало, что уже через 3 недели у всех больных отмечалось снижение систолического АД.

Таким образом, применение энапа способствовало эффективному снижению повышенного АД у большинства исследованных больных. Наиболее слабый гипотензивный эффект препарата был получен у детей с реноваскулярной гипертензией, однако следует отметить, что и у них через 3 недели систолическое и диастолическое АД снизилось до более низких цифр, причем у одного больного диастолическое АД нормализовалось. Обычно стойкий гипотензивный эффект энапа у больных развивался в первые 3 недели терапии, и дальнейшее лечение первоначальной дозой препарата приводило лишь к незначительному дополнительному снижению АД к 3-му месяцу терапии.

Это является основанием для решения вопроса о повышении дозы энапа или о его комбинации с другими гипотензивными препаратами при недостаточной эффективности через несколько недель лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. По данным импульсной доплерометрии, состояние почечного кровотока при ГН нарушается на различных уровнях почечной артериальной системы (в стволе почечной артерии, сегментарной, междолевой и дуговой артериях). Наиболее выраженные нарушения гемодинамики наблюдаются в мелких артериях почек – междолевой и, особенно, дуговой. При этом кровоток в крупных артериях может сохраняться нормальным.

2. В отечный период нефротической формы ГН нарушения почечного кровотока характеризуется повышением индексов сосудистой резистентности прежде всего в стволе почечной артерии, сочетаясь у большинства больных с отеком паренхимы и увеличением размеров почек.

3. Улучшение почечной гемодинамики и существенное уменьшение протеинурии достигается при назначении энапа в суточной дозе 0,1 мг/кг, тогда как при нефрогенной АГ эффективной является суточная доза энапа не менее 0,3 мг/кг.

4. Применение ингибиторов АПФ при нефротической форме ХГН сопровождается значительным улучшением показателей импульсной доплерометрии на всех уровнях почечной артерии, снижением повышенного АД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Azuma T, Nakagawa S. Secondary hypertension due to glomerulonephritis. *J Clin Med* 1992; 50: 579-585
2. Lagrue G, Robeva R, Laurent J. Antiproteinuric effect of captopril in primary glomerular disease. *Nephron* 1987; 46: 99-100
3. Dillon MJ. Investigation and management of hypertension in children *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 59-68
4. Кутырина ИМ, Тареева ИЕ, Герасименко ОИ и др. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек. *Тер арх* 1995; 67(5): 20-24
5. Swales JD. The kidney and control of blood pressure. In: Davison AM et al., eds. *Oxford textbook of clinical nephrology. Part. 9.2.* Oxford University Press, 1998; 1213-1443
6. Maschio G, Alberti D, Janin G. Effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *New Engl J Med* 1996; 334: 939-945
7. Есаян АМ. Современные принципы антигипертензивной терапии при заболеваниях почек. *Нефрология* 2000; 4(2): 80-85
8. Rocchini AP, Katch V, Anderson J et al. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight of weight loss. *Pediatrics* 1988; 25: 16-23

Поступила в редакцию 17.04.2004 г.

© Т.В.Жданова, А.В.Назаров, В.А.Шалаев, Я.Б.Бейкин, Ю.Г.Лагерева, А.Ю.Дружинина, С.В.Меньшиков, Н.Н.Кузнецов, Г.А.Вершинина, 2004
УДК 616.61-008.64-036.92-002:612.017.4

Т.В. Жданова, А.В. Назаров, В.А. Шалаев, Я.Б. Бейкин, Ю.Г. Лагерева, А.Ю. Дружинина, С.В. Меньшиков, Н.Н. Кузнецов, Г.А. Вершинина

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРЕМИЧЕСКИХ ТОКСИНОВ И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

T.V.Zhdanova, A.V.Nazarov, V.A.Shalaev, Ya.B.Beikin, Yu.G.Lagereva, A.Yu.Druzhinina, S.V.Menshikov, N.N.Kuznetsov, G.A.Vershinina

CORRELATION OF UREMIC TOXINS AND INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Уральской государственной медицинской академии, Центр болезней почек и диализа городской клинической больницы № 40, Диагностический центр (лабораторной диагностики ВИЧ, инфекционной патологии и болезней матери и ребенка), лаборатория иммунологического скрининга Института иммунологии и физиологии УрОРАН, Екатеринбург, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬЮ РАБОТЫ явилось изучение влияния веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ), рассматриваемых как уремические токсины, на показатели, отражающие воспаление. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследуемую группу были включены 30 пациентов с нормальной функцией почек, 77 больных с додиализной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) и 54 больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию гемодиализом (ГД). В момент исследования у всех пациентов не было признаков обострения основного заболевания почек или сопутствующих болезней. Определяли содержание ВНСММ у больных с различной стадией ХПН, затем проводили корреляционный анализ взаимосвязей между ВНСММ и показателями воспаления (СОЭ, фибриногеном, СРП, ИЛ-6, ФНО-альфа, альбумином, альбумин связывающей способностью). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Были получены положительные корреляционные взаимосвязи ВНСММ с СОЭ, фибриногеном, ИЛ-6 и отрицательные с альбумином и альбумин связывающей способностью. При повышении уровня ВНСММ показатели общевоспалительного синдрома ухудшались: увеличивалась СОЭ, повышался уровень ИЛ-6, фибриногена, снижался альбумин, альбумин связывающая способность. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** При анализе полученных данных можно предположить, что уремия является причиной, поддерживающей воспаление у больных ХПН, что в дальнейшем может приводить к развитию атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, сердечно-сосудистая патология, воспаление, уремические токсины, острофазовые белки, провоспалительные цитокины, альбумин.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study effects of substances of low and middle molecular mass (SLMMM), considered as uremic toxins, upon the indicators showing inflammation. **PATIENTS AND METHODS.** The investigated group included 30 patients with normal function of the kidneys, 77 patients with predialysis stage of chronic renal failure (CRF) and 54 patients with terminal CRF receiving substitution therapy with hemodialysis (HD). At the moment of examination the patients did not have symptoms of exacerbation of the main disease of the kidneys or coexisting diseases. The concentration of SLMMM was determined in patients with different stages of CGN and then a correlation analysis of interrelations between SLMMM and indices of inflammation (ESR, fibrinogen, CRP, IL-6, TNF-alpha, albumin, albumin binding power) was made. **RESULTS.** Positive correlative interrelations of SLMMM with ESR, fibrinogen, IL-6 and negative with albumin and albumin binding power were obtained. When the SLMMM indices were elevated the indices of general inflammatory syndrome became worse: ESR, level of IL-6 and fibrinogen became higher, while albumin and albumin binding power decreased. **CONCLUSION.** An analysis of the data obtained allows a supposition that uremia is a cause maintaining inflammation in patients with CGN and in future can result in the development of atherosclerosis, ischemic heart disease, complications to the cardio-vascular system.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, cardio-vascular pathology, inflammation, uric toxins, acute phase proteins, proinflammatory cytokines, albumin.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее частой причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) являются различного рода осложнения, обусловленные сердечно-сосудистой патологией. Уровень

кардиальной летальности у больных ХПН значительно выше, чем в общей популяции [1–3]. В последнее время придается большое значение изучению патогенетических механизмов развития и прогрессирования атеросклероза у больных ХПН,

так как атеросклероз наблюдается в молодом возрасте, и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфарктов и инсультов очень высок [4, 5]. Известно, что процессы воспаления принимают участие в развитии атеросклероза сосудов [6]. Концентрация С-реактивного протеина (СРП) повышена при инсультах, инфарктах, ИБС, атеросклерозе периферических артерий [7, 8]. СРП является строгим независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и инсульта в общей популяции [9]. Описано, что риск развития инфаркта миокарда начинается, если СРП выше, чем 2,2 мг/л и уровень фибриногена выше, чем 3,38 г/л [10]. Большое проспективное исследование проведено в Германии, где наблюдали за 2161 здоровым в течение 6 лет. После чего были сделаны выводы, что фибриноген является фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний, а в комбинации с повышенным уровнем липидов – этот риск возрастает в 6,1 раза [11]. В статье В.Н. Титова описана взаимосвязь воспаления и атеросклероза [6]. Любой инфекционный агент запускает синдром воспаления. Воспаление приводит к дефициту в клетках эссенциальных полижирных кислот и избытку в крови ЛПНП, в результате развивается атеросклероз. Однако воспаление может начинаться не только в ответ на присутствие в организме инфекционных агентов, но и на различные токсины: денатурированный белок, продукты гибели клеток и др.

Целью работы явилось изучение влияния уремических токсинов на развитие воспаления у больных с различной стадией ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследуемую группу вошли 162 пациента с хроническим пиелонефритом и гломерулонефритом, гипертоническим вариантом с различной стадией ХПН. У 30 больных функция почек была нормальной, у 77 пациентов была додиализная стадия ХПН, и 54 больных получали заместительную терапию ГД. Диализ у всех больных в исследуемой группе был адекватным ($sKt/V > 1,2$). Возраст в исследуемой группе был от 19 до 66 лет. Группа была подобрана таким образом, что в момент исследования у пациентов не было явных признаков обострения основного заболевания почек и сопутствующих болезней. В результате этого было исключена возможность увеличения содержания параметров воспаления вследствие какого-либо инфекционного или аутоиммунного процесса. Никто из больных не получал терапию глюкокортикоидами или цитостатиками.

У больных в разных группах определяли креатинин крови, мочевины, СОЭ, СРП, фибриноген,

ИЛ-6, ФНО-альфа, альбумин, альбумин связывающую способность (АСС), вещества низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ). ВНСММ определялись при различных длинах волн в плазме крови с помощью оценки формы спектрограммы. ВНСММ рассматривали как «уремические токсины». АСС рассчитывали как соотношение эффективной концентрации альбумина к общей. Средний уровень креатинина в группе больных без ХПН (1-я группа) был – $84 \pm 3,3$ мкмоль/л, в группе больных с додиализной стадией ХПН (2-я группа) – $230,58 \pm 16,88$ мкмоль/л, в группе ГД больных (3-я группа) – $846 \pm 33,1$ мкмоль/л. Уровень мочевины составил: $5,8 \pm 0,2$; $12,5 \pm 0,64$ и $16,4 \pm 0,9$ ммоль/л соответственно.

Статистические методы анализа. Для сравнения нескольких групп применялся однофакторный дисперсионный анализ. Достоверность различий между группами рассчитывалась по критерию множественных сравнений Тьюки-Крамера при нормальном распределении параметров. При ненормальном распределении использовался критерий множественных сравнений Z по Крускалу-Уоллису с поправкой Бонферрони. Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения с последующей оценкой нормальности с использованием критерием асимметрии, эксцесса и Шапиро-Уилка. Выборка считалась нормально распределенной, если уровень значимости для всех использованных критериев нормальности был $p > 0,05$. При определении взаимосвязей между различными параметрами использовался корреляционный анализ. Непараметрический коэффициент парной корреляции Спирмена применялся для определения корреляции параметров, которые имеют неправильное распределение, а для параметров с нормальным распределением использовался коэффициент парной корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень ВНСММ (238 нм) в плазме крови достоверно увеличивался с нарастанием степени ХПН. Так, у больных без ХПН количество было очень низким – $0,01 \pm 0,002$ ед.опт.пл., что свидетельствовало о том, что у данной группы больных не было признаков интоксикации. В группе пациентов с додиализной стадией ХПН среднее значение ВНСММ (238 нм) было в 15 раз выше ($0,15 \pm 0,02$ ед.опт.пл.), чем в группе больных без ХПН. В группе ГД-больных их содержание достигло $0,4 \pm 0,03$ ед.опт.пл. (рис.1). Уровень ВНСММ (240 нм) также увеличивался по мере нарастания степени ХПН. В группе с додиализной стадией ХПН

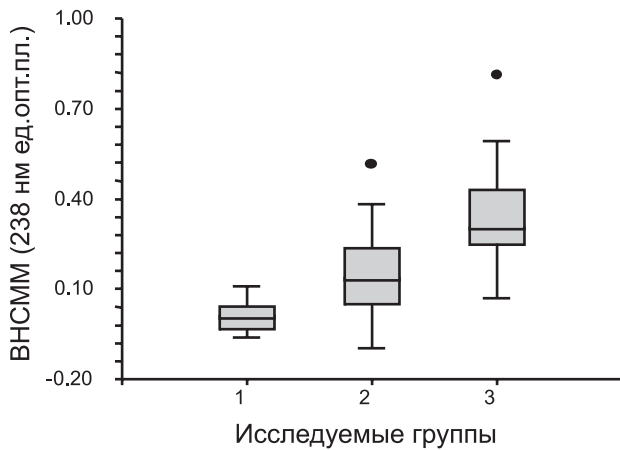


Рис.1. Уровень ВНСММ (238 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

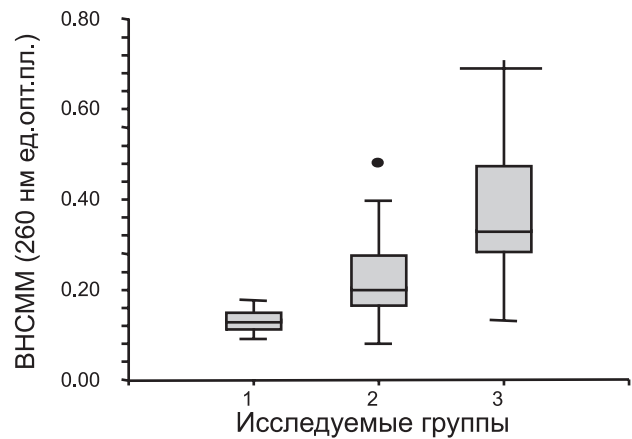


Рис.4. Уровень ВНСММ (260 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

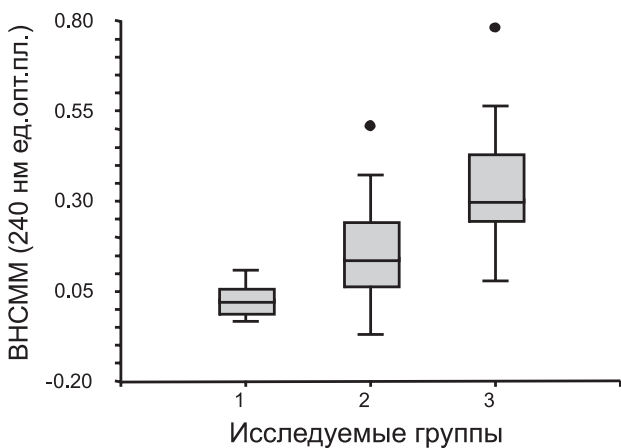


Рис.2. Уровень ВНСММ (240 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

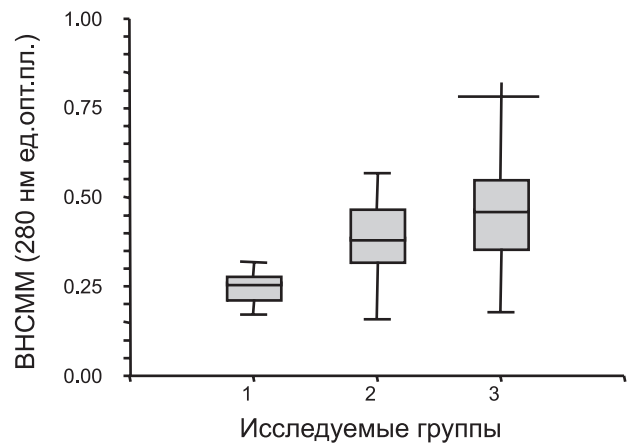


Рис.5. Уровень ВНСММ (280 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

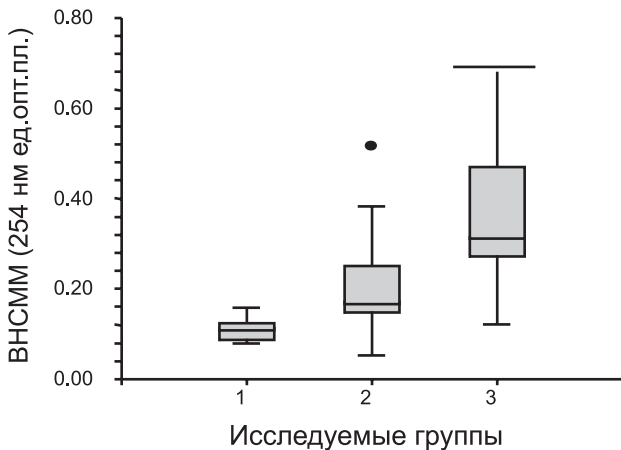


Рис.3. Уровень ВНСММ (254 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

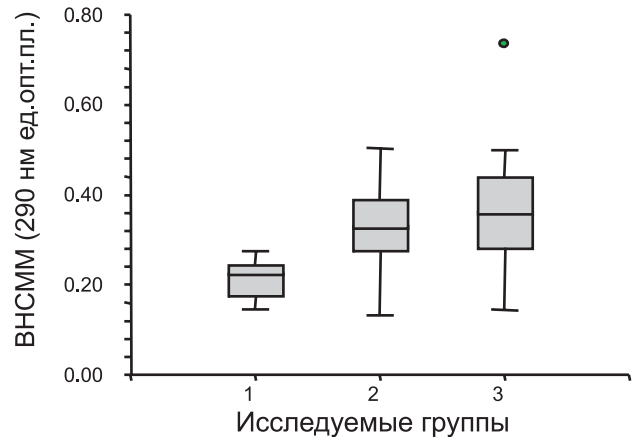


Рис.6. Уровень ВНСММ (290 нм) в плазме в группах больных без ХПН (1), с додиализной стадией ХПН (2) и ГД-больных (3).

среднее значение было в 5 раз выше ($0,16 \pm 0,02$ ед. опт. пл.), чем в группе без ХПН ($0,03 \pm 0,01$ ед. опт. пл.), а в группе ГД-больных выше в 11 раз ($0,34 \pm 0,03$ ед. опт. пл.) (рис. 2). Данные статистически достоверны. Количество ВНСММ (254 нм) в исследуемых группах имело такую же динамику: $0,11 \pm 0,08$, $0,2 \pm 0,01$ и $0,36 \pm 0,03$ ед. опт. пл. соответственно (рис.3). Уровень ВНСММ (260 нм) досто-

верно отличался, однако резких различий между группами уже не было. Количество ВНСММ (260 нм) в группе с додиализной стадией ХПН ($0,13 \pm 0,08$ ед. опт. пл.) было выше почти в 2 раза по сравнению с группой без ХПН ($0,22 \pm 0,01$ ед. опт. пл.), а в группе ГД-больных – в 3 раза ($0,37 \pm 0,03$ ед. опт. пл.) (рис.4). Содержание ВНСММ (280 нм) достоверно отличалось в исследуемых

Таблица 1

Корреляционная зависимость лабораторных параметров синдрома воспаления от уровня ВНСММ (238нм, 240 нм, 254 нм) в плазме в общей группе больных

Исследуемые лабораторные параметры	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (238 нм) с исследуемыми параметрами	р	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (240 нм) с исследуемыми параметрами	р	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (254 нм) с исследуемыми параметрами	р
СОЭ, мм/ч	0,31 (0,10 - 0,4)	0,004	0,31 (0,11 - 0,49)	0,004	0,36 (0,18 - 0,53)	0,0002
Фибриноген, г/л	0,21 (-0,002 - 0,41)	0,05	0,21 (-0,003 - 0,41)	0,05	0,26 (0,07 - 0,44)	0,009
СРП, мг/л	0,14 (-0,21 - 0,47)	0,43	0,16 (-0,20 - 0,48)	0,37	0,003 (-0,32 - 0,33)	0,98
ИЛ-6, пгк/мл	0,21 (-0,15 - 0,52)	0,04	0,21 (-0,15 - 0,52)	0,04	0,17 (-0,16 - 0,47)	0,31
ФНО-альфа, пгк/мл	0,02 (-0,33 - 0,37)	0,9	0,03 (-0,31 - 0,38)	0,83	-0,09 (0,24 - -0,40)	0,60
Альбумин, г/л	-0,25 (-0,03 - -0,46)	0,02	-0,25 (-0,02 - -0,46)	0,03	-0,16 (0,05 - -0,36)	0,14
АСС, %	-0,6(-0,44—0,74)	0,00001	-0,6(-0,44- -0,73)	0,00001	-0,5(-0,33- -0,65)	0,00001

В круглых скобках в таблице указан 95% доверительный интервал, р – достоверность.

Таблица 2

Корреляционная зависимость лабораторных параметров синдрома воспаления от уровня ВНСММ (260нм, 280 нм, 290 нм) в плазме крови в общей группе больных

Исследуемые лабораторные параметры	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (260 нм) с исследуемыми параметрами	р	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (280 нм) с исследуемыми параметрами	р	Коэффициент корреляционной связи ВНСММ (290 нм) с исследуемыми параметрами	р
СОЭ, мм/ч	0,36 (0,17 - 0,52)	0,0003	0,31 (0,12 - 0,48)	0,001	0,26 (0,06 - 0,45)	0,01
Фибриноген, г/л	0,24 (0,04 - 0,43)	0,02	0,26 (0,06 - 0,44)	0,01	0,20 (-0,02 - 0,4)	0,07
СРП, мг/л	-0,01 (0,31 - -0,34)	0,92	0,07 (-0,26 - 0,39)	0,68	0,12 (-0,23 - 0,45)	0,50
ИЛ-6, пгк/мл	0,23 (-0,10 - 0,52)	0,07	0,01 (-0,315 - 0,33)	0,95	0,03 (-0,32 - 0,37)	0,89
ФНО-альфа, пгк/мл	-0,03 (0,30 - 0,31)	0,86	-0,24 (0,09 - -0,52)	0,16	-0,14 (0,22 - -0,46)	0,46
Альбумин, г/л	-0,12 (0,09 - -0,33)	0,27	-0,19 (0,02 - -0,39)	0,08	-0,2 (0,02 - -0,42)	0,08
АСС, %	-0,47(-0,28—0,62)	0,00001	-0,39(-0,19—0,56)	0,0002	-0,43(-0,22—0,6)	0,0001

В круглых скобках в таблице указан 95% доверительный интервал, р – достоверность.

группах, и их количество нарастало с увеличением степени ХПН, однако различалось менее, чем в 2 раза между группами: $0,25 \pm 0,01$, $0,39 \pm 0,01$ и $0,46 \pm 0,03$ ед.опт.пл. соответственно (рис.5). Изменение содержания ВНСММ (290нм) в исследуемых группах было таким же, как и ВНСММ (280нм): в группе больных без ХПН – $0,21 \pm 0,01$ ед.опт.пл., в группе больных с додиализной стадией ХПН – $0,33 \pm 0,01$ ед.опт.пл. и в группе ГД-больных – $0,37 \pm 0,02$ ед.опт.пл. (рис.6). Отмечается закономерность, что различия между содержанием ВНСММ уменьшаются с увеличением длины волн, но остаются статистически достоверными.

Со снижением функции почек ВНСММ задерживаются в организме и, вероятно, оказывают различное влияние на другие патофизиологические процессы. Для выявления влияния ВНСММ, рассматриваемых как «уремические токсины», на развитие воспаления были определены корреляционные взаимосвязи между параметрами воспаления и ВНСММ. Корреляционные взаимосвязи между лабораторными маркерами воспаления и уровнем ВНСММ в плазме крови (238нм, 240 нм, 254 нм) представлены в табл. 1. Корреляционные взаимосвязи между СМ 260 нм, 280 нм и 290 нм в плазме крови и лабораторными маркерами воспаления представлены в табл. 2.

Нами были получены положительные корреляционные взаимосвязи ВНСММ, определяемыми

при всех длинах волн, с СОЭ и с фибриногеном. Корреляционные взаимосвязи ИЛ-6 были положительными, слабой силы и определялись только с ВНСММ (238 и 240 нм). Взаимосвязи альбумина с ВНСММ (238 и 240 нм) были отрицательными и достоверными. Корреляционные взаимосвязи АСС были отрицательными, средней силы с ВНСММ, определяемыми при всех длинах волн.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из задач данного исследования было изучение вопроса взаимосвязи уремии и воспаления. Было изучено содержание ВНСММ у больных с различной стадией ХПН, у которых не наблюдалось признаков активности заболевания бактериального или аутоиммунного генеза. Были получены результаты, свидетельствующие о том, что при нарастании степени ХПН содержание ВНСММ в плазме крови (при всех длинах волн) увеличивается. При нормальной функции почек уремические токсины выводятся из организма, и их количество в крови остается незначительным. При снижении же функции почек содержание их увеличивается одновременно с повышением степени почечной недостаточности. Причем в большей степени (в несколько раз) нарастает уровень ВНСММ 238 нм, 240 нм и 254 нм, а в меньшей степени – ВНСММ 260нм, 280нм, 290нм.

ВНСММ повышаются не только при ХПН, но и при других заболеваниях, когда усилен катаболизм белка, например, при сепсисе, воспалительных заболеваниях, злокачественных опухолях и др. ВНСММ могут указывать на степень выраженности интоксикации организма. В то время, когда нет явных признаков воспаления, а увеличение ВНСММ происходит за счет снижения функции почек, они, вероятно, могут играть роль токсинов, способных влиять на функции клеток иммунной системы и способствовать развитию процессов воспаления, которое клинически не проявляется.

Уремические токсины, вероятно, оказывают влияние на повышение в крови маркеров воспаления, так как были получены достоверные положительные корреляционные взаимосвязи между ВНСММ, определяемыми при различных длинах волн, с СОЭ и фибриногеном. С СРП – достоверных корреляционных взаимосвязей выявлено не было. Нарастание концентрации ИЛ-6 по мере увеличения содержания в плазме ВНСММ (238 и 240 нм), по-видимому, свидетельствует о взаимосвязи между эндогенной интоксикацией и развитием воспалительных реакций в организме. При появлении в крови уремических токсинов, вероятно, происходит увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. В ответ на повышение синтеза провоспалительных цитокинов в гепатоцитах увеличивается синтез острофазовых белков, являющихся факторами риска развития атеросклероза [11].

Корреляционная взаимосвязь альбумина с ВНСММ (238 и 240 нм) была отрицательная, достоверная. На процессы снижения альбумина у больных ХПН влияют несколько причин: сниженный аппетит вследствие уремической интоксикации, малобелковая диета, а также процессы воспаления, так как происходит повышение катаболизма белка и снижение синтеза в печени. Снижение альбумина отражает процессы воспаления у больных ХПН, а его взаимосвязь с уремическими токсинами обозначает влияние последних на развитие в дальнейшем гипоальбуминемии. По данным некоторых авторов, известно, что гипоальбуминемия является фактором риска развития инфарктов у больных с ХПН [12 – 14].

Одной из функций альбумина является дезинтоксикация. Развитие патологического процесса зависит от соотношения скорости накопления эндотоксинов в крови и детоксикации этих веществ защитными системами организма. При ХПН в плазме крови накапливаются продукты деградации белков, различные субстанции, которые в норме выводятся из организма почками. Накопление в плазме крови уремических токсинов приводит к

ряду патологических процессов. Альбумин способен связывать различные патогенные субстанции, таким образом в какой-то степени уменьшать степень выраженности интоксикации организма [15]. Было выявлено снижение альбумин связывающей способности с нарастанием ВНСММ. Снижение АСС, вероятно, приводит к увеличению в плазме крови ВНСММ, которые влияют на процессы воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным данным проведенного исследования можно сделать следующие выводы: при нарастании степени ХПН уровень ВНСММ увеличивается; ВНСММ оказывают влияние на усиление процессов воспаления у больных ХПН. Вследствие этого увеличивается содержание ИЛ-6, фибриногена, снижение альбумина, альбумин связывающей способности. В результате можно сделать предположение, что уремия является причиной развития воспаления у больных ХПН, что в дальнейшем приводит к развитию атеросклероза, ИБС, осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы, и тем самым обуславливает высокую сердечно-сосудистую смертность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Brown JH, Hunt LP, Vites NP et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9(8):1136 – 1142
2. Levey AS, Beto JA, Coronado BE et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998 (32):853 – 833
3. Волгина ГВ. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности (Обзор литературы). *Нефрология и диализ* 2000; (1-2):25 – 32
4. Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (7):1606-1615
5. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58 (1):353-362
6. Титов ВН. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза). *Клиническая лабораторная диагностика* 2000 (4):3 – 10
7. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(20):2007-2011
8. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998;97(5):425-428
9. Koenig W, Sund M, Frohlich M et al. C-reactive protein, a sensitive marker of systemic inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men. Results from the MONICA-Augsburg cohort study 1984–92. *Circulation* 1999;99 (2):237-242
10. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A et al. Prognostic influence of increased Fibrinogen and C-reactive levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96 (12):4204-4210

11. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H et al. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men [published erratum appears in *Arterioscler Thromb* 1994 Aug;14(8):1392] *Arteriosclerosis Thrombosis* 1994; 14 (1):54-59

12. Kaysen GA. Malnutrition and the acute-phase reaction in dialysis patients – how to measure and how to distinguish. *Nehrol Dial Transplant* 2000;15(10):1521-1524

13. Stenvinkel P, Heimbyrger 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). *Nehrol Dial Transplant* 2000;15(7):953-960

14. Stenvinkel P, Heimbyrger O, Paultre F et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 5(5):1899–1911

15. Гаврилов ВБ, Бидула ММ, Фурманчук ДА. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В: Грызунов ЮА и Добрецов ГЕ, ред. *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине*. Ириус, М., 1998;132-139

Поступила в редакцию 12.07.2004 г.

© Ж.А.Султанов, Ф.Х.Инаятова, 2004

УДК [616.611-002-036.11+616.61-008.6-06:616.44]-08

Ж.А.Султанов, Ф.Х.Инаятова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ КОБАВИТА В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИЮ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Zh.A.Sultanov, F.Kh.Inayatova

EFFECTS OF INCLUSION OF COBAVIT IN COMPLEX THERAPY OF ACUTE GLOMERULONEPHRITIS WITH NEPHROTIC SYNDROME AGAINST THE BACKGROUND OF DISTURBED FUNCTION OF THE THYROID GLAND

Кафедры детских болезней и биохимии второго Ташкентского Государственного медицинского института, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Оценить эффективность кобавита в уменьшении иммуно-патологических и воспалительных процессов у детей с нефротическим синдромом при остром гломерулонефрите (ОГН) в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс щитовидной железы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 65 детей с ОГН и нефротическим синдромом в возрасте от 4 до 14 лет. Сорок два пациента получали базисную терапию (контрольная группа), двадцати трем больным (основная группа) на фоне базисной терапии дополнительно назначался кобавит. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** ОГН с нефротическим синдромом у большинства детей характеризуется вовлечением в патологический процесс щитовидной железы, проявляющимся увеличением ее объема, плотности и снижением функциональной активности (73,7%). В зависимости от тиреоидного статуса, наблюдалось увеличение титра антител к щитовидной железе, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и молекул средней массы (МСМ). Базисная терапия ОГН несколько уменьшала титр антител к ткани щитовидной железы, содержание ЦИК и МСМ в сыворотке крови, что обуславливало некоторое повышение продукции тиреоидных гормонов. У больных, получавших в составе комплексной терапии кобавит, отмечалась меньшая продолжительность периода интоксикации, в более короткие сроки купировались отечный синдром и гепатомегалия, быстрее нормализовались показатели белкового обмена и парциальных функций почек. При этом кобавит способствовал более выраженному восстановлению гормонального статуса щитовидной железы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Дополнение кобавитом базисной терапии ОГН с нефротическим синдромом у детей способствует более раннему уменьшению ренальных и экстраренальных симптомов заболевания и проявляет тенденцию к нормализации функционального состояния щитовидной железы.

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, нефротический синдром, щитовидная железа, кобавит.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to assess effectiveness of Cobavit in decreasing immono-pathological and inflammatory processes in children with nephrotic syndrome in acute glomerulonephritis (AGN) depending on the degree of involvement of the pancreas in the pathological process. **PATIENTS AND METHODS.** Under observation there were 65 children with AGN and nephrotic syndrome aged from 4 to 14 years. Patients of the control group (n=42) received basic therapy, 23 patients of the main group were given Cobavit in addition to basic therapy. **RESULTS.** AGN with nephrotic syndrome in most children was characterized by the involvement of the thyroid gland in the pathological process which was manifested as its increased size, density and decreased functional activity (73.7%). Increased titer of antibody to the thyroid gland, level of circulating immune complexes (CIC) and middle mass molecules (MMM) was noted depending on the thyroid status. Basic therapy of AGN somewhat decreased antibody titer to the thyroid gland, content of CIC and MMM in blood serum that made for certain elevation of production of thyroid hormones. Patients treated with Cobavit included in the complex therapy had less duration of intoxication, edematic syndrome and hepatomegalia were arrested in shorter terms, the indicators of protein metabolism and partial functions of the kidneys became normalized quicker. Moreover, Cobavit facilitated more pronounced restoration of the hormonal status of the thyroid gland. **CONCLUSION.** The addition of Cobavit to basic therapy of AGN with nephrotic syndrome in treatment of children facilitated earlier reduction of renal and extrarenal symptoms of the disease and has a tendency to normalization of the functional state of the thyroid gland.

Key words: acute glomerulonephritis, nephrotic syndrome, thyroid gland, Cobavit.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема прогрессирования гломерулонефрита (ГН) в настоящее время рассматривается с по-

зиции мультифакторного анализа, который включает не только иммунные механизмы, но нарушения гемокоагуляции, гемодинамики, метаболических

сдвигов. Они приводят к системному поражению многих органов и систем. Частота поражений щитовидной железы при ГН довольно высока [1, 2]. Этому могут способствовать иммунно-патологические процессы, воспалительные явления, усиление протеолитических процессов, протекающие в организме больных детей [3, 5]. Однако в литературе нет единого мнения о состоянии щитовидной железы у детей с нефротическим синдромом острого ГН (ОГН).

Несмотря на достигнутые успехи в лечении нефротического синдрома ОГН, эффективность ее остается низкой, что диктует необходимость совершенствования терапии [6,7]. Учитывая иммунные и мембранные механизмы поражения почек при ОГН, целесообразно применение препаратов с иммуномодулирующим и антиоксидантным свойствами. В последние годы [8,9] появились ряд сообщений об антиоксидантных, иммуномодулирующих свойствах нового препарата кобавит. Синтезированный химиками ТашМПИ кобавит, является координационным соединением кобальта с глутаминовой кислотой и витамином U.

Цель работы: оценить эффективность кобавита в уменьшении иммунно-патологических и воспалительных процессов у детей с нефротическим синдромом ОГН в зависимости от степени вовлечения в патологический процесс щитовидной железы.

базисную терапию, и основная – 23 больных, которым на фоне базисной терапии назначался кобавит (детям дошкольного возраста по 1 табл. 1 раз, школьного возраста по 1 табл. 2 раза в день в течение месяца).

Наряду с клиническими, инструментальными и биохимическими исследованиями в сыворотке крови оценивали титр антител к ткани щитовидной железы по реакции пассивной гемагглютинации (РПГА), уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), используя биотесты фирмы «Нихол», молекул средней массы (МСМ) [10], малонового диальдегида [11], тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) иммуноферментным методом на анализаторе «Cobas EIA» фирмы «Roshe». Цифровой материал обработан методом вариационной статистики с применением специального пакета программ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали наличие увеличения щитовидной железы у 42 из 65 (64,6%) детей с нефротическим синдромом ОГН. В основном оно соответствовало зобу 1 степени (у 36 детей) и лишь у 6 детей был выявлен зоб 2 степени. Ультразвуковые исследования выявили уплотнение ткани железы, увеличение ее размеров.

Таблица 1

Динамика важнейших симптомов гломерулонефрита у детей, в зависимости от вида терапии ($\bar{X} \pm m$)

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены результаты обследования 65 детей с нефротическим синдромом ОГН в возрасте от 4 до 14 лет. Группу сравнения составили 16 практически здоровых детей. Постановка диагноза, оценка активности и клинических форм ОГН проводилась в соответствии с международной классификацией. У всех обследованных диагнозы ставились на основании изучения анамнеза, данных клинико-лабораторных и инструментальных исследований почек. В зависимости от вида лечения больные были разделены на 2 группы: контрольная – 42 пациента, получавшие

Динамика клинических симптомов	Продолжительность клинических проявлений	
	контрольная, n=42	основная, n=23
Проявления интоксикации (сут)	19,23±1,8	12,0±1,97*
Отечный синдром (сут)	16,47±1,57	11,81±2,9*
Гепатомегалия (сут)	30,75±4,73	22,50±1,76
Нормализация белкового обмена (сут)	26,67±2,9	23,5±2,47
Нормализация показателей почечной фильтрации (сут)	20,50±2,31	16,0±2,30
Протеинурия (сут)	18,75±2,63	13,73±2,62
Продолжительность ремиссии (мес)	10,93±1,10	17,30±1,50

Примечание: * – различия между показателями группы больных, получавших базисную и предлагаемую терапию, достоверны ($P < 0,05$).

Таблица 2

Тиреоидный статус детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита ($\bar{X} \pm m$)

Обследованные группы детей	Содержание		
	ТТГ, мкИ/мл	Т ₄ , мкг/дл	Т ₃ , пг/дл
Практически здоровые дети, n=16	2,01±0,08	1,72±0,03	98,81±5,98
Больные с нефротическим синдромом ОГН:			
Эутиреоз, n=10	1,81±0,12	1,84±0,05	107,77±10,13
Гипотиреоз, n=28	2,68±0,07 ^a	1,53±0,08	78,20±3,74 ^a
Всего, n=38	2,45±0,13 ^a	1,61±0,07	85,98±4,46
После базисной терапии, n=21	2,34±0,09	1,71±0,12	86,64±7,11
После предлагаемой терапии, n=17	2,10±0,09	1,80±0,09	95,46±7,57

Примечание: а - различия между показателями практически здоровых и больных ОГН детей достоверны ($P < 0,05$).

Уровень ЦИК, МСМ и МДА в сыворотке крови детей с нефротическим синдромом острого гломерулонефрита ($\bar{X} \pm m$)

Таблица 3

ческой эффективности включения кобавита, свидетельствует о положительном влиянии указанного препарата на характер проявления и течение ГН у детей.

Обследованные группы детей	Содержание		
	ЦИК, отн.ед./мл	МСМ, усл.ед./мл	МДА, нмоль/мл
Практически здоровые дети, n=16	53,70±3,38	0,240±0,060	1,57±0,18
Больные с нефротическим синдромом ОГН:			
Эутиреоз, n=10	46,00±1,78	0,351±0,025 ^a	3,70±0,21 ^a
Гипотиреоз, n=28	105,31±9,77 ^a	0,503±0,037 ^a	4,65±0,21 ^a
Всего, n=38	89,70±7,40 ^a	0,463±0,013 ^a	4,40±0,36 ^a
После базисной терапии, n=21	71,80±6,12 ^a	0,374±0,033 ^{a,б}	3,78±0,24 ^a
После предлагаемой терапии, n=17	60,80±4,12 ^б	0,278±0,033 ^{б,в}	2,33±0,20 ^{a,б,в}

Примечание: а – различия между показателями практически здоровых и больных ОГН детей достоверны ($P < 0,05$); б – различия между исходными показателями больных ОГН и после лечения достоверны ($P < 0,05$); в – различия между показателями группы больных, получавших базисную и предлагаемую терапию, достоверны ($P < 0,05$).

Анализ ренальных и экстраренальных клинических проявлений у обследованных нами детей показал различия их в зависимости от отсутствия или наличия увеличения щитовидной железы. У последних они протекали более тяжело, с большей выраженностью олигурии, снижения скорости клубочковой фильтрации, отеками, бледностью кожных покровов и слизистых оболочек, пастозностью, протеинурией, гипопроteinемией, гиперлипидемией. Также отмечались изменения со стороны печени, селезенки и сердца. У этих больных преобладали слабость, недомогание, плохой аппетит, вялость, тошнота, выраженная апатия, зябкость, сонливость, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сухость кожи, ломкость и тусклость волос. Причем степень выраженности этих проявлений соответствовала степени увеличения щитовидной железы, ее консистенции, определяемой ультразвуковыми исследованиями.

Как следует из табл. 1, у больных, получавших в составе комплексной терапии кобавит, отмечается меньшая продолжительность периода интоксикации по отношению к значениям группы контроля. Также в более короткие сроки купируются отечный синдром и гепатомегалия. У больных детей с гломерулонефритом, получавших на фоне базисной терапии кобавит, быстрее нормализуется белковый обмен ($P < 0,01$ по сравнению с контрольной группой) и значительно выражена тенденция к более коротким срокам нормализации парциальных почечных функций. Патологическая семиотика мочевого синдрома у больных, получавших кобавит, характеризуется меньшей продолжительностью, в частности, применительно к протеинурии ($P < 0,05$ относительно группы контроля). В основной группе также отмечается тенденция к удлинению продолжительности ремиссии по сравнению с показателями контрольной группы.

Таким образом, результаты анализа терапевти-

щитовидной железы, приводящее к снижению ее функциональной активности, может быть связано токсическим действием ЦИК, аутоантител к ткани щитовидной железы, активацией явлений протеолиза и мембранолиза [12, 13]. Проведенные в этом плане исследования показали высокий уровень ЦИК у детей с ОГН (табл. 3). Причем, если у детей с эутиреозом данный показатель был в пределах значений нормы, то у детей с явлениями гипотиреоза он превышал нормативные параметры на 96,1%. Исследование титра антител к ткани щитовидной железы методом РПГА у больных показал низкие титры (1:4 – 1:8) у детей с нефротическим синдромом ОГН без нарушения функции щитовидной железы и высокие (1:32 – 1:64) – с гипофункцией железы. Достоверно возростал уровень МСМ и МДА: на 46,3 и 135,7% у детей с явлениями эутиреоза и на 109,6 и 196,2% – у больных с гипотиреозом. Сопоставление полученных данных с клиническими проявлениями показало, что определение уровня МСМ может быть критерием оценки эндогенной интоксикации и не в полной мере отражает иммунные процессы в организме обследованных детей.

Не останавливаясь на достигнутом, мы проанализировали эффективность базисной и предлагаемой терапии в коррекции выявленных нарушений. Проведенная четырехкомпонентная терапия с включением глюкокортикоидов, антиагрегантов, антикоагуляционных, мочегонных средств и общеукрепляющей терапии, и особенно предлагаемая терапия приводили к быстрому купированию ренальных синдромов (олигурия с высокой относительной плотностью мочи и выраженная протеинурия), нормализации биохимических и клинико-лабораторных показателей. Одним из положительных сторон действия кобавита было раннее исчезновение бледности кожных покровов, уменьшение степени выраженности гепатомегалии и некото-

рое улучшение показателей сердечно-сосудистой системы. Если клинико-лабораторная ремиссия при базисной терапии наступала на 18-20-е сутки, то при включении кобавита на 10-12-е сутки.

Исследование тиреоидного статуса детей после проведения курса базисного лечения показало тенденцию к повышению уровня T_3 и T_4 , снижению ТТГ по сравнению с исходным уровнем и отличался от значений практически здоровых лиц, что свидетельствовало о сохранении явлений гипотиреоза (см. табл. 2). Кобавит способствовал более выраженному восстановлению гормональных показателей. Объемы щитовидной железы и ее консистенция оставались в прежних уровнях.

В то же время базисная терапия ОГН способствовала уменьшению титра антител к щитовидной железе до 1:24 (см. табл. 3). Значения ЦИК и МСМ все еще существенно превышали значения практически здоровых лиц. В отличие от него при предлагаемой терапии титр антител к ткани щитовидной железы уменьшился до 1:8, более выражено снижались содержание ЦИК и МСМ, однако, несмотря на это, значения этих параметров не достигали нормы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы [12,13], вовлечение в патологический процесс щитовидной железы и снижение ее функциональной активности может быть связано с наличием в крови антитиреоидных антител и иммунно-патологическими изменениями в щитовидной железе, а также низкой связывающей способностью тироксинсвязывающего глобулина и его синтеза [2]. Вместе с тем не следует забывать о тесной функциональной взаимосвязи вилочковой железы, ответственной за иммунный статус организма, со щитовидной. Это может определять иммунно-патологический механизм повреждения не только почек при ГН, но и щитовидной железы. Как отмечает ряд авторов [3, 4, 14], многообразие ренальных и экстраренальных симптомов, течение и исход заболевания определяются не только нарушением деятельности почек, но и степенью вовлечения в патологический процесс других органов и систем, особенно эндокринной системы, принимающей активное участие в регуляции иммунного гомеостаза [13].

Выявленные нами положительные сдвиги при предлагаемой терапии, возможно, связаны с наличием в составе кобавита кобальта, биоактивного лиганда глутаминовой кислоты и метилметионинсульфония хлорида, он оказывает мощный антиоксидантный эффект, что способствует повышению резистентности организма к повреждающим действиям. Вместе с тем

исследованиями, проведенными рядом авторов [9], показано, что кобавит обладает иммунорегуляторными, интерферогенными свойствами, что дало возможность применить его для лечения острого и хронического вирусного гепатитов В. Видимо, наблюдаемые у наших больных положительные сдвиги обусловлены его общим регуляторным действием.

Немаловажную роль играет и сам кобальт. Являясь биогенным микроэлементом, он используется для синтеза кобаламина, свое антианемическое действие проявляет усилением синтеза эритропоэтина, что, видимо, определяет выявленное нами уменьшение явлений анемии у обследованных детей. Вместе с тем, в его состав входит витамин U – антиульцерогенный фактор. Действующим началом витамина U является метилметионин, который оказывает нормализующее влияние на секрецию желудочного сока, усиливает эпителизацию язв желудочно-кишечного тракта. Метилметионин, участвуя в реакциях метилирования нуклеиновых кислот, приводит к активизации пластических процессов в организме. Можно предположить, что такие свойства кобавита могут уменьшить отрицательное действие глюкокортикоидной терапии, в частности развитие эрозий и язв желудка.

Таким образом, включение кобавита в комплекс лечебных мероприятий нефротического синдрома ОГН оказалось эффективным. Более рано наблюдалась ликвидация ренальных и экстраренальных синдромов, иммунологических и воспалительных явлений, корригировались метаболические нарушения в организме детей. При применении его уменьшились явления анемии, частота осложнений глюкокортикоидной терапии. Дети препарат переносили хорошо, побочных осложнений не выявлено. Все это позволяет рекомендовать включение кобавита в комплекс базисной терапии ГН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным тиреоидного статуса острый гломерулонефрит с нефротическим синдромом характеризуется вовлечением в патологический процесс ткани щитовидной железы, проявляющееся увеличением ее объема, плотности и снижением функциональной активности. У детей с нефротическим синдромом острого ГН, в зависимости от их тиреоидного состояния наблюдается увеличение титра антител к щитовидной железе, уровня ЦИК, МСМ.

Базисная терапия острого гломерулонефрита несколько уменьшала титр антител к ткани щитовидной железы, содержание ЦИК, МСМ и МДА в сыворотке крови, что обуславливало некоторое по-

вышение продукции тиреоидных гормонов. Включение в комплекс лечебных мероприятий кобавита оказалось более эффективным. Рано наблюдалась ликвидация ренальных и экстраренальных синдромов, иммунологических и воспалительных явлений, выраженно коррегировала метаболические нарушения в организме детей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Иллек ЯИ, Зайцева ГА, Тарасова ЕЮ. Некоторые иммуногенетические параметры при остром и хроническом гломерулонефрите. *Урология и нефрология* 1995; (3): 9-11
2. Иллек ЯИ, Зайцева ГА, Тарасова ЕЮ. Функция щитовидной железы при различных клинических вариантах гломерулонефрита у детей. *Урология и нефрология* 1996; (1): 12-15
3. Басалаева МС. Исходы гломерулонефрита у детей. *Педиатрия. Журнал им. Сперанского* 2000; (1): 17-19
4. Тареева ИЕ. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. *Тер арх* 1996; (6): 5-10
5. Шишкин АН. Гломерулонефрит и инфекция. *Нефрология* 2000; 4 (2): 7-13
6. Сергеева ТВ, Потапова ИН. Непосредственные результаты патогенетической терапии при НФ ГН у детей. *Педиатрия* 1997; (10): 77-80
7. Тебloeва ЛТ. Актуальные вопросы детской нефрологии. *Педиатрия* 1997; (6): 4-8
8. Акбаров АБ, Харитонов ЮЯ, Исламов МН. Бионеорганические аспекты особенностей взаимосвязи типа состав – строение – специфическая активность биоконплексов. *Журнал неорганической химии* 1993; 38 (2): 312-326
9. Арипходжаева ФА, Валиев АГ, Акбаров АБ, Яхьяев ЧТ. Клинико-иммунологическая характеристика больных хроническим вирусным гепатитом В, леченных кобавитом. *Ис-тедьод* 1998; (1): 55-59
10. Габриэлян НН, Левицкий ЭР, Щербакова ОИ и др. Гипотеза средних молекул в практике клинической нефрологии. *Тер арх* 1983; (6): 76-78
11. Андреева АИ, Кожемякин ЛА, Кишкун АА. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой. *Лаб дело* 1989; (1): 41-49
12. Кардор ВИ, Крюкова ИВ, Крайнова СИ и др. Анти-тиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии* 1997; (3): 25-30
13. Уланова ЛН, Земков АМ, Князев ВИ. Особенности иммунного статуса у детей дошкольного возраста с диффузным увеличением щитовидной железы в условиях экологического неблагополучия. *Проблемы эндокринологии* 1995; (3): 23
14. Цыгин АН. Терапия и течение первичного гломерулонефрита с нефротическим синдромом. *Педиатрия* 1997; (2): 60-64

Поступила в редакцию 16.04.2004 г.

© С.И.Доломатов, А.И.Гоженко, И.М.Ларина, Л.Б.Буравкова, Е.А.Доломатова, 2004
УДК [612.441:546.175].001.5

*С.И. Доломатов, А.И. Гоженко, И.М. Ларина, Л.Б. Буравкова,
Е.А. Доломатова*

ВЛИЯНИЕ ТИРОКСИНА НА ПОЧЕЧНУЮ ЭКСКРЕЦИЮ ЭНДОГЕННЫХ НИТРИТОВ И НИТРАТОВ У БЕЛЫХ КРЫС

S.I.Dolomatov, A.I.Gozhenko, I.M.Larina, L.B.Buravkova, E.A.Dolomatova

EFFECTS OF THYROXINE ON RENAL EXCRETION OF ENDOGENOUS NITRITES AND NITRATES IN WHITE RATS

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина, Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Изучение влияния тироксина на деятельность почек и почечную экскрецию нитратов и нитритов в условиях осмотических нагрузок растворами хлорида натрия. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Исследования проведены на белых крысах-самцах, тироксин вводили в/б в количестве 50 мкг/100 г м.т., функцию почек изучали в условиях индуцированного диуреза после внутрижелудочного введения нагрузочных проб: вода или 0,3%, 0,8%, 2% и 3% растворы хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что тироксин вызывает снижение клиренса креатинина и повышение почечной экскреции эндогенных нитратов и нитритов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** 1. Назначение тироксина вызывает устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации во всех сериях исследований, за исключением нагрузки 3% раствором хлорида натрия. 2. Тироксин оказывает стимулирующее влияние на почечную экскрецию нитратов и нитритов.

Ключевые слова: крысы, функция почек, тироксин, осмотические нагрузки.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the influence of thyroxine on renal functions and renal excretion of nitrites and nitrates under conditions of osmotic load with solution of sodium chloride. **MATERIALS AND METHODS.** The investigation was carried out in white male rats, thyroxine was injected i/p 50 mkg/100 g body mass. Functions of the kidney were studied under conditions of induced diuresis after intragastric administration of water or 0.3%, 0.8%, 2% and 3% solutions of sodium chloride in volume 5% of body mass. **RESULTS.** It was found that thyroxin induced a decrease of creatinine clearance and elevated excretion of endogenous nitrites and nitrates. **CONCLUSION.** 1. Administration of thyroxin results in a stable decrease of glomerular filtration rate in all series of the experiments except load with 3% solution of sodium chloride. 2. Thyroxine exerts stimulating influence on renal excretion of nitrites and nitrates.

Key words: rats, kidney function, thyroxine, osmotic load.

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, в условиях экспериментального гипертиреоза отмечается увеличение концентрации в плазме крови метаболитов оксида азота – нитратов и нитритов [1], а также повышение активности NO-синтаз в органах и тканях [2]. Высказывается мнение о том, что перестройка работы системы оксида азота является одним из характерных признаков гипертиреоидного состояния организма [3,4]. Результаты экспериментальных и клинических наблюдений показывают, что цикл оксида азота [5] принимает непосредственное участие в регуляции показателей деятельности почки как на сосудисто-клубочковом, так и на канальцевом уровне [6]. Между тем, роль цикла оксида азота в регуляции функционального состояния почек при гипертиреоидном состоянии организма изучена недостаточно. Целью работы было

изучение влияния тироксина на деятельность почек и почечную экскрецию нитратов и нитритов в условиях осмотических нагрузок растворами хлорида натрия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проводились в зимний сезон года. В эксперимент отбирали 3-месячных крыс самцов с массой тела 95-115 г (n=100). За 3 суток до введения тироксина животных переводили на гипонатриевую диету. В качестве нагрузочных проб использовали воду или растворы хлорида натрия, концентрация которых составляла 0,3%, 0,8%, 2% и 3%. Внутрижелудочную нагрузку водой или солевыми растворами в объеме 5% от м.т. проводили через 24 часа после однократного введения тироксина (в/б, 50 мкг/100 г м.т.). Мочу собирали в течение 2 часов. Из эксперимента животных

Таблица 1

Влияние однократного введения крысам тироксина в количестве 50 мкг на 100 г м.т. на величину диуреза – мл/ч/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Вид нагрузки				
	вода	0,3% р-р NaCl	0,8% р-р NaCl	2% р-р NaCl	3% р-р NaCl
Контроль, n=10	2,1±0,2	1,8±0,2	1,1±0,1	1,5±0,1	2,5±0,1
Введение тироксина, n=10	1,9±0,2	1,3±0,1p<0,05	0,8±0,1	1,7±0,2	2,4±0,2

p – показатель достоверности отличий между группами крыс, получавших тироксин, и контрольными животными; n – число наблюдений.

Таблица 2

Влияние однократного введения крысам тироксина в количестве 50 мкг на 100 г м.т. на величину клиренса креатинина – мкл/мин ($\bar{X} \pm m$)

Группы	Вид нагрузки				
	вода	0,3% р-р NaCl	0,8% р-р NaCl	2% р-р NaCl	3% р-р NaCl
Контроль, n=10	528±27	552±20	680±24	943±40	970±27
Введение тироксина, n=10	387±23p<0,05	375±31p<0,05	455±34p<0,01	384±28p<0,01	885±39-

p – показатель достоверности отличий между группами крыс, получавших тироксин, и контрольными животными; n – число наблюдений.

выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин 20 мин и отбирали плазму крови для дальнейшего анализа. В полученных образцах мочи и плазмы определяли концентрацию креатинина фотометрически в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию нитритов и нитратов фотометрически с использованием реактива Грисса [7] и осмоляльность криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США). Показатели деятельности почек рассчитывали по общепринятым методам в расчете на 100 г м.т.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что величина диуреза зависит от вида используемой нагрузки и под влиянием экзогенного тироксина существенно не изменяется (табл.1). При этом максимальные значения объема мочи в контрольных и экспериментальных группах животных выявлены при введении воды и 3% раствора хлорида натрия. В то же время минимальные показатели объема мочи зарегистрированы при использовании 0,8% солевого раствора. Отметим, что в условиях нагрузки животных 0,3% и 0,8% растворами хлорида натрия наблюдается снижение показателя диуреза в группе крыс, получавших тироксин, по сравнению с контролем. В табл. 2 представлены показатели динамики клиренса креатинина под влиянием водной и солевых нагрузок. Полученные результаты показывают, что в условиях водной нагрузки через 24 часа после однократного введения тироксина отмечается достоверное снижение клиренса креатинина. В группах крыс, получавших тироксин, введение 0,8% и 3%

растворов сопровождалось повышением изучаемого показателя в 1,3 и 2,3 раза соответственно, в сравнении с результатами, полученными при водной нагрузке. Между тем, в контрольной группе крыс зарегистрировано достоверное повышение клиренса креатинина при введении 0,8% раствора хлорида натрия в 1,3 раза, а при введении 2% солевого раствора – в 1,8 раза в сравнении с нагрузкой водой и 0,3% солевым раствором. В табл. 3 представлены величины почечной экскреции нитритов и нитратов. Полученные результаты свидетельствуют о том, что введение тироксина сопровождается увеличением почечного выделения данных веществ при водной нагрузке (в 2 раза) в сравнении с контрольной группой. В то же время, в условиях нагрузки 0,8% раствором данный показатель был выше у интактных крыс (в 2 раза), а при нагрузке 3% раствором не имел достоверных межгрупповых отличий, хотя превышал аналогичный параметр, установленный при водной нагрузке в 10 раз для контрольных и в 5 раз у крыс, получавших тироксин. Анализ почечной экскреции осмотически активных веществ (ОАВ) (табл.4) выявил прямую зависимость данного показателя от величины осмоляльности нагрузочной пробы. Не установлено достоверного изменения почечного выделения ОАВ под влиянием тироксина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее было показано, что острая и хроническая осмотические нагрузки растворами хлорида натрия приводят к существенному повышению почечной экскреции метаболитов оксида азота – нитритов и нитратов, а также к повышению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. В свою

Таблица 3

**Влияние однократного введения крысам тироксина в количестве 50 мкг
на 100 г м.т. на величину экскреции нитритов и нитратов – мкмоль/ч/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)**

Группы	Вид нагрузки				
	вода	0,3% р-р NaCl	0,8% р-р NaCl	2% р-р NaCl	3% р-р NaCl
Контроль, n=10	0,021±0,008	0,054±0,010	0,092±0,009	0,066±0,0013	0,203±0,027
Введение тироксина, n=10	0,042±0,007p<0,01	0,067±0,012	0,041±0,012p<0,01	0,144±0,021p<0,01	0,188±0,019

p – показатель достоверности отличий между группами крыс, получавших тироксин и контрольными животными; n – число наблюдений.

Таблица 4

**Влияние однократного введения крысам тироксина в количестве 50 мкг
на 100 г м.т. на величину экскреции ОАВ – мосмоль/ч/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)**

Группы	Вид нагрузки				
	вода	0,3% р-р NaCl	0,8% р-р NaCl	2% р-р NaCl	3% р-р NaCl
Контроль, n=10	0,21±0,04	0,28±0,02	0,41±0,03	1,19±0,17	1,94±0,09
Гипертиреоз, n=10	0,22±0,03	0,23±0,05	0,44±0,04	1,21±0,12	1,85±0,014

p – показатель достоверности отличий между группами крыс, получавших тироксин, и контрольными животными; n – число наблюдений.

очередь, величина индуцированного осмотической нагрузкой прироста СКФ (почечного функционального резерва – ПФР) тесно коррелирует с темпами выделения почками NO_2^- и NO_3^- . По данным литературы, перестройка параметров гемодинамики и функционального состояния почек при экспериментальном гипертиреозе, во многом обусловлена изменениями активности РАС и системы оксида азота [1]. Исследования активности NO-синтаз показали, что в сравнении с эу- и гипотиреоидными животными при экспериментальном гипертиреозе данный показатель повышается в почках (корковое и мозговое вещество), в сосудах и левом желудочке, в то время как в правом желудочке активность фермента существенно не изменялась [2]. Действительно, достоверное повышение почечной экскреции основных метаболитов молекулы оксида азота – нитратов и нитритов под влиянием тироксина отмечено в условиях водной нагрузки. Возможно, состояние тиреоидного статуса организма является важным фактором, определяющим не только интенсивность продукции оксида азота, но и чувствительность NO-синтаз [8,9]. Полученные данные показывают, что при назначении тироксина значительное повышение почечной экскреции нитратов и нитритов происходит под влиянием 2% раствора хлорида натрия, в то время, как в контрольной группе – в условиях нагрузки 3% солевым раствором. Максимальные величины стимулированной 3% раствором хлорида натрия почечной экскреции нитратов и нитритов не имеют достоверных межгрупповых отличий. Такие результаты позволяют высказать предположение о том, что через 24 часа после однократного введения тироксина мощность систем, продуцирующих оксид азота в организме, суще-

ственно не изменяется. Возможно, выявленные особенности выделения почками нитратов и нитритов при введении тироксина носят адаптивный характер в ответ на усиление активности ренин-ангиотензиновой системы, обуславливающее снижение клиренса креатинина и повышение сосудистого тонуса [10]. Наряду с изменениями показателей деятельности почек на сосудисто- клубочковом уровне, мы регистрируем реакцию канальцевого отдела нефрона на введение тироксина. Во-первых, снижение объема диуреза в условиях нагрузки 0,3% раствором хлорида натрия. Во-вторых, увеличение выделения почками избытка ОАВ в контрольной группе сочетается с закономерным повышением СКФ, в то время, как у животных, получавших тироксин, достоверный рост СКФ отмечается только при нагрузке 3% солевым раствором. Следовательно, в экспериментальной группе крыс выведение избытка ОАВ в диапазоне осмотических нагрузок 0,3-2% растворами хлорида натрия осуществляется, главным образом, за счет снижения их канальцевой реабсорбции [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Назначение тироксина вызывает устойчивое снижение скорости клубочковой фильтрации во всех сериях исследований, за исключением нагрузки 3% раствором хлорида натрия.

2. Тироксин оказывает стимулирующее влияние на почечную экскрецию нитратов и нитритов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rodriguez-Gomez I, Sainz J, Wangenstein R et al. Increased pressor sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats. *Hypertension* 2003;42(2):220-225
2. Quesada A, Sainz J, Wangenstein R et al. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats. *Eur J*

Endocrinol 2002;147(1):117-122

3. Vargas F, Montes R, Sabio JM, Garcia-Estan J. Role of nitric oxide in the systemic circulation of conscious hyper- and hypothyroid rats. *Gen Pharmacol* 1994;25(5):887-891

4. Sabio JM, Garcia-Estan J, Garcia del Rio C, Vargas F. Effects of Nw-nitro L-arginine methyl ester on the response to NaCl load in hyper- and hypothyroid rats. *Horm Metab Res* 1994;26(9):409-412

5. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицын НС. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Наука, М, 1998

6. Гоженко АИ. Роль оксида азота в молекулярно-клеточных механизмах функции почек. *Украинский биохимический журнал* 2002;74(4а): 96

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

19-20

8. Vargas F, Fernandez-Rivas A, Osuna A. Effects of methimazole in the early and established phases of NG-nitro-L-arginine methyl ester hypertension. *Eur J Endocrinol* 1996;135(4): 506-513

9. Moreno JM, Wangensteen R, Sainz J et al. Role of endothelium-derived relaxing factors in the renal response to vasoactive agents in hypothyroid rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(1):182-188

10. Garcia del Rio C, Moreno MR, Osuna A et al. Role of the renin-angiotensin system in the development of thyroxine-induced hypertension. *Eur J Endocrinol* 1997; 136(6): 656-660

11. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек. Дисс... д-ра мед. наук, Черновцы, 1987; 368

Поступила в редакцию 18.05.2004 г.

© С.Х.Аль-Шукри, М.Г.Рыбакова, И.А.Корнеев, 2004
УДК [616.613+616.617]-006.6-036.8

С.Х.Аль-Шукри, М.Г.Рыбакова, И.А.Корнеев

ПРОГНОЗ ПРИ КАРЦИНОМАХ ПОЧЕЧНОЙ ЛОХАНКИ И МОЧЕТОЧНИКА: РОЛЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ, ЭКСПРЕССИИ ПРОТЕИНА КИ-67 И КЛЕТОЧНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ СТРОМЫ

S.Kh.Al-Shukri, M.G.Rybakova, I.A.Korneev

PROGNOSIS IN CARCINOMAS OF THE RENAL PELVIS AND URETER: THE ROLE OF CLINICAL SIGNS, EXPRESSION OF PROTEIN KI-67 AND CELLULAR INFILTRATION OF STROMA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Проанализировать клинические проявления рака почечной лоханки и мочеточника, его классические морфологические признаки, дать количественную оценку экспрессии протеина Ki-67 и клеточной инфильтрации стромы карцином, а также выявить показатели, позволяющие определить принадлежность больных к группам высокого и низкого рисков прогрессирования и рецидивирования рака. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Ретроспективно изучены данные первичного обследования и пятилетнего диспансерного наблюдения после радикального оперативного лечения 37 больных переходноклеточным раком почечной лоханки и мочеточника. В дополнение к стандартному клиническому обследованию и обзорному морфологическому анализу в удаленной ткани новообразований изучали содержание клеток-эффекторов стромы карцином и рассчитывали индекс пролиферации Ki-67. Полученные результаты сопоставляли с рецидивированием новообразований в мочевой пузырь и пятилетней выживаемостью пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Пятилетняя выживаемость без прогрессирования рака была ниже у больных с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы ($p=0,038$), левосторонним расположением опухоли ($p=0,043$), поздней обращаемости при наличии симптомов заболевания ($p=0,035$), группой крови В(III) ($p=0,005$), лейкоцитозом со сдвигом формулы влево ($p=0,001$), низким уровнем протромбина ($p=0,022$), высоким уровнем креатинина ($p=0,024$), низким удельным весом мочи ($p=0,030$), большей глубиной инвазии ($p=0,003$), низкой степенью дифференцировки ($p=0,002$), рецидивирующим течением ($p=0,042$), коротким «светлым» безрецидивным промежутком ($p=0,023$), высоким индексом пролиферации Ki-67 ($r=0,48$; $p=0,003$), а также более выраженной инфильтрацией опухолевой стромы макрофагами ($r=0,28$; $p=0,015$) и эозинофильными лейкоцитами ($t=3,76$; $p=0,001$). При регрессионном анализе о вероятности рецидивирования рака в мочевой пузырь наиболее точно свидетельствовали низкая степень дифференцировки ($p=0,0001$) и высокие значения индекса Ki-67 ($p=0,0005$). При прогнозировании пятилетней выживаемости без прогрессии согласно результатам многофакторного анализа ($R^2=0,81$; $F=40,93$; $p<0,0001$) наиболее ценными признаками оказались G-категория, индекс Ki-67 и выраженность стромальной инфильтрации макрофагами. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Совокупная оценка клинических, традиционных морфологических, а также дополнительных морфометрических и иммуногистохимических показателей у больных с карциномами почечной лоханки и мочеточника позволяет уточнить риск рецидивирования и прогрессирования рака.

Ключевые слова: рак почечной лоханки и мочеточника, прогноз, клинические признаки, клетки-эффекторы стромы, Ki-67.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to analyze clinical manifestations of carcinoma of the renal pelvis and ureter, its classical morphological signs, to give quantitative assessment of expression of protein Ki-67 and cell infiltration of carcinoma stroma, and to reveal indicators allowing to refer the patients to groups of high and low risk of progressing and recurrences of carcinoma. **PATIENTS AND METHODS.** A retrospective investigation of findings of the original examination and five-year dispensary follow-up was carried out after operative treatment of 37 patients with transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. In addition to a standard clinical examination and general morphological analysis the content of cells-effectors of stromas of carcinomas were studied in the ablated tumor tissues and Ki-67 proliferation index was calculated. The data obtained were compared with recurrent growths into the urinary bladder and five-year survival of the patients. **RESULTS.** Five-year survival without progressing carcinoma was lower in patients with coexisting benign prostate hyperplasia ($p=0.038$), left side position of the tumor ($p=0.043$), late consultation with a doctor for symptoms of the disease ($p=0.035$), B(III) blood group ($p=0.005$), leukocytosis with formula shift to the left ($p=0.001$), low level of prothrombin ($p=0.022$), high creatinin level ($p=0.024$), low specific weight of urine ($p=0.30$), great depth of invasion ($p=0.003$), low degree of differentiation ($p=0.002$), recurring course ($p=0.042$), short «light» gap without recurrences ($p=0.023$), high index of proliferation of Ki-67 ($r=0.48$; $p=0.003$), and more pronounced infiltration of stroma tumor by macrophages ($r=0.28$; $p=0.015$) and eosinophilic leukocytes ($t=3.76$; $p=0.001$). The regression analysis more exactly demonstrated the probability of recurrent carcinoma into the bladder by revealing low degree of differentiation ($p=0.0001$) and high values of Ki-67 index ($p=0.0005$). For prognosis of five year survival without progression according to the results of multifactorial analysis ($R^2=0.81$; $F=40.93$; $p<0.0001$) the most valuable signs proved to be G-category, index Ki-67 and degree of stroma infiltration by macrophages. **CONCLUSION.** The combined assessment of clinical, traditional morphological and additional morphometrical and immunohistochemical indices in patients with carcinomas of the renal pelvis and ureter allows to make more exact prognosis of risk of recurrences and progressing of carcinoma.

Key words: carcinoma of the renal pelvis and ureter, prognosis, clinical signs, cells-effectors of stroma, Ki-67.

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли почечной лоханки и мочеточника встречаются редко и составляют около 3 % онкоурологических заболеваний. В большинстве случаев они представлены переходноклеточным раком, для которого характерна мультифокальность поражения и частое рецидивирование после радикального хирургического лечения. В связи с этим при лечении больных раком верхних мочевых путей наибольшее распространение получило радикальное оперативное вмешательство – расширенная нефроуретрэктомия с резекцией мочевого пузыря [1, 2]. Известно, что переходноклеточные карциномы отличаются высокой степенью неоднородности злокачественного потенциала. Классические морфологические показатели, отражающие распространение рака и степень дифференцировки клеток новообразования, не всегда позволяют полноценно прогнозировать его биологическое поведение. Поэтому радикальное вмешательство у больных с низким риском прогрессирования рака необоснованно высоко травматично и приводит к потере нормально функционирующей почечной ткани. С другой стороны, у больных агрессивным раком для предотвращения распространения заболевания наряду с радикальным удалением опухоли требуется комплексное лечение с применением арсенала химиопрепаратов и иммунотерапии. В настоящее время у больных с прогностически благоприятными поверхностными высокодифференцированными новообразованиями верхних мочевых путей все чаще успешно применяются органосохраняющие операции [3, 4], однако для более точного прогнозирования течения заболевания необходим поиск дополнительных факторов, указывающих на риск прогрессирования и рецидивирования рака [5]. Изучение пролиферативного потенциала карцином и реакций противоопухолевого иммунитета наряду с классическими морфологическими критериями и клинической картиной заболевания позволяет повысить точность предсказания [6, 7].

Одним из возможных способов, позволяющих дать количественную оценку пролиферативной активности новообразований, является изучение экспрессии протеина Ki-67 – белка, который образуется в ядре делящейся клетки и разрушается после завершения митоза. Реакции противоопухолевого иммунитета можно анализировать путем изучения инфильтрации стромы опухоли свободными клетками эффекторного звена. Данные исследователей о прогностической ценности применения каждой из этих методик у больных переходноклеточным раком оказались противоречивыми [5, 7–11], а результаты их совместного использования при

карциномах верхних мочевых путей до настоящего времени не были опубликованы.

Целью нашего исследования являлось изучение клинических проявлений рака почечной лоханки и мочеточника, его классических морфологических признаков (глубины инвазии и степени дифференцировки), экспрессии протеина Ki-67 и клеточной инфильтрации стромы карцином. Полученные данные мы сопоставили с послеоперационными показателями выживаемости больных и рецидивированием рака в мочевой пузырь, при этом были выявлены наиболее ценные признаки, позволяющие определять принадлежность больных к категориям высокого и низкого рисков опухолевого прогрессирования и рецидивирования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа основана на материалах ретроспективного изучения данных обследования и диспансерного наблюдения 47 больных (35 мужчин, 12 женщин) раком почечной лоханки и мочеточника, оперированных в клинике урологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в 1979 – 1997 гг. Средний возраст больных составил 62 ± 1 года.

Большинство больных поступили в клинику с жалобами на примесь крови в моче и боли в поясничной области. Срок от начала клинических проявлений заболевания до госпитализации варьировал от трех дней до четырех лет и в среднем составил $7,8 \pm 1,2$ месяца. Пациентам выполняли стандартное клиническое обследование, при котором уточняли степень распространения заболевания и определяли возможность радикального хирургического лечения. Всем больным была произведена радикальная нефроуретерэктомия с резекцией мочевого пузыря. При морфологическом исследовании во всех случаях диагностирован переходноклеточный рак с глубиной инвазии pT1, pT2, pT3 и pT4 у 3 (8%), 7 (19%), 22 (59%) и 5 (14%) больных и степенью дифференцировки G1, G2 и G3 – у 26 (70%), 3 (8%) и 8 (22%) пациентов, соответственно. Перед выпиской из стационара производили контрольное клиническое обследование и рекомендовали регулярное диспансерное наблюдение для своевременного выявления рецидивирования и прогрессирования рака. Впоследствии у большинства больных (76%) были обнаружены рецидивы опухоли в мочевом пузыре – поверхностные переходноклеточные карциномы, по поводу которых больных повторно госпитализировали для проведения трансуретральной резекции. Сроки появления рецидивов варьировали от 3 до 62 месяцев и в среднем составили 8 ± 1 месяцев. Выживаемость после первого, третьего и пятого

годов послеоперационного наблюдения составила 62%, 33% и 20%, соответственно, при этом все больные умерли от прогрессирования рака.

Приготовление препаратов. Кусочки ткани опухоли, полученной при оперативном вмешательстве, фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина и заливали в парафин, после чего срезы толщиной 5 мкм, окрашенные гематоксилин-эозином, были подвергнуты обзорному морфологическому исследованию. Распределение пациентов по глубине инвазии и степени дифференцировки опухолевой ткани было произведено в соответствии с постхирургической гистопатологической классификацией TNMG [12].

Исследование клеток эффекторов производили с использованием бинокулярного микроскопа при 600-кратном увеличении в 15 полях зрения. Подсчет выполняли по препаратам, окрашенным азур-эозином по Романовскому с толщиной среза 5 мкм (рис.1). Условиями подсчета клеток-эффекторов были отсутствие в поле зрения фолликулоподобных скоплений лимфоцитов и очаговых скоплений других клеток-эффекторов, а также большого количества капилляров.

Методика выявления антигена Ki-67 и расчета индекса мечения. Срезы опухоли толщиной 5 мкм были приготовлены последовательно с участками ткани, предназначенными для обзорного морфологического анализа. После депарафинизации их обрабатывали 3% раствором перекиси водорода и выдерживали в цитратном буфере в микроволновой печи. Далее ткань охлаждали и после обработки 5% конской сывороткой инкубировали с моноклональными антителами MIB-1 (1:100; Immunotech. Inc., Westbrook, USA) в течение 12 часов при температуре 4° С. Затем производили обработку конским IgG и стрептавидином, конъюгированным с пероксидазой. Для визуализации ткань обрабатывали раствором 3-амино-9-этилкарбазола (AEC, Sigma, Pool, UK). Интенсивное желто-коричневое окрашивание ядра раковой клетки оценивали как положительную реакцию на Ki-67 антиген (рис. 2). При увеличении 600× подсчитывали количество Ki-67 антиген-положительных клеток в 15 полях зрения, в каждом из которых определяли значение индекса мечения (число Ki-67 антиген-положительных клеток на 100 раковых клеток) и рассчитывали его среднее значение.

Статистическая обработка. Полученные данные были обработаны с помощью стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.5.0, Statistics for Windows v.6.0 и др.). Выявление зависимости между признаками проведено при помощи t-критерия Стью-

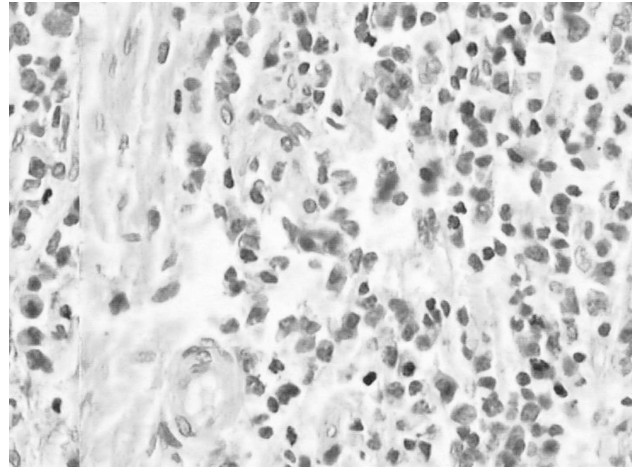


Рис. 1. Переходноклеточный рак почечной лоханки, увеличение 600×, окраска азур-эозином по Романовскому. Определяется выраженная макрофагальная инфильтрация.

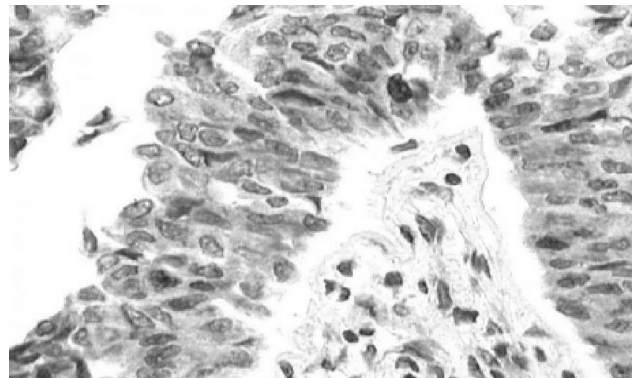


Рис. 2. Переходноклеточный рак почечной лоханки, увеличение 600×, окраска гематоксилин-эозином. Определяется экспрессия Ki-67 – окрашенные ядра опухолевых клеток.

дента, а для анализа различий между средними величинами в группах использованы t-критерии Стьюдента и парный td-тест. Влияние наиболее значимых признаков установлено при помощи множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении отдаленных результатов лечения больных раком почечной лоханки и мочеточника были обнаружены закономерности, указывающие на прогностическое значение клинической картины заболевания, а также классических и дополнительных морфологических признаков. Так, в послеоперационном периоде рецидивы рака в мочевом пузыре чаще выявляли у больных, страдающих начальными проявлениями ишемической болезни сердца ($t=2,148$; $p=0,035$), имеющих высокую СОЭ ($t=2,00$; $p=0,049$), низкий уровень протромбина ($t=2,78$; $p=0,008$), высокий уровень фибриногена ($t=2,58$; $p=0,014$) и низкое содержание лейкоцитов в моче ($t=2,21$; $p=0,031$). Кроме того, чаще рецидивировали более инвазивные ($t=2,48$; $p=0,015$) и менее дифференцированные ($t=4,10$; $p<0,001$)

карциномы с высоким индексом пролиферации Ki-67 ($t=4,34$; $p<0,001$) и более выраженной инфильтрацией стромы эозинофильными лейкоцитами ($t=3,10$; $p=0,003$) и макрофагами ($t=3,15$; $p=0,003$).

Выживаемость без признаков прогрессирования была меньше у курящих табак пациентов ($r=0,22$; $p=0,063$), длительно не обращавшихся за медицинской помощью, несмотря на наличие симптомов заболевания ($r=0,27$; $p=0,035$), предъявлявших при поступлении жалобы на боли в поясничной области ($r=0,21$; $p=0,075$), страдающих сопутствующей артериальной гипертензией ($r=0,22$; $p=0,063$), а также имевших группу крови В(III) ($r=0,32$; $p=0,005$), повышенный уровень лейкоцитов ($r=0,21$; $p=0,088$) и миелоцитов крови ($r=0,39$; $p=0,001$), низкий уровень протромбина ($r=0,31$; $p=0,022$), высокий уровень креатинина ($r=0,34$; $p=0,024$), а также низкую относительную плотность мочи ($r=0,30$; $p=0,030$) и обострение хронического панкреатита после операции ($r=0,25$; $p=0,031$). Кроме того, меньше прожили больные с более инвазивными ($r=0,36$; $p=0,001$) и менее дифференцированными ($r=0,30$; $p=0,008$) переходноклеточными карциномами с высоким индексом пролиферации Ki-67 ($r=0,48$; $p=0,003$) и выраженной инфильтрацией стромы макрофагами ($r=0,28$; $p=0,015$) и эозинофильными лейкоцитами ($t=3,76$; $p=0,001$). Низкая выживаемость была также характерна для пациентов с рецидивирующим раком почечной лоханки и мочеточника ($r=0,24$; $p=0,042$) и коротким «светлым» безрецидивным промежутком ($r=0,27$; $p=0,023$). В течение первых трех лет после операции умерло больше больных с сопутствующей доброкачественной гиперплазией предстательной железы ($t=2,12$; $p=0,038$), а у пациентов, проживших после операции пять лет без прогрессирования рака, новообразования чаще были расположены справа ($t=2,41$; $p=0,043$). При помощи факторного анализа было установлено, что распределение клеток-эффекторов иммунной системы в строме карцином подчиняется определенным закономерностям, при этом число макрофагов и эозинофильных лейкоцитов находится в зависимости от значения индекса пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани и связано с выживаемостью больных ($r=0,28$).

На основании результатов множественного регрессионного анализа были выявлены наиболее значимые признаки, связанные с рецидивированием рака в мочевой пузырь и выживаемостью после радикального хирургического лечения, а также получены выражения, позволяющие предсказывать вероятное неблагоприятное течение заболевания на различных этапах обследования и лечения. Во время сбора анамнеза при поступлении больного в

стационар о принадлежности больного к прогностически неблагоприятной группе свидетельствуют сопутствующая артериальная гипертензия и большая продолжительность периода симптоматических проявлений основного заболевания ($R^2=0,11$; $F=4,74$; $p=0,012$). На этапе клинико-лабораторного обследования уточнить прогноз позволяет определение уровней протромбина и креатинина крови ($R^2=0,33$; $F=10,14$; $p=0,0003$). Постхирургическое гистопатологическое заключение о глубине инвазии и степени дифференцировки рака дает возможность оценить риск рецидивирования и прогрессирования вне зависимости от других клинических признаков. Так, риск рецидивирования рака почечной лоханки и мочеточника в мочевой пузырь может быть рассчитан следующим образом ($R^2=0,18$; $F=16,84$; $p<0,0001$):

$$PP = (1,145 - 0,223 \times G) \times 100\% \quad (1),$$

где

PP – показатель, характеризующий риск развития рецидива рака,

G – степень дифференцировки опухолевых клеток ($G_1 = 3$, $G_2 = 2$, $G_3 = 1$).

Более точно ($R^2=0,35$; $F=20,55$; $p<0,0001$) предсказать вероятность рецидивирования рака почечной лоханки можно при помощи расчета индекса пролиферации Ki-67:

$$PP = (0,03 \times Ki-67_{Max} - 0,29) \times 100\% \quad (2),$$

где

PP – показатель, характеризующий риск развития рецидива рака,

G – степень дифференцировки опухолевых клеток ($G_1 = 3$, $G_2 = 2$, $G_3 = 1$).

Вероятность пятилетней выживаемости больных без прогрессирования рака можно определить в соответствии со следующим выражением ($R^2=0,29$; $F=12,98$; $p<0,0001$):

$$PB = (0,698 - 0,211 \times pT + 0,171 \times G) \times 100\% \quad (3),$$

где

PB – показатель, характеризующий вероятность пятилетней выживаемости без прогрессирования рака,

PT – глубина инвазии рака ($pT_1=1$, $pT_2=2$, $pT_3=3$, $pT_4=4$),

G – степень дифференцировки опухолевых клеток ($G_1 = 3$, $G_2 = 2$, $G_3 = 1$).

В несколько раз точнее ($R^2=0,81$; $F=40,93$; $p<0,0001$) предсказать вероятность пятилетней выживаемости без прогрессирования рака можно при помощи учета совокупности классических и дополнительных морфологических признаков, а также значения индекса пролиферации Ki-67:

$$PB = (4,229 - 0,107 \times Ki-67 - 0,736 \times G + 0,092 \times MF) \times 100\%, \quad (4)$$

где

ПВ – показатель, характеризующий вероятность пятилетней выживаемости без прогрессирования рака,

Ki-67 – значение индекса пролиферации Ki-67 после изучения 15 полей зрения под увеличением 600×;

G – степень дифференцировки опухоли ($G1 = 3$, $G2 = 2$, $G3 = 1$),

МФ – среднее количество макрофагов стромы, после изучения 15 полей зрения при увеличении 600 ×.

ОБСУЖДЕНИЕ

Прогнозирование риска рецидивирования и прогрессирования карцином верхних мочевых путей является актуальной задачей, так как определяет метод оперативного лечения, позволяет уточнить показания к адьювантной терапии и выбрать режим послеоперационного наблюдения. Наши данные подтверждают классические представления о высоком риске рецидивирования и прогрессирования местно распространенных и низкодифференцированных карцином. До настоящего времени многочисленные попытки обнаружить более информативный прогностический критерий при помощи применения разнообразных морфологических, морфометрических, иммуногистохимических и других методов не увенчались успехом, так как полученные различными исследовательскими группами данные оказались противоречивыми. Согласно современным представлениям для совершенствования качества прогнозирования клинического течения переходноклеточных карцином почечной лоханки и мочеточника может быть применена комплексная оценка признаков, характеризующих общее состояние организма, местное распространение и пролиферативную активность новообразований, адекватность механизмов противоопухолевой защиты и лечебные мероприятия [1].

У обследованных нами больных, получивших радикальное хирургическое лечение, ряд клинических признаков оказался связанным с рецидивированием и прогрессированием рака. Мы подтвердили мнение о том, что курение табака является не только фактором риска развития новообразований уротелия, но также способствует дальнейшему прогрессированию рака [13], а своевременное обращение за медицинской помощью позволяет применить радикальное лечение на начальных этапах развития заболевания и способствует благоприятному прогнозу. О распространенном и прогностически неблагоприятном опухолевом процессе свидетельствуют жалобы на боли в поясничной области, изменения показателей клинического

анализа крови, признаки хронической почечной недостаточности. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы также является неблагоприятным фактором, способным вызвать инфравезикальную обструкцию, застой мочи и, следовательно, увеличение продолжительности экспозиции уротелия к содержащимся в моче канцерогенам и почечную недостаточность [14]. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы и осложнения в работе органов желудочно-кишечного тракта, очевидно, ослабляют способность организма сопротивляться опухолевой прогрессии и также являются прогностически неблагоприятными. Как и в работе J.Flamm [15] нами было установлено, что наличие воспаления в просвете мочевых путей снижает вероятность рецидивирования рака уротелия, что, возможно, обусловлено активацией клеточных механизмов противоопухолевого иммунитета одновременно с воспалительными реакциями. Не до конца изученным вопросом является состояние свертывающей системы крови при канцерогенезе, в нашей работе были обнаружены закономерности, характерные для быстро рецидивирующих и прогрессирующих карцином. Имеются также немногочисленные сообщения о прогностическом значении принадлежности больных раком верхних мочевых путей к группам крови по системе АВН и различиях частоты встречаемости опухолевого поражения правых и левых мочевых путей [16]. Плохой прогноз для подгруппы больных с группой крови В(III) и левосторонней локализацией в нашем исследовании может быть как проявлением недостаточно полно изученных общих закономерностей, так и частной особенностью ретроспективно отобранной когорты пациентов.

Согласно современным представлениям ведущую роль в определении прогноза у больных с карциномами верхних мочевых путей играют морфологические критерии, а для быстро рецидивирующих опухолей характерно быстрое прогрессирование. Наше исследование подтверждает высокую прогностическую ценность верификации распространения и степени дифференцировки рака, а короткий «светлый» безрецидивный промежуток соответствовал низкой выживаемости. В то же время количественный анализ экспрессии протеина Ki-67, отражающей пролиферативную активность новообразования, в нашем исследовании позволил получить более полную информацию о риске рецидивирования и смерти больных от прогрессирования рака. При этом в полученных моделях клинические признаки и информация о глубине инвазии не достигли порога достоверности.

Наряду с гипотезой автономности опухолевого роста существует гипотеза противоопухолевой резистентности, морфологическими проявлениями которой являются скопления клеток-эффекторов иммунной системы в прилежащей к новообразованию соединительной ткани. Известно, что количество и состав инфильтрирующих опухолевую строму клеток позволяет уточнить прогноз при опухолях мочевых путей [5, 7]. В нашей работе было доказано, что стромальная инфильтрация переходноклеточных карцином почечной лоханки и мочеточника является феноменом, зависимым от их пролиферативной активности, а комплексная оценка стромально-паренхиматозных соотношений позволяет существенно дополнить представление о прогнозе заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексная оценка клинических признаков у больных раком почечной лоханки и мочеточника, расчет индекса пролиферации Ki-67 и анализ клеточной инфильтрации стромы карцином в нашем исследовании не только дополняли представление о вероятности рецидивирования и прогрессирования заболевания, основанное на определении глубины инвазии и степени дифференцировки новообразований, но также обладали большей прогностической ценностью на различных этапах обследования и лечения больных.

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. Опухоли мочеполовых органов. СПб: Питер; 2000
2. Матвеев БП. Клиническая онкоурология. Вердана, М;

2003

3. Комяков БК, Идрисов ШН, Новиков АИ и др. Оперативное лечение эпителиальных опухолей верхних мочевыводящих путей. *Урология* 2004; 4: 12 – 15
4. Daneshmand S, Quek ML, Huffman JL. Endoscopic management of upper urinary tract transitional cell carcinoma: long-term experience. *Cancer* 2003; 98(1): 55-60
5. Аль-Шукри СХ, Рыбакова МГ, Маковская АИ и др. Прогностическое значение морфометрических параметров стромы переходноклеточных карцином лоханки почки и мочеточника. *Урология* 2004; 3: 10 – 14
6. Hashimoto H, Sue Y, Saga Y et al. Roles of p53 and MDM2 in tumor proliferation and determination of the prognosis of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int J Urol* 2000; 7(12): 457 – 463
7. Аничков НМ, Толыбеков АС. *Уротелий: норма, воспаление, опухоль*. Алма-Ата: Казахстан; 1987
8. Masuda M, Iki M, Takano Y et al. Prognostic significance of Ki-67 labeling index in urothelial tumors of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1996; 155(6): 1877-1880
9. Kamai T, Takagi K, Asami H et al. Prognostic significance of p27Kip1 and Ki-67 expression in carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Brit J Urol Int* 2000; 86(1): 14-19
10. Moreno Sierra J, Fernandez Perez C, Mazuecos Lopez MP et al. Systematic review about the usefulness and prognostic value of the p53 oncoprotein and proliferation marker Ki-67 for upper urinary tract transitional cell carcinoma. *Arch Esp Urol* 2004; 57(3): 327-335
11. Rey A, Lara PC, Redondo E et al. Ki-67 proliferation index in tumors of the upper urinary tract as related to established prognostic factors and long-term survival. *Arch Esp Urol* 1998; 51(2): 204 – 210
12. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 1997
13. Fleshner N, Garland J, Moadel A et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 1999; 86(11): 2337-2345
14. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. Опухоли мочевого пузыря в пожилом и старческом возрасте. СПб: СПбГМУ им.акад.-И.П.Павлова, 1999
15. Flamm J. Tumor-associated tissue inflammatory reaction and eosinophilia in primary superficial bladder cancer. *Urology* 1992; 40(2): 180-185
16. Kagawa S, Takigawa H, Ghazizadeh M, Kurokawa K. Immunohistological detection of T antigen and ABH blood group antigens in upper urinary tract tumour. *Br J Urol* 1985; 57(4): 386-389

Поступила в редакцию 26.08.2004 г.

© С.Х. Аль-Шукри, Р.Э. Амдий, 2004
УДК 616.65-007.61-089

С.Х. Аль-Шукри, Р.Э. Амдий

ЗНАЧЕНИЕ УРОДИНАМИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРИ НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫХ РЕЗУЛЬТАТАХ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

S.Kh.Al-Shukri, R.E.Amdy

SIGNIFICANCE OF URODYNAMIC INVESTIGATIONS FOR UNSATISFACTORY RESULTS OF OPERATIVE TREATMENT OF BENIGN PROSTATE HYPERPLASIA

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью работы явилось выявление причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Было проведено уродинамическое обследование 27 больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения. У 18 человек после операции сохранялись жалобы на дневную и ночную поллакирию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, императивные позывы на мочеиспускание и др., у других 9 больных также было послеоперационное недержание мочи. Контрольную группу составили 17 больных с хорошими результатами оперативного лечения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Данные уродинамического обследования больных показали, что сохранявшаяся после операции дизурия была обусловлена патологией детрузора: у 16 (59,3%) больных наблюдалась нестабильность детрузора (НД) и у двух (7,4%) - нарушенная сократимость детрузора. У больных с недержанием мочи также были выявлены выраженные нарушения функции детрузора. Так, максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря у них оказалась уменьшенной до $300,1 \pm 30,7$ мл ($p < 0,05$), а НД была диагностирована у 55,6% больных. Одновременно у больных с недержанием мочи были резко снижены показатели профилометрии уретры, характеризующие функцию сфинктера мочевого пузыря - функциональная длина уретры, максимальное уретральное давление и максимальное давление закрытия уретры ($p < 0,001$). По результатам уродинамического обследования у 4 больных с недержанием мочи было диагностировано истинное стрессовое недержание мочи вследствие повреждения сфинктера мочевого пузыря аппарата и у 5 больных - смешанный характер недержания мочи как вследствие повреждения сфинктера, так и дисфункции детрузора (смешанное недержание мочи). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Уродинамическое обследование больных по поводу неудовлетворительных результатов оперативного лечения позволило определить причину дизурии, в том числе и недержания мочи. Точная диагностика особенностей и причин нарушения функции нижних мочевых путей у таких больных помогает в выборе адекватной лечебной тактики.

Ключевые слова: Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, уродинамические исследования, неудовлетворительные результаты оперативного лечения, нестабильность детрузора, недержание мочи.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to detect causes of unsatisfactory results of operative treatment of patients with benign prostate hyperplasia (BPH). **PATIENTS AND METHODS.** Urodynamic examination was performed in 27 patients with unsatisfactory results of operative treatment. Complaints to day and night pollakiuria, feeling of incomplete emptying of the bladder, imperative urges to urination etc. remained in 18 patients. Postoperative urinary incontinence was also noted in 9 patients. The control group consisted of 17 patients with good results of operative treatment. **RESULTS.** Findings of urodynamic examination of patients showed that dysuria retained after operation was due to a pathology of detrusor: 16 (59.3%) patients had detrusor instability (DI) and 2 (7.4%) had impaired contractility of detrusor. Patients with urinary incontinence also had marked impairments of the detrusor function. The maximal cystometric capacity of the bladder in these patients proved to be as little as 300.1 ± 30.7 ml ($p < 0.05$), and DI was diagnosed in 55.6% of patients. At the same time, patients with urinary incontinence had sharply decreased indicators of profilemetry of the urethra characterizing the blood sphincter function of the bladder - the functional length of the urethra, maximal urethral pressure and maximal pressure of urethra closing ($p < 0.001$). The urodynamic examination diagnosed veritable caused by stress urinary incontinence due to a damage of the urinary bladder sphincter in 4 patients. Five patients had mixed character of incontinence of urine due to both a damage of the sphincter and to dysfunction of detrusor (mixed urinary incontinence). **CONCLUSION.** The urodynamic examination of patients for unsatisfactory results of operative treatment allowed determining the cause of dysuria, urinary incontinence included. Exact diagnosis of specific features and causes of impaired function of the lower urinary pathways in such patients helps to choose adequate policy of treatment.

Key words: benign prostate, urodynamic examination, unsatisfactory results of operative treatment, detrusor instability, urinary incontinence, hyperplasia.

ВВЕДЕНИЕ

Неудовлетворительные результаты оперативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) наблюдаются у 10-25% больных [1,2]. Особенно часто сохраняются дневная и ночная поллакиурия, императивные позывы на мочеиспускание. Полагают, что указанные симптомы должны исчезать максимум через 6 месяцев после операции [3]. Кроме того, у 0,5-2% больных как осложнение оперативного лечения наблюдается недержание мочи [4]. Весьма актуальным и достаточно малоизученным остается вопрос о функциональном состоянии нижних мочевых путей у таких больных. Целью нашей работы явилось выявление причин неудовлетворительных результатов хирургического лечения больных ДГПЖ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено уродинамическое обследование 27 больных (1-я группа), средний возраст $62,4 \pm 1,4$ года, после оперативного лечения ДГПЖ, из которых у 18 человек после операции сохранялись жалобы на дневную и ночную поллакиурию, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, императивные позывы на мочеиспускание и др., у других 9 больных также было послеоперационное недержание мочи.

Данные о распределении больных 1-й группы по виду оперативного лечения и возрасту представлены в табл. 1. Оперативное лечение было выполнено этим больным в среднем за $1,3 \pm 0,52$ года до уродинамического исследования (от 6 месяцев до 11 лет).

Контрольную группу (2-я группа) составили 17 больных с хорошими результатами оперативного лечения. Средний возраст больных 2-й группы составил $61,8 \pm 0,9$ года, продолжительность болезни у больных 2-й группы была $6,2 \pm 0,14$ года (от 4 до 7 лет). Уродинамическое обследование было им проведено через 6 месяцев после оперативного лечения.

Как при первичном, так и при контрольных обследованиях тщательно собирали анамнез, подроб-

но учитывали жалобы больных, заполняя вместе с ними карту I-PSS и оценки качества жизни.

Кроме выяснения жалоб, трансабдоминальное ультразвуковое исследование мочевого пузыря и предстательной железы, позволявшее определить ее объем и количество остаточной мочи. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование предстательной железы проводили в сагиттальной, продольной и фронтальной проекциях на ультразвуковом аппарате фирмы «Kontron» (Франция). Объем предстательной железы определяли по формуле: $V=0,542 \times a \times b \times c$, где V – объем предстательной железы и a, b, c – сагиттальный, продольный и фронтальный размеры предстательной железы.

Всем больным выполняли комплексное уродинамическое исследование, включавшее урофлоуметрию, цистометрию и профилометрию уретры. Уродинамические исследования проводили на компьютеризированной уродинамической установке «MENUET» фирмы «DANTEC» (Дания). Для стандартизации терминологии, оборудования и проведения уродинамических исследований Международный комитет по недержанию мочи, International Continence Society (ICS), разработал специальные сообщения, содержащие определения основных уродинамических понятий и рекомендации по проведению уродинамических исследований [5,6]. Терминология, оборудование и методы проведения уродинамических исследований, используемые в нашей работе, соответствуют рекомендациям ICS.

При цистометрии проводили катетеризацию мочевого пузыря специальным уродинамическим двухходовым уретральным катетером размером N 7 по шкале Шарьера. После определения количества остаточной мочи мочевой пузырь наполняли стерильной жидкостью со скоростью 50 мл/с в положении больного стоя. При этом автоматически регистрировались давление в мочевом пузыре (внутрипузырное давление) и брюшной полости (абдоминальное давление) и объем введенной в мочевой пузырь жидкости (водная цистометрия).

Внутрипузырное давление является суммой двух компонентов: абдоминального и детрузорного. Аб-

доминальная составляющая обусловлена внутрибрюшным давлением и возрастает при напряжении мышц передней брюшной стенки, при натуживании и т.д., т.е. при повышении внутрибрюшного давления. Детрузорная составляющая создается непосред-

Распределение больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения ДГПЖ по видам операции и возрасту ($\bar{X} \pm m$)

Характеристики	1-я группа	
	больные без недержания мочи (n=18)	больные с недержанием мочи (n=9)
Возраст больных, лет	$61,5 \pm 1,4$	$63,2 \pm 1,4$
ТУРП, количество больных, %	12 (66,7%)	5 (55,6%)
Открытая аденомэктомия, количество больных, %	6 (33,3%)	4 (44,4%)
Время от оперативного лечения до уродинамического обследования, месяцы	$20,1 \pm 7,1$	$11,1 \pm 2,1$

Таблица 2

Симптомы нарушений мочеиспускания у больных после оперативного лечения ДГПЖ

Симптомы нарушения мочеиспускания	Группы больных	
	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=17)
Частое дневное мочеиспускание, количество больных, %	17 (62,9%)	1 (5,9%)
Императивные позывы на мочеиспускание, количество больных, %	13 (48,1%)	1 (5,9%)
Никтурия, количество больных, %	12 (44,4%)	-
Эпизоды ургентного недержания мочи, количество больных, %	11 (40,7%)	-
Вялая струя мочи, количество больных, %	8 (29,6%)	-
Стрессовое недержание мочи, количество больных, %	6 (22,2%)	-
Чувство неполного опорожнения мочевого пузыря, количество больных, %	4 (14,8%)	-
Напряжение при мочеиспускании, количество больных, %	2 (7,4%)	-

Таблица 3

Количественная оценка симптомов нарушения мочеиспускания и качества жизни по шкале I-PSS у больных после оперативного лечения ДГПЖ ($\bar{X} \pm m$)

Клинический показатель	Группы больных	
	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=17)
Суммарный индекс симптоматики по шкале I-PSS, баллы	15,1 $\pm$ 1,3**	3,6 $\pm$ 0,7
Суммарный индекс ирритативной симптоматики по шкале I-PSS, баллы	9,5 $\pm$ 0,8**	2,4 $\pm$ 0,4
Суммарный индекс обструктивной симптоматики по шкале I-PSS, баллы	5,7 $\pm$ 0,9**	1,3 $\pm$ 0,3
Индекс качества жизни, баллы	5,0 $\pm$ 0,2**	1,6 $\pm$ 0,2

Примечание:** – достоверные различия по сравнению с 2-й группой ($p < 0,01$).

ственно мышечными элементами мочевого пузыря и увеличивается при их сокращении. Согласно рекомендациям ICS, абдоминальное давление может быть измерено как давление в прямой кишке при помощи ректального датчика давления. Детрузорное давление, наиболее полно отражающее функцию мочевого пузыря, рассчитывалось автоматически как разность давления в мочевом пузыре и давления в прямой кишке.

При цистометрии в фазу наполнения могут быть выявлены нарушения сократительной активности детрузора, обозначаемые как нестабильность детрузора (НД). НД диагностировалась, согласно критериям ICS, при повышении детрузорного давления более чем на 15 см.вод.ст. в результате произвольных сокращений детрузора [5,6]. При достижении максимального наполнения мочевого пузыря (при появлении императивного позыва на мочеиспускание) больному предлагали помочиться. В фазу опорожнения мочевого пузыря, наряду с пузырным, абдоминальным и детрузорным давлениями, регистрировалась объемная скорость мочеиспускания и объем выделенной жидкости (т.н. микционная цистометрия, исследование «давление-поток»).

При измерении профиля уретрального давления из мочевого пузыря кнаружи по уретре со скоростью 2 мм/с двигался специальный трехходовой уродинамический катетер. На катетере одно из отверстий расположено дистально, два других – проксимально на расстоянии 5 см от дистального отверстия. Движение катетера с постоянной заданной скоростью обеспечивалось специальным механизмом уродинамической установки – пуллером.

При этом регистрировалось давление в мочевом пузыре (дистальное отверстие катетера), уретра орошалась через одно из проксимальных отверстий катетера жидкостью с объемной скоростью 2 мл/с и через другое, проксимальное отверстие, измерялось внутриуретральное давление. Автоматически вычислялось давление закрытия уретры: разность между внутриуретральным и внутрипузырным давлениями.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической статистики. Для описания средних групповых значений признаков рассчитывали средние арифметические и их стандартные ошибки, в ряде случаев и 95%-ные доверительные интервалы. Для анализа межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Симптоматика и ее выраженность у больных 1-й и 2-й групп представлена в табл. 2.

Больные 1-й группы чаще всего предъявляли жалобы на частое дневное (менее чем через 2 часа) мочеиспускание, на императивные позывы на мочеиспускание, на никтурию (более 2 раз) и на ургентное недержание мочи.

Среднее значение суммарного балла симптоматики по шкале I-PSS у этих больных составило 15,1 $\pm$ 1,3 балла, в т.ч. среднее значение суммарного балла обструктивных симптомов (1-й, 3-й, 5-й и 6-й вопросы шкалы I-PSS) равнялось 5,7 $\pm$ 0,9 балла, а среднее значение суммарного балла ирритативных симптомов (2-й, 4-й и 7-й вопросы шкалы

Основные клинические результаты оперативного лечения больных ДГПЖ ($X \pm m$)

Клинический показатель	Группы больных	
	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=17)
Максимальная объемная скорость мочеиспускания, мл/с	17,9 $\pm$ 1,6	17,1 $\pm$ 0,9
Размер предстательной железы, см ³	38,6 $\pm$ 2,1	37,4 $\pm$ 3,9
Объем остаточной мочи, мл	26,4 $\pm$ 10,4	25,3 $\pm$ 5,6
Уровень простатического специфического антигена, нг/мл	4,2 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,4

Таблица 4 (императивный позыв на мочеиспускание возникал при введении менее, чем 250 мл жидкости), у 12 (44,4%) больных – гиперемия шейки мочевого пузыря, у 7 (25,9%) – трабеку-

лярность стенки мочевого пузыря, у 3 (11,1%) – открытая, зияющая шейка мочевого пузыря, у одного (5,6%) больного – стриктура дистального отдела уретры и еще у одного (5,6%) больного – умеренно увеличенные аденоматозные узлы. Больным 2-й группы цистоскопию не проводили.

Таким образом, у больных 1-й группы преобладали т.н. ирритативные симптомы нарушения мочеиспускания, значительно ухудшающие качество жизни.

У больных 2-й группы существенных жалоб на нарушения мочеиспускания не было.

Следовательно, у больных 1-й группы после операции сохранялись выраженные нарушения акта мочеиспускания, значительно ухудшающие качество жизни.

Основные клинические показатели больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 4.

У 5 больных 1-й группы с недержанием мочи результаты урофлоуметрии не были репрезентативными, т.к. из-за выраженного нарушения накопительной функции мочевого пузыря объем мочеиспускания даже при повторной урофлоуметрии составлял менее 150 мл, и поэтому результаты исследования этих больных при статистическом анализе не учитывали.

Достоверных статистических различий по основным клиническим показателям (максимальная объемная скорость мочеиспускания, количество остаточной мочи, объем предстательной железы, уровень простатического специфического антигена) между больными 1-й и 2-й групп мы не обнаружили.

При цистоскопии у 10 (37,1%) больных 1-й группы отмечено снижение емкости мочевого пузыря

лярность стенки мочевого пузыря, у 3 (11,1%) – открытая, зияющая шейка мочевого пузыря, у одного (5,6%) больного – стриктура дистального отдела уретры и еще у одного (5,6%) больного – умеренно увеличенные аденоматозные узлы. Больным 2-й группы цистоскопию не проводили.

Таким образом, сравнение результатов оперативного лечения у больных ДГПЖ не выявило какого-нибудь признака, на основании которого можно было бы достоверно судить об особенностях и причинах нарушения функции нижних мочевых путей (НМП).

Из данных, представленных в табл. 5, видно, что у больных 1-й группы по сравнению с больными контрольной 2-й группы достоверно были снижены объем мочевого пузыря при появлении первого позыва на мочеиспускание, максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря и намного чаще наблюдалась нестабильность детрузора (НД). НД в 1-й группе выявлена у 16 (59,3%) больных и нарушение сократительной активности – у двух (7,4%) больных, в то время как во 2-й группе НД определялась только у одного (5,9%) больного ($p < 0,001$), а нарушения сократимости детрузора не было ни у одного.

Основываясь на результатах уродинамического обследования больных, можно сделать вывод, что сохранявшаяся после операции дизурия у больных 1-й группы была обусловлена патологией детрузора: у 16 (59,3%) больных наблюда-

Основные уродинамические показатели у больных после оперативного лечения ДГПЖ ($X \pm m$)

Таблица 5

Уродинамический показатель	Группы больных	
	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=17)
Объем мочевого пузыря при появлении первого позыва на мочеиспускание, мл	90,5 $\pm$ 9,8**	153,9 $\pm$ 13,8
Максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря, мл	276,1 $\pm$ 19,6**	352,2 $\pm$ 18,9
Нестабильность детрузора, количество больных, %	16 (59,3%)	1 (5,9%)
Детрузорное давление открытия, см.вод.ст.	29,8 $\pm$ 3,1	29,9 $\pm$ 2,4
Максимальное детрузорное давление, см.вод.ст.	42,9 $\pm$ 2,8	42,9 $\pm$ 1,7
Детрузорное давление при максимальном потоке мочи, см.вод.ст.	28,8 $\pm$ 1,8*	35,8 $\pm$ 1,4
Степень ИВО согласно номограмме Шафера, баллы	0,65 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,2
Максимальное уретральное давление, см.вод.ст.	90,8 $\pm$ 6,4*	109,9 $\pm$ 5,9
Максимальное давление закрытия уретры, см.вод.ст.	86,9 $\pm$ 6,6*	106,3 $\pm$ 5,9
Функциональная длина уретры, мм	61,7 $\pm$ 2,4	64,9 $\pm$ 3,2

Примечания: * - достоверные различия со 2-й группой ($p < 0,05$); ** - достоверные различия со 2-й группой ($p < 0,001$).

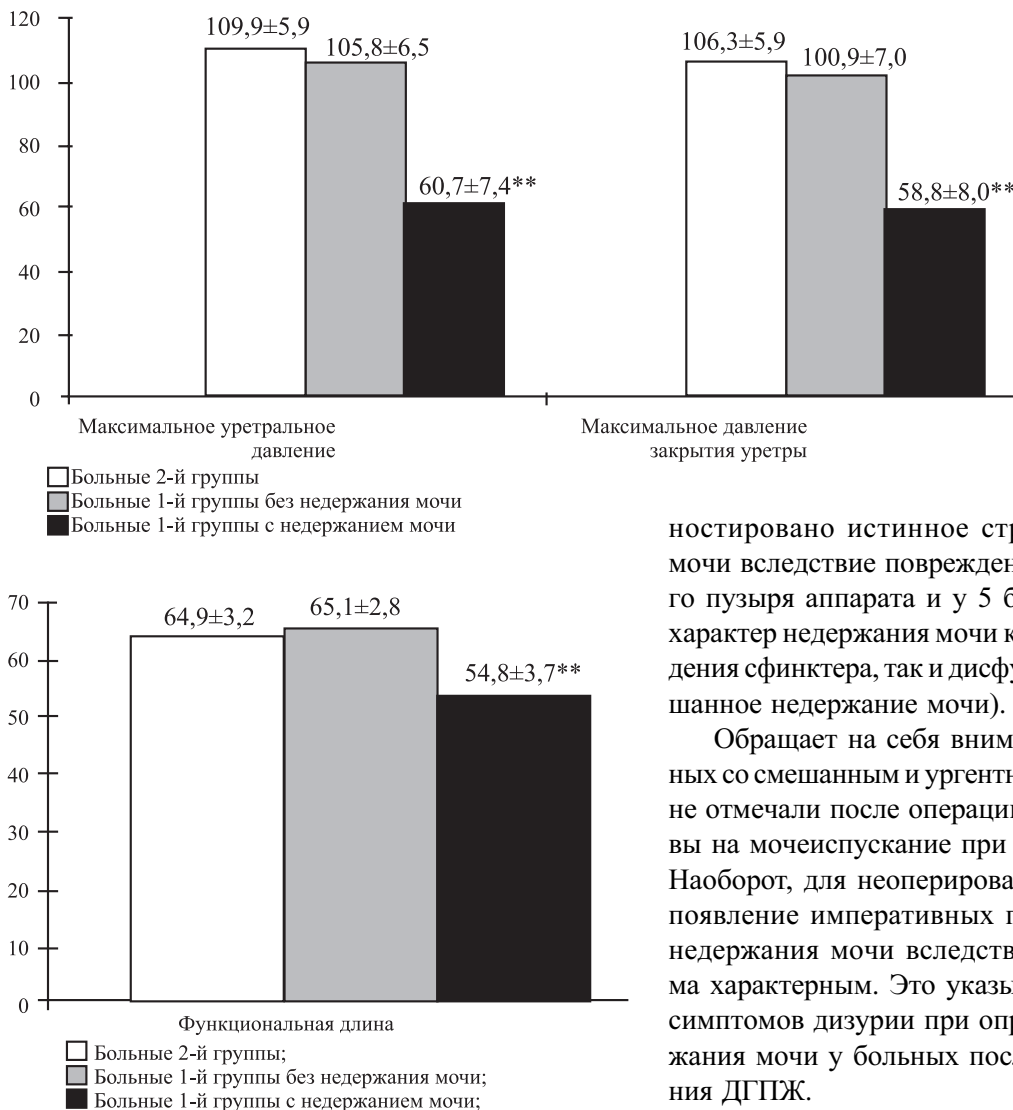


Рис. 1. Показатели уретрального давления у больных ДГПЖ после операции. Примечание: ** - достоверные различия по сравнению с больными без недержания мочи ($p < 0,001$).

Рис. 2. Функциональная длина уретры у больных ДГПЖ после операции. Примечание: ** - достоверные различия по сравнению с больными без недержания мочи ($p < 0,001$).

лась НД и у двух (7,4%) – нарушенная сократимость детрузора.

У больных 1-й группы с недержанием мочи также были выявлены выраженные нарушения функции детрузора. Так, максимальная цистометрическая емкость мочевого пузыря у них оказалась уменьшенной до $300,1 \pm 30,7$ мл ($p < 0,05$), а НД была диагностирована у 55,6% больных 1-й группы с недержанием мочи.

Одновременно у больных 1-й группы с недержанием мочи были резко снижены показатели профилометрии уретры, характеризующие функцию сфинктера мочевого пузыря – функциональная длина уретры, максимальное уретральное давление и максимальное давление закрытия уретры ($p < 0,001$) (рис. 1, 2).

По результатам уродинамического обследования у 4 больных с недержанием мочи было диаг-

ностировано истинное стрессовое недержание мочи вследствие повреждения сфинктера мочевого пузыря аппарата и у 5 больных – смешанный характер недержания мочи как вследствие повреждения сфинктера, так и дисфункции детрузора (смешанное недержание мочи).

Обращает на себя внимание, что 33,3% больных со смешанным и ургентным недержанием мочи не отмечали после операции императивные позывы на мочеиспускание при эпизодах недержания. Наоборот, для неоперированных больных ДГПЖ появление императивных позывов при эпизодах недержания мочи вследствие НД является весьма характерным. Это указывает на ненадежность симптомов дизурии при определении типа недержания мочи у больных после оперативного лечения ДГПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные относительно особенностей нарушения функции НМП у больных с неудовлетворительными результатами оперативного лечения согласуются с таковыми З.И. Халимова (1995), V.W. Nitti и соавт. [3], D. Porru и соавт. [8], R. Mashino и соавт. [9].

Результаты проведенного уродинамического исследования показали, что у подавляющего большинства больных сохранение дизурии после оперативного лечения ДГПЖ обусловлено НД. Наличие НД может быть связано как с нарушением процесса реиннервации детрузора после устранения ИВО, так и с неправильным отбором больных для оперативного лечения – выполнением операции больным с НД без ИВО. Другим осложнением этого лечения является послеоперационное недержание мочи. Оно может быть истинным, вследствие повреждения сфинктера, ургентным вследствие НД и смешанным недержанием. Для установления причины нарушений мочеиспускания после оперативного лечения по поводу ДГПЖ всем таким

больным показано полное уродинамическое обследование, включающее в себя водную и микционную цистометрию и измерение профиля уретрального давления. Только при таком подходе можно установить особенности нарушения функции НМП и истинную причину дизурии, в том числе и недержания мочи, что имеет исключительно важное значение для прогноза болезни и определения оптимальной тактики лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, уродинамическое обследование больных по поводу неудовлетворительных результатов оперативного лечения позволило определить причину дизурии, в том числе и недержания мочи. Точная диагностика особенностей и причин нарушения функции НМП у таких больных помогает в выборе адекватной лечебной тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Rodrigues P, Lucon AM, Campos Freire G, Arap S. Urodynamic pressure-flow studies can predict the clinical outcome after transurethral prostatic resection. *J Urol* 2001; 165: 499-502
2. Homma Y. Pressure-flow studies in benign prostatic hyperplasia: to do or not to do for the patient? *BJU Int* 2001; 87: 19-23
3. Nitti VW, Kim Y, Combs AJ. Voiding dysfunction following transurethral resection of the prostate: symptoms and urodynamic findings. *J Urol* 1997; 157 (2): 600-603
4. Foote J, Yun SK, Leach GE. Postprostatectomy incontinence: Pathophysiology, evaluation and management. *Urol Clin North Am* 1991 (18): 229-241
5. Abrams P, Blaivas JG, Stanton SL, Anderson JT. Standardization of terminology of lower urinary tract. *Neurourol Urodynam* 1988; 7: 403-427
6. Blaivas JG, Appel RA, Leach G et al. Definition and classification of urinary incontinence: Recommendations of the Urodynamic Society. *Neurourol Urodynam* 1997; 16: 149-151
7. Халимов ЗМ. Клинико-уроинамическая характеристика расстройств мочеиспускания у больных, перенесших оперативное лечение аденомы предстательной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1995; 15
8. Porru D, Jallous H, Cavalli V et al. Prognostic value of a combination of IPSS, flow rate and residual urine volume compared to pressure-flow studies in the preoperative evaluation of symptomatic BPH. *Eur Urol* 2002; 41 (3): 246-249
9. Mashino R, Kakizaki H, Ameda K et al. Detrusor instability with equivocal obstruction: A predictor of unfavorable symptomatic outcomes after transurethral prostatectomy. *Neurourol Urodynam* 2002; 21 (5): 444-449

Поступила в редакцию 15.08.2004 г.

© С.Ю. Боровец, В.В. Козлов, 2004
УДК 616.65-006-089.87-036.87

С.Ю. Боровец, В.В. Козлов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РИСКА МЕСТНОГО РЕЦИДИВА ОПУХОЛИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

S.Yu.Borovets, V.V.Kozlov

MORPHOLOGICAL RISK FACTORS OF LOCAL RECURRENCE AFTER RADICAL PROSTATECTOMY

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

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Выявление морфологических факторов риска и создание математической прогностической модели местного рецидива опухоли у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Проведен анализ частоты местного рецидива опухоли у 150 больных локализованными формами рака предстательной железы после радикальной позадилобковой простатэктомии с учетом результатов морфологического исследования. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Местный рецидив опухоли после радикальной простатэктомии имел место у 13 (8,7%) больных. Ведущими морфологическими факторами риска возникновения его (наибольший коэффициент факторной нагрузки, F) были: позитивный хирургический край (F=54,20), прорастание опухоли семенных пузырьков (F=31,56) и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (F=21,14). На основе анализа морфологических факторов риска местного рецидива рака предстательной железы создана математическая модель, позволяющая с вероятностью 84,6% прогнозировать его возникновение. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Оценка вероятности возникновения местного рецидива опухоли необходима при планировании лечения пациентов после радикальной простатэктомии с учетом морфологических факторов риска.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, местный рецидив, морфологические факторы риска.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to find out morphological risk factors and to make a mathematical prognostic model of a local recurrence of tumor in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. **PATIENTS AND METHODS.** An analysis of incidence of local recurrences of tumor in 150 patients with localized forms of prostate cancer after radical retropubic prostatectomy was made with special reference to the results of morphological investigation. **RESULTS.** A local recurrence of tumor after radical prostatectomy took place in 13 (8.7%) patients. The leading morphological risk factors of its appearance (the greatest coefficient of factor load, F) were: positive surgical edge (F=54.20, growth of tumor into the seminal vesicles (F=31.56%) and metastases in the regional lymph nodes (F=21.14). A mathematical model allowing prognosis of its appearance with 84.6% probability was made on the basis of the analysis of morphological factors of risk of recurrence of prostate cancer. **CONCLUSION.** The assessment of probability of the appearance of local recurrence of tumor is necessary for planning the treatment of the patients after radical prostatectomy with special reference to morphological risk factors.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, local tumor recurrence, morphological risk factors.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. В настоящее время во всех странах мира отмечается рост заболеваемости раком предстательной железы. В России он занимает 9-е место в структуре онкологической заболеваемости, в Санкт-Петербурге – 7-е место [1].

Методом выбора при лечении больных локализованными формами рака простаты считается радикальная простатэктомия [2, 3]. Местный рецидив (продолженный рост опухоли) является одной из причин смерти больных в послеоперационном периоде [4, 5]. В связи с этим весьма актуальным представля-

ется детальное изучение различных факторов риска рецидива новообразования и разработка методов его прогнозирования.

Описаны отдельные факторы риска местного рецидивирования рака предстательной железы. Ведущими из них являются: степень злокачественности опухоли предстательной железы по Глиссону [4 – 8], доля позитивных (содержащих опухолевые клетки) биопсийных столбиков при трансректальной (ТР) биопсии простаты [5, 7, 9], дооперационный уровень простатоспецифического антигена (ПСА) в плазме крови [5, 7, 8], объем новообразования простаты, позитивный хирургический край и возраст больных [8]. При этом опасность рецидива в большей мере определяется степенью злокачественности опухоли, чем ее рас-

пространенностью за пределы капсулы предстательной железы [6].

Однако обычно приводится лишь изолированная оценка различных факторов риска (в том числе морфологических) возникновения местного рецидива опухоли предстательной железы после радикальной простатэктомии. При этом не учитывается индивидуальная клиническая значимость каждого отдельного фактора риска, не производится оценка вероятности появления местного рецидива опухоли.

Целью данной работы явилось выявление морфологических факторов риска и создание математической модели прогноза местного рецидивирования опухоли у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Совместно с университетской урологической клиникой г. Оденсе (Дания) в период с 1996-го по 2003 г. было обследовано 150 больных локализованными формами рака предстательной железы. Всем им была выполнена радикальная позадилобковая простатэктомия. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 лет до 71 года). Всем им перед операцией выполняли комплексное обследование с определением содержания ПСА в плазме крови.

При пальцевом исследовании (per rectum) оценивали форму предстательной железы, ее размеры, консистенцию, границы и симметричность. Особое внимание уделяли выявлению очагов неоднородной консистенции предстательной железы. После ТР ультразвукового исследования выполнялась секстантная биопсия простаты. При наличии гипоэхогенных очагов производилась прицельная биопсия каждого подозрительного на опухоль участка ткани. Биопсийные столбики фиксировали в 10% растворе формалина, после чего выполнялось гистологическое исследование. После приготовления серии срезов тканей биопсийных столбиков материал окрашивали гематоксилин-эозином. Размер каждого злокачественного участка измеряли в миллиметрах. Степень злокачественности новообразования определяли по шкале Глисона.

При морфологическом исследовании операцион-

ного материала оценивали удаленную во время операции ткань предстательной железы, семенных пузырьков, парапростатической клетчатки и подвздошных лимфатических узлов. При этом определяли гистологическое строение новообразования, его структуру и конфигурацию. Степень злокачественности опухоли также характеризовали по шкале Глисона. Распространение опухоли сквозь капсулу предстательной железы оценивали как экстракапсулярную инвазию, а прорастание в семенные пузырьки – как инвазию опухоли сквозь перивезикулярную фасцию. При отсутствии экстракапсулярной инвазии процесс считали органоограниченным. При сочетании экстракапсулярной инвазии с негативным (непораженным опухолью) хирургическим краем операцию считали радикально выполненной, а процесс классифицировали как ограниченный удаленным образцом ткани (образец ограниченный).

Максимальная продолжительность динамического наблюдения за пациентами в послеоперационном периоде составила пять лет. О возникновении местного рецидива опухоли судили по результатам морфологического исследования резецированного участка ткани, вызвавшего при уретроскопии подозрение на рецидив новообразования.

Полученные результаты обрабатывали с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [10] на ПЭВМ с применением стандартной программы прикладного статистического анализа – Statistica for Windows v.6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 122 (81,3%) из 150 больных в течение пяти лет после операции отсутствовали продолженный рост опухоли и метастазирование. Из остальных 28 (18,7%) больных у 13 пациентов возникал местный рецидив опухоли, у 15 – отдаленные метастазы различной локализации. У трех человек были обнаружены отдаленные метастазы в позвоночник, у четверых – в кости таза, у пяти – в легкие и у трех больных – в печень.

Все больные, у которых возникал местный рецидив опухоли, умерли в разные сроки проводимого динамического наблюдения.

Значимость различных морфологических факторов в отношении риска развития местного рецидива опухоли предстательной железы

Клинико-лабораторные факторы	F	P
Позитивный хирургический край (при морфологическом исследовании)	54,20	<0,0001
Прорастание опухолью семенных пузырьков (при морфологическом исследовании)	31,56	<0,0001
Число позитивных биопсийных столбиков (при ТР биопсии простаты)	22,53	<0,0001
Наличие метастазов в регионарных лимфоузлах (при морфологическом исследовании)	21,14	<0,0001
Степень дифференцировки опухоли (при ТР биопсии простаты)	20,68	<0,0001
Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона (при ТР биопсии простаты)	16,02	=0,0003
Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона (при морфологическом исследовании)	8,79	=0,004
Патологическая стадия рака предстательной железы	8,35	=0,005

В таблице приведены морфологические факторы риска местного рецидива с указанием коэффициентов факторной нагрузки (F) в порядке уменьшения их значимости. Ведущими из них оказались: позитивный хирургический край опухоли (F=54,20), прорастание опухолью семенных пузырьков (F=31,56) и метастазы в регионарных лимфатических узлах (F=21,14; $p<0,0001$).

С целью прогноза местного рецидива рака предстательной железы, основанного на анализе морфологических факторов, нами была предложена математическая модель (формула), приведенная ниже:

$$D = (0,27 \times GL) - (0,15 \times PT) + (4,34 \times M) + (1,15 \times V) - (2,27 \times L),$$

где: D – местный рецидив опухоли предстательной железы (дискриминантная функция); GL – степень злокачественности опухоли предстательной железы по Глиссону при ТР биопсии простаты (от 0 до 9 баллов); PT – патологическая стадия рака предстательной железы (1 – 3); M – позитивный хирургический край (0 – отсутствует; 1 – имеется); V – прорастание опухолью семенных пузырьков (0 – отсутствует; 1 – имеется); L – метастазы в регионарных лимфатических узлах (0 – отсутствуют; 1 – имеются).

При значении D менее 1,30 включительно прогноз благоприятный (низкий риск местного рецидивирования), более 1,30 – неблагоприятный (риск местного рецидивирования высокий). Чувствительность метода составила 61,5%; специфичность метода – 86,8 %; предсказательная ценность положительного результата – 30,8%; предсказательная ценность отрицательного результата – 95,9%. Суммарная точность предсказания – 84,6%.

Таким образом, при использовании предложенной нами формулы с высокой точностью предсказания, равной 84,6% ($\lambda=0,67$; $p<0,000001$), становится возможным прогнозировать риск возникновения местного рецидива новообразования после радикальной простатэктомии.

Прогностические возможности нашей методики хорошо иллюстрирует приведенный ниже клинический пример:

Больной В. (история болезни 1321), 67 лет, поступил в клинику в плановом порядке. Наличие рака предстательной железы подтверждено результатами ТР биопсии предстательной железы. Степень злокачественности опухоли по шкале Глиссона оказалась равной 5 баллам. Проведенное после радикальной простатэктомии морфологическое исследование операционного материала позволило установить патологическую стадию опухоли pT3, наличие позитивного хирургического края и прорастание опухолью семенных пузырьков. Метастазы в регионарных лимфатических узлах не обнаружены. При расчете по предложенной нами формуле значение дискриминантной функции (D) оказалось равным 6,39 (выше 1,30), при котором риск рецидива опухоли высокий. Через 8 месяцев после радикальной простатэктомии у паци-

ента было отмечено возникновение местного рецидива опухоли предстательной железы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное нами исследование свидетельствует о необходимости комплексной оценки морфологических факторов риска местного рецидивирования. Вместе с тем удалось оценить индивидуальный вклад каждого из этих факторов (см. коэффициенты факторной нагрузки в таблице).

С помощью созданной нами математической модели становится возможным по результатам морфологического исследования выявлять пациентов с высоким риском местного рецидива после радикальной простатэктомии. Таким больным рекомендуется более тщательное наблюдение в послеоперационном периоде, мониторинг содержания уровня ПСА в плазме крови, повышение которого может быть связано с рецидивом новообразования. Его своевременное распознавание необходимо для осуществления адекватных лечебных мероприятий (адъювантная терапия).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При планировании лечения пациентов после радикальной простатэктомии необходима комплексная оценка морфологических факторов риска местного рецидива новообразования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей*. «Питер», СПб, 2000; 278 – 279
2. Lepor H. Practical consideration in radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2003; 30(2):363-368
3. Downs TM, Kane CJ, Grossfeld GD et al. Surgery for prostate cancer: rationale, technique and outcomes. *Cancer Metastasis Rev* 2002; 21 (1): 29- 44
4. Swanson GP, Riggs MW, Earle JD, Haddock MG. Long-term follow-up of retropubic prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 42(3): 212 – 216
5. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y et al. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer. *Prostate* 2003; 56(1): 23-29
6. Rioux-Leclercq NC, Chan DY, Epstein JI. Prediction of outcome after radical prostatectomy in men with organ-confined Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma. *Urology* 2002; 60 (4): 666 – 669
7. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer. *J Urol* 2003; 169 (1): 157 – 163
8. Palisaan RJ, Graefen M, Karakiewicz PI et al. Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41(2): 155 – 161
9. Freedland SJ, Csathy GS, Dorey F, Aronson WJ. Percent of prostate needle biopsy scores with cancer is significant independent predictor of prostate specific recurrence following radical prostatectomy: results from search database. *J Urol* 2003; 169 (6): 2136 – 2141
10. Поллард Дж. *Справочник по вычислительным методам статистики*. Пер. с англ. – Финансы и статистика, М., 1982; 344

Поступила в редакцию 08.09.2004 г.

© А.Л. Арьев, А.Б. Изотова, 2004
УДК 616.611-002-092

А.Л. Арьев, А.Б. Изотова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИДИОПАТИЧЕСКОГО МЕМБРАНОЗНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

A.L.Ariev, A.B.Izotova

A MODERN IMAGE OF PATHOGENESIS OF IDIOPATHIC MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Россия

Ключевые слова: нефрология, идиопатический мембранозный гломерулонефрит, патогенез.
Key words: nephrology, idiopathic membranous glomerulonephritis, pathogenesis.

Мембранозный гломерулонефрит (МГН) относится к непролиферативным формам гломерулонефритов. Диагноз МГН ставится на основании гистологического и иммунофлюоресцентного исследований нефробиоптата. Патогномоничными признаками идиопатического МГН являются субэпителиальные отложения депозитов без клеточной пролиферации или инфильтрации клубочков при световой микроскопии и отсутствие сопутствующих заболеваний и патологий, способных вызвать подобные морфологические изменения.

В настоящее время МГН является одной из самых изучаемых заболеваний почек среди взрослых. У больных хроническим гломерулонефритом мембранозный ГН является наиболее частой причиной протеинурии нефротического уровня [1].

МГН – иммунокомплексное заболевание. При котором иммунные комплексы образуются *in situ* и являются причиной всех последующих повреждений, приводящих к развитию этого заболевания.

Экспериментальная модель МГН на животных

Знания патогенеза МГН были значительно пополнены благодаря изучению модели МГН на крысах, которая называется гломерулонефритом Хеймана.

Предполагается, что высокоспецифичные и высокодифференцированные эпителиальные клетки или подоциты являются мишенью патологического процесса в клубочках. Исследователи экспериментальной модели сфокусировали свое внимание на идентификации антигенов иницирующих иммунный ответ, роли комплемента и его активации в повреждении почечного клубочка и процессах, следующих за этими событиями.

D. Kerjascki, M.G. Farquahar и соавт. описали антигенные детерминанты гломерулонефрита Хеймана [2]. Щеточная кайма и эпителиальные клетки клубочков имеют перекрестно реагирующий антиген, который был назван мегалином (gp330). Он представляет собой 330-kD гликопротеид – часть подгруппы рецепторов липопротеинов низкой плотности, которые локализуются в клотриновых ямках в эпителиальных клетках клубочков и в щеточной кайме проксимальных канальцев. Второй по значимости антиген называется рецептор-ассоциированный антиген (РАП), он является внутриклеточным спутником мегалина, к которому присоединяются антитела. Сходством между МГН и ГН Хеймана является наличие субэпителиальных депозитов, связывание депозитов с базальной мембраной клубочков, активация конечного звена комплемента и высокая протеинурия. Но в отличие от ГН Хеймана при МГН у людей мегалин был найден в проксимальных канальцах и не найден в клубочках. Таким образом антиген, который является мишенью для антител в клубочках, у людей не был обнаружен.

МГН теория IgG подкласса 4

D.B.G. Oliveira выдвинул теорию патогенеза МГН, в которой присутствие антигена-мишени не обязательно для развития патологического процесса [3]. Известно, что в нормальном организме человека постоянно происходит формирование аутоантител и иммунных комплексов. Они способны активировать комплемент по классическому пути, присоединять компоненты комплемента и прикрепляться к CR1 рецепторам на эритроцитах. В присоединенном виде иммунные комплексы не могут свободно циркулировать в кровяном русле и

откладываться в тканях и органах. Эритроциты приносят иммунные комплексы, содержащие аутоантитела в печень, где они инактивируются протеолитическими ферментами.

По данным многих авторов, иммунные депозиты при МГН в основном состоят из 4 подкласса иммуноглобулинов G и C3 компонента комплемента. Из-за низкой аффинности IgG4 не способны активировать комплемент по классическому пути и осесть на эритроцитах. Поэтому IgG4 свободно циркулируют в крови, образуют иммунные комплексы, депонируются в тканях и органах и фильтруются в почечном клубочке. Обладая низкой аффинностью, иммунные комплексы, содержащие IgG4, могут диссоциировать в клубочке, проходить через мембрану и осаждаться на эпителиальной стороне базальной мембраны клубочка. Пройдя через мембранный барьер, комплексы могут вновь агрегировать в субэпителиальном пространстве и активировать комплемент, но уже по альтернативному пути. Дальнейшие события вызывают изменения базальной мембраны, приводящие к протеинурии.

Такая теория объясняет многие факты, характеризующие МГН: превалирование именно 4-го подкласса иммуноглобулинов G в субэпителиальных депозитах и C3 компонента комплемента. При такой версии патогенеза присутствие в клубочках антигена, аналогичного мегалину в нефрите Хеймана, не обязательно.

Другой особенностью МГН у человека является превалирование мужского пола. Необходимо отметить тот факт, что у мужчин уровень IgG4 намного выше, чем у женщин. Вероятно поэтому у мужчин обнаруживается большая склонность к формированию иммунных депозитов, содержащих IgG4.

Интересной чертой МГН является то, что заболевание вызывается некоторыми препаратами: D-пеницилламином, солями золота, компонентами ртути. Именно эти препараты вызывают аутоиммунный синдром у лабораторных животных. Они активизируют определенный подкласс Т-хелперов, называемый Th2. Th2 клетки продуцируют цитокины, среди которых IL4, который вызывает трансформацию В-клеток в плазматические клетки. А плазматические клетки продуцируют IgE и IgG4 у мужчин.

Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе МГН

Говоря о клеточном звене иммунитета, необходимо упомянуть, что большинство, если не все важные клеточно-зависимые иммунные реакции, вовлеченные в патогенез гломерулонефрита, явля-

ются Т-зависимыми [4]. Первичная роль Т-клеток в патогенезе модели ГН ясна. CD4+зависимый гуморальный ответ приводит к отложению иммуноглобулинов в клубочках и активации комплемента. Помощь CD4+ в иммунном ответе оказывают Th2 клетки, которые продуцируют интерлейкины 4, 5, 6, 10 и 13 [5].

На ранних стадиях заболевания среди клеток, инфильтрирующих интерстиций и клубочки, обнаруживаются Т клетки и макрофаги. Роль клеточного иммунного ответа в патологическом процессе ГН подтверждается наблюдениями, что снижение количества цитотоксичных CD8+ клеток уменьшает повреждение. Также использование моноклональных анти-CD4 и анти-CD8 антител изменяет течение заболевания [6].

Участие системы комплемента в патогенезе МГН

Как уже говорилось ранее, активация системы комплемента в МГН осуществляется альтернативным путем. Это приводит к высвобождению биологически активных факторов в процессе образования общего для обоих путей комплекса C5b-C9, называемого мембран-атакующим комплексом (МАК), который помимо лизиса клеток через формируемые повреждения, напоминающие трансмембранные каналы, стимулирует экспрессию ряда воспалительно-активных молекул гломерулярными эпителиальными и мезангиальными клетками (ИЛ-1, TNF, эйкозаноиды, bFGF, PDGF), вызывает транслокацию р-селектина на эндотелиальную поверхность. Это является важным моментом в развитии механизма адгезии [7].

Роль комплемента как медиатора при иммунных болезнях почек определяется его взаимодействием с другими медиаторными системами, например, с нейтрофилами. Однако имеются данные о повреждающем действии комплемента на фильтрационный барьер клубочка в отсутствие нейтрофилов и других клеток. По данным A. Cohen и соавт. (2003 г.), при мембранозном гломерулонефрите хемотаксиса и активации клеток воспаления не происходит, так как гломерулярная пролиферация и инфильтрация клетками воспаления обычно отсутствуют. МАК рассматривается как невоспалительный медиатор гломерулярного повреждения [8]. Так же найдена значимая корреляция между канальцевыми отложениями МАК и степенью тубуло-интерстициального повреждения [9].

Активация комплемента, происходящая в клубочке, может не отражаться на уровне и профиле сывороточного комплемента.

Активация комплемента играет немаловажную

роль в гломерулярном повреждении и появлении протеинурии. Подтверждением этому служит обнаружение C5b-9 мембран-атакующего комплекса в составе иммунных депозитов в почечных клубочках при МГН. Уменьшение количества компонента и снижение протеинурии достигается введением сыворотки из яда кобры, хотя процесс образования депозитов не изменяется. По-видимому, подоциты имеют механизмы защиты от агрессии МАК. В такой ситуации подоциты включают естественный эндоцитозный путь для утилизации МАК, который генерируется внутри иммунных комплексов и является причиной гломерулярных повреждений, а также в силу способности проникать в мембрану подоцитов, вызывает в ней деструктивные изменения. Показано, что вслед за вторжением C5b-9 в мембрану подоцитов имеет место массивное проникновение этого комплекса через клатриновые пузырьки. Везикулярный транспорт переносит МАК в везикулярные тела. Затем происходит экзоцитоз и везикулярное содержимое попадает в мочевое пространство, где МАК может быть определен как в активную фазу экспериментального нефрита, так и при человеческой мембранозной нефропатии [10]. В моделях экспериментального МГН, как и у человека, экскреция МАК с мочой по данным различных авторов может служить маркером активности болезни и коррелирует с нарушенной функцией почек и наличием гломерулярных отложений МАК [11, 12]. Таким образом этот процесс вызывает протеинурию, пока неизвестно.

Роль цитокинов и других биологически активных веществ в развитии МГН

Следующей областью исследования было изучение процессов, происходящих в подоцитах в ответ на внедрение МАК. Подоциты реагируют на повреждение не пролиферацией, а гипертрофией и увеличением продукции матрикса. Как в экспериментальной модели у крыс, так и при МГН у людей активизируются специфические изоформы TGF β 1 и рецепторов к нему, что приводит к накоплению избыточного матрикса, а также известно, что TGF играет большую роль в почечном фиброгенезе. E. Honkanen и коллеги исследовали экскрецию TGF- β 1 с мочой у больных идиопатическим МГН. В данном исследовании наблюдали изменение экскреции TGF по мере прогрессирования заболевания. Контрольной группой были здоровые люди. Результаты сравнивали с морфологической картиной и клиническими проявлениями через 12 месяцев. Было установлено, что уровень TGF у больных идиопатическим МГН значительно пре-

вышает таковой у здоровых лиц. Корреляции уровня TGF с изменением функции почек и продолжительностью заболевания не обнаружено. Была обнаружена зависимость между клеточной инфильтрацией интерстиция, склероз/фиброзным индексом при морфологическом исследовании нефробиоптата и экскрецией TGF с мочой [13].

Этот же автор оценил в своем исследовании экскрецию эндотелиального фактора роста (ЭРФ) с мочой у больных МГН. Известно, что ЭРФ увеличивает пролиферацию эндотелиальных сосудистых клеток, ангиогенез, микроваскулярную проницаемость и хемотаксис моноцитов, кроме того он активирует протеиназы. В нормальных почках ЭРФ в основном выделяется подоцитами. Контрольной группой были здоровые люди. Группой сравнения – больные сахарным диабетом, васкулитами с фокальным сегментарным гломерулосклерозом.

У больных идиопатическим МГН экскреция ЭРФ с мочой была ниже, чем в группе здоровых, среди больных другими исследуемыми патологиями. Уровень ЭРФ был неизменен. За время наблюдения у 15 пациентов наблюдалось снижение протеинурии, которое ассоциировалось с повышением экскреции ЭРФ с мочой. Персистирование заболевания связано со сниженным уровнем секреции ЭРФ [14].

В последних публикациях развитие протеинурии связывают с нарушенной в результате воздействия TGF β 1 экспрессией матричных генов. По данным авторов статьи, иммунные депозиты, откладываясь в субэпителиальном пространстве, стимулируют продукцию TGF β 1 подоцитами, который, в свою очередь, приводит к появлению количественно и качественно измененного матрикса гломерулярной базальной мембраны и нарушению ее проницаемости. Формирование шипов, состоящих в основном из ламинина, происходит в результате тех же процессов.

Клеточным ответом на повреждение комплексом является экспрессия специфических протеинов, действие которых приводит к гипертрофии подоцитов, формированию избыточного количества матрикса и гломерулосклерозу, по данным S.J. Shankland и соавт. [15].

Другие авторы считают, что клеточный ответ на повреждение возникает вследствие активации специфических сигнальных путей. A.V. Cybulsky и соавт. недавно доказал, что количество цитоплазматической фосфолипазы A2 клубочков увеличивалось вместе с количеством C5b-9 в экспериментальной модели Хеймана. Такое повышение вышеперечисленных агентов приводит к высвобождению пред-

шественников арахидоновой кислоты, которая играет большую роль в синтезе эйкозаноидов, таких как простагландины, тромбоксаны, лейкотриены, которые принимают участие в повреждении базальной мембраны клубочков. Блокирование на уровне активации фосфолипазы может стать новым подходом к лечению МГН у человека [16].

Если емкость трансцеллюлярного пути насыщается, МАК проникает в подоциты и активизирует клетки для продуцирования токсичных ядовитых компонентов.

МАК вызывает образование свободных радикалов кислорода в экспериментальной модели гломерулонефрита. Применение антиоксидантной терапии значительно снижает протеинурию, но не влияет на образование иммунных депозитов [17].

МАК также индуцирует продукцию специфических протеиназ, таких, как желатиназа, металлопротеиназа-9, которые разрушают коллаген в базальной мембране клубочков: повреждаются ионный и механический барьеры базальной мембраны и нарушается ее проницаемость для альбуминов.

Несмотря на сходство экспериментальной модели ГН у крыс и МГН у человека, и детальным ее изучением на молекулярном уровне, патогенез этого заболевания у человека попрежнему остается неизвестным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Porush IG, Fanbert PF. Primary glomerular disease. Renal disease in the aged. Little, Brown, Boston 1991; 127-168
2. Farquar MG, Saito A, Kerjaschki D et al. The Heymann nephritis antigenic complex: Megalin (gp330) and RAP.J. *Am Soc Nephrol* 1995; 6: 35-47
3. Oliveira DBG. The immunopathogenesis of membranous nephropathy. *Minerva Med* 2002; 93: 323-331
4. Holdsworth SR, Neale JS. Macrophage induced glomerular injury. Cell transfer studies in passive autologous antiglomerular basement membrane antibody-mediated experimental glomerulonephritis. *Lab Invest* 1984; 51: 172-180
5. Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1983-1994
6. Witko-Sarsat V, Lesavre P, Lopez S et al. A large subset of neutrophils expressing membrane proteinase 3 is a risk factor for vasculitis and rheumatoid arthritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1224-1233
7. Brenner BM, Rector FC. *The Kidney*. Philadelphia W.B., Saunders Company 1996; 5th ed
8. Rautberg EW, Lieberknecht HM, Wingen M, Ritz E. Complement membrane attack (МАК) in idiopathic IgA glomerulonephritis. *Kidney Int* 1987; 35: 820-829
9. Alexopoulos E, Seron D, Hartley B, Cameron JS. Immune mechanisms in idiopathic membranous nephropathy: the role of the interstitial infiltrates. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 404-416
10. Титова ВА. Роль подоцитов в развитии гломерулосклероза. *Нефрология* 1999; 3 (2): 7-18.
11. Honkanen E, Teppo AM, Meri S et al. Urinary excretion of cytokines and complement SC5b-9 in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (11): 1553-1559
12. Kon SP, Coupes B, Short CD et al. Urinary C5b- excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 1953-1958
13. Honkanen E. Urinary transforming growth factor-beta 1 in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2562-2570
14. Honkanen E, Teppo AM, Gronhagen-Riska C. Decreased urinary excretion of vascular endothelial growth factor in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 579 (6): 2343-2352
15. Shankland SJ. New insights into pathogenesis of membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 1204-1205
16. Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, McTavish AJ. Complement-induced phospholipase A2 activation in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 1052-1062
17. Harper L, Cockwell P, Dwoma A, Savage C. Neutrophil priming and apoptosis in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2001; 59: 1729-1738

Поступила в редакцию 01.10.2004 г.

© Р.Л.Коношкова, А.В.Смирнов, Е.А.Боровская, Ю.Ф.Владимирова, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.12-008.318-073.97

Р.Л. Коношкова, А.В. Смирнов, Е.А. Боровская, Ю.Ф. Владимирова

СЛУЧАЙ УСПЕШНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРА ПРИ БИНОДАЛЬНОЙ СЛАБОСТИ У БОЛЬНОГО НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

R.L.Konoshkova, A.V.Smirnov, E.A.Borovskaya, Yu.F.Vladimirova

A CASE OF SUCCESSFUL IMPLANTATION OF ELECTROCARDIAC PACEMAKER IN BINODAL WEAKNESS TO A CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENT

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

Ключевые слова: бинодальная слабость, хронический гемодиализ, постоянная электрокардиостимуляция.

Key words: binodal weakness, chronic hemodialysis, permanent electrostimulation.

Нарушения проводимости выявляются у пациентов с воспалительными процессами в миокарде (ревматизм, дифтерия), у больных с острым инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом. Имеются описания атриовентрикулярных (АВ) блокад у больных с гемохроматозом, амилоидозом, при склеродегенеративном поражении проводящей системы сердца, сочетающие с внутрикардиальным кальцинозом, а также при замещении мышечных волокон фиброзной тканью.

Наряду с органическими изменениями в системе проведения сердечного импульса причиной АВ блокад могут быть функциональные нарушения, связанные с гиперкалиемией, ацидозом, ваготонией или передозировкой лекарств, угнетающих активность синусового и атриовентрикулярного узлов [1-3].

Медикаментозная терапия, обычно применяемая при неполной АВ блокаде (холинолитики, симпатомиметики, глюкокортикоиды) при субтотальной и полной АВ блокаде существенного эффекта, как правило, не дает.

Единственным адекватным методом лечения является электрокардиостимуляция (ЭКС) [3].

Хирургическое лечение нарушений проводимости с помощью искусственного водителя ритма имеет уже полувековую историю и в общей популяции эти методы широко распространены.

У больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих терапию хроническим гемодиализом (ГД), нарушения проводимости встречаются нередко. Причиной тому являются ускоренный атерогенез, метаболический ацидоз,

электролитные аномалии (гиперкалиемия), которые могут обуславливать аномальную проводимость миокарда. На фоне вторичного гиперпаратиреоза высока частота (до 74 %) отложений кальция на клапанах сердца, особенно на митральном; в проводящей системе миокарда [4, 5]. Кроме того, избыток паратиреоидного гормона приводит к увеличению поступления кальция внутрь кардиомиоцитов, что способствует сокращению срока их жизни, приводит к развитию фибротических и кальцинирующих изменений миокардиального матрикса и может являться одним из патологических процессов, влияющих на формирование нарушений ритма сердца и проводимости [6]. Разнообразные уремические токсины участвуют в нарушении проводимости [7].

За рубежом при выраженных нарушениях проводимости у больных с ХПН, получающих заместительную терапию ГД также широко используются методы электрокардиостимуляции. В России имплантация ЭКС у данной категории пациентов – нечастое явление.

Поэтому ниже мы приводим случай успешной ЭКС у пациента с ХПН, получающих лечение ГД.

Больной Б., 1951 г.р., получает заместительную терапию ГД с октября 2001 года по поводу хронического гломерулонефрита, диабетического гломерулосклероза (сахарный диабет II типа).

В анамнезе острый инфаркт миокарда без Q в области нижней стенки (1996 год). С этого времени синдром стенокардии с постепенным снижением толерантности к нагрузке до II ф.кл. Через три года присоединились проявления сердечной недостаточности (СН) в виде одышки.

Ухудшение состояния с начала 2001 года, когда на

фоне нарастания проявлений ХПН выросли признаки СН, стали беспокоить частые пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП), гемодинамически значимые (рис. 1).

Проводилась консервативная терапия с сомнительным успехом, нарастали проявления ХПН, прогрессировала азотемия, дизэлектrolитемия, анемия.

В связи с этим, несмотря на наличие явной сердечно-сосудистой патологии больному в октябре 2001 года начата заместительная терапия программным ГД, которая привела к улучшению состояния пациента и отчетливому уменьшению проявлений уремической интоксикации.

Тем не менее коррекция патологии сердечно-сосудистой системы была затруднена наличием гипотензии, с другой стороны имела место тенденция к синусовой брадикардии, а при кардиомониторировании (КМ) выявлена транзиторная АВ блокада II степени, типа Мобиц I. По данным эхокардиографического исследования (ЭХОКГ) – дилатация левого предсердия (4,3 см); размер левого желудочка диастолический – 5,0 см; систолический – 3,0 см; правый желудочек 2,3 см. Аорта склерозирована. Утолщение межжелудочковой перегородки (1,6 см). Показатели сократительной способности миокарда левого желудочка сохранены. Нарушение диастолической функции. Больной консультирован кардиохирургом, рекомендована консервативная терапия.

На фоне лечения кордароном с мая 2002 года (по обычной схеме, поддерживающая доза 200 мг), пароксизмы ФП не рецидивировали, при контрольных КМ АВ блокада не прогрессировала, однако сохранялись прояв-

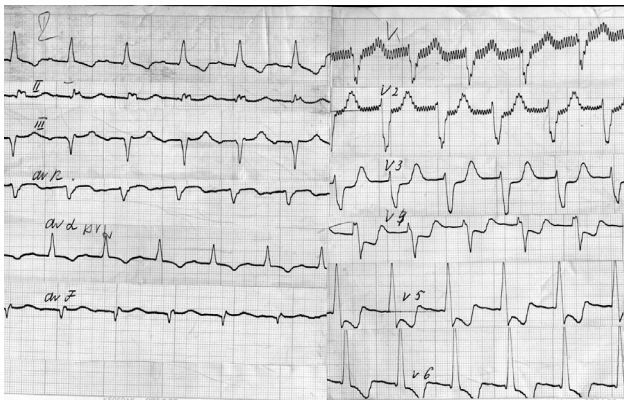


Рис. 1. Признаки субэндокардиального повреждения в области верхушки, боковой стенки на фоне пароксизма фибрилляции предсердий, тахисистолическая форма, с ЧСС 145 в мин. 2001 г.

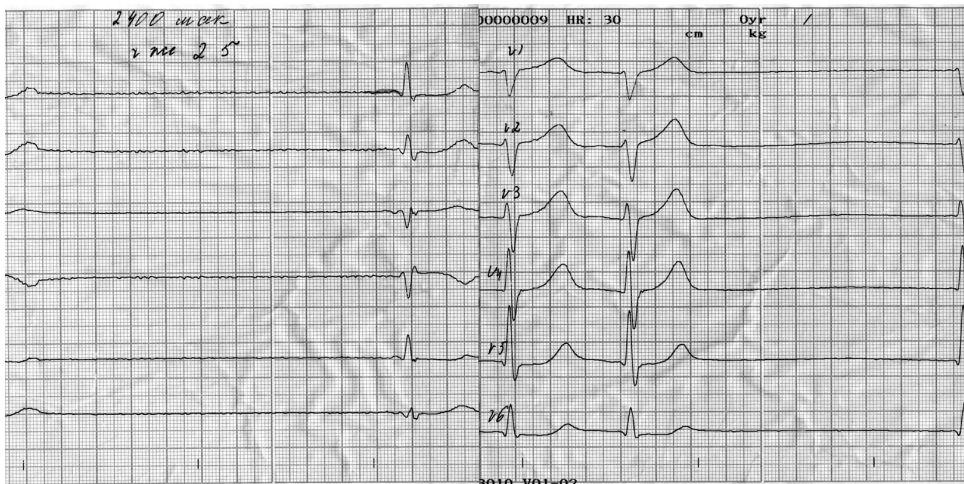


Рис. 2. Эпизод электрокардиограммы синусового ритма с миграцией водителя ритма по предсердиям, СА блокада, ЧСС 25 в мин. 2003 г.

ления СН, низкая толерантность к нагрузке.

Ухудшение состояния в феврале 2003 года, когда на фоне гиперкалиемии (уровень калия в крови 6,05 ммоль/л) имела место транзиторная синоаурикулярная блокада (СА) с ЧСС до 24 ударов в мин. (рис. 2).

Медикаментозная терапия атропином без эффекта. В ходе сеанса ГД при снижении уровня калия исчезла СА блокада (ЧСС 74 ударов в мин.).

При контрольном КМ СА блокада не выявлена, прогрессирование АВ блокады не регистрировалось.

В декабре на фоне нарастания гиперкалиемии повторно транзиторная СА блокада, эпизоды полной АВ блокады с замещающим узловым ритмом с частотой 23 в мин. В ходе сеанса ГД постепенное восстановление СА и АВ проведения. Кардиохирургом подтвержден синдром бинодальной слабости, по поводу чего в январе 2004 года имплантирован постоянный электрокардиостимулятор (ПЭКС) в режиме DDDR.

Послеоперационный период без осложнений. После оперативного вмешательства уменьшились проявления СН, в том числе исчезла тенденция к гипотензии. Имплантация ЭКС позволила усилить антиангинальную терапию β -блокаторами (метопролол), поскольку опасность ухудшения СА и АВ проведения практически исчезла.

На фоне ПЭКС и проводимой терапии (кордарон, метопролол, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента) практически исчезла одышка, повысилась толерантность к физической нагрузке (стенокардитические боли практически не беспокоят), пароксизмы ФП не рецидивировали. Пациент продолжает активно работать.

Сочетание нарушений АВ проведения с синдромом слабости синусового узла или его дисфункций является показанием для имплантации ЭКС. При синдроме бинодальной слабости нужно не только восполнить АВ проведение, но и скорректировать ритм предсердий. Для этого необходимо использовать двухкамерные стимуляторы в «универсальном» режиме DDD. При DDD режиме обе камеры предсердия и желудочки как стимулируются, так и детектируются. Больным с выраженной хронотропной недостаточностью синусового узла целесообразно имплантировать ча-

стотно-адаптивные кардиостимуляторы (DDDR), что и было выполнено у нашего пациента [2].

Данный случай интересен наличием у пациента синдрома «тахи-бради» и нахождением больного на заместительной терапии ГД, что снижает возможность хирургического лечения.

В то же время данное наблюдение свидетельствует о необходимости более активно внедрять в клиническую практику имплантацию ЭКС у больных с ХПН, получающих терапию ГД с наличием нарушений проводимости.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кушаковский МС. *Аритмии сердца*. «Гиппократ», СПб.,

1992; 364-368

2. Трешкур ТВ. *Атриовентрикулярные блокады (клиника, диагностика, лечение)* СПб., 2004

3. Трешкур ТВ, Камшилова ЕА, Гордеев ОЛ. *Электрокардиостимуляция в клинической практике*. СПб., 2002

4. Drener W, Shelp W. Atrioventricular blok in a long-term dialysis patients: Reversal after parathyroidectomy *JAMA* 1975; 242 : 954-955

5. Robustelli della Cuna F, Scarinci A, Ghimoldi ML, Masa A. Cardiopathy in uremic dialyzed patients : Transthoracic and transesophageal echocardiography. *Giorn Ital Cardiol* 1997; 27 (12): 1277-1285

4. Ammann K, Ritz E, Wiest G et al. A pole of parathyroid hormone for the activation of cardiac fibroblast in uremia *J Amer Soc Nephrol* 1994; 4 (10):1814-1819

6. Druke T, LePailleur C. Cardiomyopathy in patients on maintenance hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1986; 52: 27-33

Поступила в редакцию 09.10.2004 г.

© И.Г.Каюков, 2004
УДК 616.153.495.9

И.Г. Каюков

ПОЧЕМУ СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ, А НЕ КОНЦЕНТРАЦИЯ КРЕАТИНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ?

I.G. Kayukov

WHY GLOMERULAR FILTRATION RATE RATHER THAN CREATININE CONCENTRATION IN BLOOD SERUM?

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

Ключевые слова: креатинин, скорость клубочковой фильтрации, хроническая болезнь почек

Key words: creatinine, glomerular filtration rate, chronic kidney disease.

Вопрос:

Спрашивает старший ординатор клиники гематологии и клинической иммунологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова К.А. Зайцев:

В настоящее время для оценки функционального состояния почек в большей мере рекомендуется ориентироваться на величину скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а не на концентрацию креатинина в сыворотке крови. Насколько мне известно, значение СКФ, определенное по величине клиренса креатинина, часто дает ошибочные результаты. Стоит ли в практической деятельности, особенно врача не нефролога, обязательно прибегать к более сложному и трудоемкому методу или все же можно ограничиться определением концентрации сывороточного креатинина?

Ответ:

Отвечает доктор медицинских наук, профессор курса нефрологии и диализа факультета последипломного обучения, заведующий лабораторией клинической физиологии почек научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова И.Г. Каюков

Глубокоуважаемый Константин Александрович!

На самом деле Вы задали не один, а несколько очень непростых вопросов. В этом кратком ответе я не смогу осветить все затронутые Вами проблемы. Замечу, однако, что в настоящее время в

журнале «Нефрология» готовится серия публикаций, в которых предполагается рассмотреть различные аспекты заинтересовавшей Вас темы. Надеюсь, из этих сообщений Вы и другие читатели журнала сможете получить более подробную информацию, в том числе по существу поднятых Вами проблем. Здесь же я постараюсь в весьма сжатом виде дать ответы только на некоторые Ваши вопросы.

Проблема оценки интенсивности гломерулярной ультрафильтрации – основного механизма мочеобразования, естественно, начала интересовать клиницистов еще в двадцатых-тридцатых годах прошлого века, на заре становления научных основ современной клинической нефрологии.

В последние годы этот вопрос стал еще более актуальным, что в многом связано с введением понятия хроническая болезнь почек (ХБП), предложенного экспертной группой Национального Почечного Фонда США. Это понятие весьма благожелательно воспринято мировым нефрологическим сообществом и входит в практику очень быстрыми темпами. Концепция ХБП позволяет нефрологам всего мира по одним и тем же критериям оценивать тяжесть почечной патологии, планировать меры первичной и вторичной профилактики, проводить сопоставимые эпидемиологические исследования. Диагностика ХБП и определение ее тяжести (стадии) базируется в основном на величине СКФ. Эксперты Национального Почечного Фонда справедливо сочли, что этот параметр наиболее полно и просто (в виде одного конкретного числового значения) характеризует функциональное состояние почек. Кроме того он понятен большинству врачей самых разных спе-

циальностей, а его изменения тесно связаны с выраженностью или наличием тех или иных проявлений или осложнений хронических заболеваний почек. Концепцию ХБП мы неоднократно подробно рассматривали в целом ряде наших сообщений [1,2]. Кроме того, наши коллеги недавно опубликовали практически полный перевод материалов Национального Почечного Фонда США, относящихся к проблеме ХБП [3]. Поэтому здесь я не буду далее заострять внимание на данной теме.

К настоящему времени предложено несколько десятков (а с модификациями, возможно, и около сотни) различных методов измерения СКФ. Эти способы могли быть основаны как на введении экзогенных гломерулотропных маркеров (инулин, комплексоны, рентгеновские контрасты и др.), получении проб сыворотки крови и мочи или только на заборах крови с введением или отсутствием введения различных тест-агентов и т.д. Тем не менее из-за сложности и дороговизны подавляющее большинство данных методов не вошло в широкую практику. В арсенале клинической нефрологии, да и медицины в целом, во всем мире долгое время, по сути, оставались два способа: концентрация сывороточного креатинина (*Scr*) и его клиренс (*Scr* – например, известная подавляющему большинству врачей-практиков нашей страны «проба Реберга»).

Концентрация креатинина в сыворотке крови, несомненно, очень простой, малозатратный, нетрудоемкий и не обременительный для пациента (не требуется сбор мочи) подход к оценке СКФ. При этом, в частности, предполагается, что креатинин образуется в организме с постоянной скоростью и выводится из организма только почками и только путем гломерулярной фильтрации. Отсюда следует, что между величиной СКФ и *Scr* должны существовать тесные количественные взаимоотношения: нарастание *Scr* по мере снижения СКФ. Такие взаимоотношения действительно существуют, однако давно известно, что данная взаимосвязь не линейна. При умеренном уменьшении СКФ *Scr* увеличивается очень медленно и начинает драматически возрастать, когда скорость клубочковой фильтрации снижается примерно до 30 мл/мин. Поэтому на ранних стадиях хронических заболеваний почек, при очень близких уровнях *Scr*, значения СКФ могут различаться почти в два раза. Согласитесь, что СКФ, например 50 и 80 мл/мин, не одно и то же. Поэтому, ориентируясь только на *Scr*, часто можно допустить довольно грубую ошибку в оценке функционального состояния почек, в том числе неправильно диагностировать стадию ХБП.

Использование, единственно, *Scr* для оценки

СКФ создает еще целый ряд проблем. Дело в том, что в широкой клинической практике во всем мире для определения концентраций креатинина в сыворотке крови и моче пользуются химической реакцией Яффе в различных ее модификациях. К сожалению, в сыворотке крови с помощью реакции Яффе измеряется не только креатинин, но и так называемые «некреатининовые хромогены» (кетоны, кетокислоты, мочева кислота, билирубин, некоторые лекарства и др.). Причем вклад этих хромогенов в ряде случаев может достигать почти 25%. Понятно, что в данной ситуации значение *Scr* будет завышаться, а оценка СКФ – занижаться. Кроме того, истинная величина вклада хромогенов в значение концентрации креатинина у конкретного индивидуума никогда не известна, что создает предпосылки для дальнейших трудно предсказуемых ошибок. Существующие более точные методы определения креатинина, например, ферментативные или масс-спектрометрические, распространения в клинике не имеют из-за сложности и в первую очередь дороговизны.

На величину концентрации сывороточного креатинина может оказать влияние еще ряд факторов. В частности уменьшение продукции данного метаболита вследствие снижения мышечной массы в поздних стадиях ХБП или увеличения внепочечной (через желудочно-кишечный тракт) деградации/экскреции креатинина. Очевидно, что два последних обстоятельства будут занижать *Scr* и, следовательно, завышать оценку СКФ, основанную на определении уровня этого соединения в сыворотке крови.

Перечень потенциальных проблем, возникающих при применении *Scr* в качестве оценки величины СКФ у конкретного больного, далеко не исчерпывается перечисленными выше. Однако и из этого вытекает довольно высокая вероятность появления большого количества практически не предсказуемых ошибок. Стоит заметить, что некоторые из описанных ранее факторов влияют на величину *Scr* противоположным образом. Они иногда могут взаимно компенсировать друг друга и, как ни странно, повышать, таким образом, надежность оценки СКФ. Тем не менее эффективность такого взаимного уравнивания у конкретного индивидуума учету не поддается.

Отдельную проблему при оценке СКФ по величине *Scr* создают возраст, пол (таблица), а также раса пациента [4]. Из приведенной таблицы становится очевидным, что *Scr* примерно 130 мкмоль/л, соответствующая критическому уровню СКФ (60 мл/мин) для выявления ХБП у тридцатилетнего мужчины, у пожилой женщины может

**Концентрация креатинина
в сыворотке крови, соответствующая уровню
СКФ 60 мл/мин
(адаптировано по Coresh *et al.* [4])**

Возраст, годы	Мужчины мг/дл / мкмоль/л	Женщины мг/дл / мкмоль/л
30	1,47 / 129,9	1,13 / 99,9
40	1,39 / 122,9	1,08 / 95,5
50	1,34 / 118,5	1,03 / 91,1
60	1,30 / 114,9	1,00 / 88,4
70	1,26 / 111,4	0,97 / 85,8
80	1,23 / 108,7	0,95 / 84,0

ассоциироваться с гораздо более тяжелым поражением функции почек.

Использование клиренса креатинина в качестве меры СКФ дает, по сути, одно преимущество. Оно позволяет получить количественную (хотя иногда и весьма неточную) оценку объема жидкости, подвергшейся ультрафильтрации в гломерулярных капиллярах. В то же время многие факторы, влияющие на значение *Scr*, сказываются и на величине *Ccr*, хотя обычно и с обратным знаком: воздействия, завышающие уровень сывороточного креатинина, будут занижать его клиренс и наоборот. Кроме того, на значение *Ccr* очень существенно влияет еще одно обстоятельство. Креатинин не является идеальным маркером СКФ, поскольку выделяется почками не только путем клубочковой фильтрации, но и в какой-то мере за счет секреции в канальцах. Очевидно, что данная особенность будет завышать истинные значения СКФ при ее определении на основе клиренса креатина.

Величина канальцевой секреции креатинина у каждого человека строго индивидуальна, и прогнозировать ее практически невозможно. По мере ухудшения функционального состояния почек объем тубулярной секреции в целом значительно возрастает, что естественно увеличивает значения *Ccr* и приводит к еще большему завышению СКФ. Однако изменения интенсивности секреции креатинина в канальцах по мере уменьшения количества функционирующих нефронов опять-таки значительно различаются у разных субъектов. Известны пациенты, у которых, несмотря на выраженное уменьшение СКФ, наблюдаются нулевые или даже отрицательные значения нетто тубулярной секреции креатинина, что фактически указывает на канальцевую реабсорбцию этого метаболита. Поскольку измерять величину канальцевой секреции креатинина у конкретного больного в повседневной практике невозможно, данное обстоятельство еще более расширяет поле возможных ошибок оценки СКФ. На величину *Ccr* может оказать влияние еще ряд условий, но рас-

считывать их здесь не представляется возможным. Отмечу только один момент. Точность определения данного параметра решающим образом зависит от правильности измерения объема мочи. Даже небольшие ошибки при сборе диуреза могут либо резко занижать, либо завышать *Ccr*. Как показывает опыт многих лечебных учреждений, в том числе и нашей клиники, на погрешности при получении образцов мочи приходится до 80% всех ошибок измерения этого показателя.

Альтернативой клиренсу креатина может быть любой из более надежных способов измерения СКФ, как правило, связанных с введением экзогенных тест-агентов. Кроме того, в последние годы начинает использоваться возможность оценки СКФ на основе еще одного эндогенного метаболита – цистатина С. Цистатин С – протеин, образующийся в ядерных клетках с постоянной скоростью. Он свободно фильтруется в клубочках, полностью метаболизируется в канальцах. Продукция его не зависит от массы тела, пола, наличия воспалительных процессов или опухолей. Концентрация цистатина С в плазме линейно коррелирует с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем *Scr*. Тем не менее этот метод пока довольно дорог, а его надежность нуждается в дальнейшей проверке.

Таким образом, практическая медицина давно встала перед проблемой поиска простого, дешевого, малотравматичного и эффективного способа оценки СКФ. В связи с этим были предложены так называемые «расчетные» методы данного параметра. Они, как правило, основаны на однократном заборе пробы венозной крови, не требуют введения экзогенных маркеров и сбора мочи, а расчет СКФ выполняется на основе измерения одного или нескольких легко доступных лабораторных показателей. Из подобных способов довольно широкую популярность завоевал метод, предложенный в 1976 г. D.W. Cockcroft и M.H. Gault [5]. Следует, однако, иметь в виду, что данный способ не рекомендуется использовать при значениях СКФ ниже 30 мл/мин.

Формула Коккрофта–Гальта
(140 – ВЗ, г) (МТ, кг)

$$Ccr = \frac{(140 - BZ, g) (MT, kg)}{72 \times Scr}$$

полученное значение у женщин умножить на 0,85,

ВЗ – возраст, годы;

МТ – масса тела, кг

Scr – концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл

$$Scr - \text{мг}/100 \text{ мл} = Scr \text{ мкмоль/л} : 88,4$$

Более современные варианты расчетных ме-

тодов определения СКФ были выведены в ходе мультицентрового исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) [6]. Наиболее точным авторы данной разработки сочли седьмой вариант из выведенных в ходе данного исследования уравнений. Тем не менее, данный способ требует измерения не только *Scr*, но и уровней альбумина и мочевины в сыворотке крови, что при массовых исследованиях может создать определенные проблемы.

Формула MDRD₇:

$$\text{СКФ}_{\text{MDRD7}} (\text{мл/мин}) = 170 \times (\text{Scr} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{ВЗ}^{-0,176} \times (\text{Sur} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{АЛ}^{0,318},$$

где: *Scr* – концентрация креатинина в сыворотке крови, мкмоль/л,

ВЗ – возраст, годы,

Sur – концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л,

АЛ – концентрация альбумина в сыворотке крови, г/дл.

У женщин полученную величину следует умножить на 0,762; у чернокожих пациентов – на 1,18.

Поэтому был предложен еще более простой способ оценки СКФ, основанный только на измерении концентрации сывороточного креатинина. Данный способ, как свидетельствуют данные мировой литературы, приобретает все более широкую популярность и рекомендуется к применению в повседневной клинической практике.

Сокращенная формула MDRD:

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

где: *Scr*, концентрация креатинина в сыворотке крови, мг/дл

ВЗ – возраст, годы

_ж – женщины

_{аа} – афроамериканцы

Создание MDRD-методов оценки СКФ естественно стало большим шагом вперед в развитии не только нефрологии, но и других отраслей практической медицины. Тем не менее разработка этих способов, конечно, не решила всех существующих проблем. Во-первых, эти подходы очень чувствительны к методу, которым непосредственно измеряется концентрация креатинина. Поскольку производители в своих лабораторных анализаторах

используют разные модификации реакции Яффе и применяют различные варианты калибровок, результаты определения СКФ могут довольно значительно различаться в разных лабораториях. Этот вопрос сейчас является одним из наиболее актуальных и находится в стадии разрешения.

Во вторых, следует помнить, что есть ситуации, в которых использование расчетных способов невозможно. В таких случаях необходимо использовать клиренсовые методы определения СКФ, в том числе и *Scr*.

Ситуации, в которых необходимо использовать клиренсовые методы определения СКФ:

- Очень пожилой возраст и нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей)
- Выраженные истощение и ожирение
- Заболевания скелетной мускулатуры
- Паралич и квадриплегия
- Вегетарианская диета
- Быстрое снижение функции почек
- Перед назначением нефротоксичных препаратов
- При решении вопроса о начале заместительной почечной терапии

Как бы то ни было грамотное применение «расчетных» способов определения СКФ открывает новые перспективы в оценке функционального состояния почек в обычной практике врачей разных специальностей.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Смирнов АВ, Есаян АМ, Каюков ИГ. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений. *Нефрология* 2002; 6(4): 11-17
2. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Есаян АМ, Добронравов ВА, Кучер АГ, Тугушева ФА. Превентивный подход в современной нефрологии. *Нефрология* 2004; 8(3): 7-14
3. Земченков АЮ, Томилина НА. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек. *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 205-220
4. Coresh J, Astor BC, McQuillan G et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002 39(5): 28-36
5. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine a new prediction indication. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 471-482

Поступила в редакцию 14.10.2004 г.

© С.В.Калинин, А.Г.Лapidус, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:541.135

С.В. Калинин, А.Г. Лapidус

ИЗМЕРЕНИЕ КОНДУКТИВНОСТИ ДИАЛИЗАТА И ЕГО ЭЛЕКТРОЛИТНЫЙ СОСТАВ

S.V.Kalinin, A.G.Lapidus

MEASUREMENT OF CONDUCTIVITY OF DIALYSATE AND ITS ELECTROLYTE COMPOSITION

ЗАО "Новэкс-Мед", Москва, Россия

Ключевые слова: гемодиализ, диализат, концентрация натрия, измерение.
Key words: hemodialysis, dialysate, sodium concentration, measurement.

Этот материал написан, как критика некоторых положений и рекомендаций, изложенных авторами в книге «Азбука гемодиализа» [1].

«...Допустим, что через некоторое время датчик кондуктивности диализата искусственной почки стабилизировался на каком-то уровне, например 13,8 мСм/см (рис. 4.2). Возникает вопрос, соответствует ли этот показатель реальной кондуктивности и какова концентрация натрия в диализате?...» [1].

Значение проводимости, которое показывает прибор диализного аппарата, либо какой-то внешний дополнительный кондуктометр, само по себе ни в коей мере не обозначает содержание натрия, либо какого-то другого компонента в диализате.

Лишь определив содержание натрия, калия и других компонентов в диализате с помощью предназначенного для этих целей и поверенного лабораторного прибора, например, ионоселективного анализатора, или, если угодно, пламенного фотометра, можно условно соотнести значение проводимости с концентрацией натрия. Однако только для объема концентрата, который находится в канистре, и из которого готовится данный диализат.

При этом сама по себе величина проводимости, которую показывает прибор диализного аппарата, большого значения не имеет. Будет ли она 13,5 мСм/см или 13,8 мСм/см при концентрации натрия в диализате 135 ммоль/л, как хотят этого авторы книги, хотя и известно, что раствор с концентрацией натрия – 135 ммоль/л, калия, кальция и магния (в сумме) – 5 ммоль/л и ацетатного буфера – 35 ммоль/л, при температуре 37,5°C обладает проводимостью приблизительно 14,1 мСм/см.

По стабильности этого значения можно лишь судить о правильности (стабильности) работы ус-

тройства разведения концентрата водой в диализном аппарате.

Для калибровки кондуктометра авторы рекомендуют приготовить тест-раствор путем растворения навески хлористого натрия в 1 л воды.

Попытаемся аналитически оценить вероятную погрешность изготовления такого эталона. Для приготовления раствора потребуется мерный цилиндр и аналитические весы с разновесами. Вероятно, что в вашей лаборатории найдутся весы с максимальной приведенной погрешностью 0,0005 г или 0,01% и стандартный мерный цилиндр 2-го класса точности на 1000 мл. Уверяем, что точнее приборов в вашей лаборатории не может быть по определению.

Допуск на влажность соли и чистоту ее химического состава, при условии использования реактива марки ХЧ или ЧДА, составит не менее 1%.

Поскольку погрешности не взаимозависимы, суммарная погрешность приготовления рекомендованного тест-раствора, по самым скромным подсчетам, составит 3,01%.

Рекомендовать использовать в качестве эталона для калибровки портативного кондуктометра фирменный физиологический раствор по меньшей мере некорректно. Не знаем, с какой точностью он приготовлен, но смеем предположить, что не точнее 5%, что весьма прилично для массового производства, при этом только лишь от погрешности эталона ошибка измерения диализата проводимостью 13,5 мСм/см позволит получить при измерении значения от 12,825 до 14,175 См/см.

Самые лучшие известные нам портативные кондуктометры имеют класс точности 2,5.

Рассмотрим разницу показаний кондуктометров между значениями 13,5 и 13,8 мСм/см.

Разница в показаниях кондуктометров относительно меньшего значения составляет 2,22%.

Как ни крути, а в самом лучшем случае погрешность измерения диализата независимым портативным кондуктометром, откалиброванным по одному из предлагаемых авторами растворов, в самом волшебном случае будет составлять не менее 4%, т.е. погрешность методики как минимум вдвое больше измеряемой величины.

Погрешность методики проверки должна быть хотя бы на порядок меньше, т.е., например, кондуктометр класса 0,5, откалиброванный по эталонному раствору класса 0,5.

Предлагаемые авторами книги в качестве «рефери» приборы и, тем более, эталонные растворы весьма далеки от этих требований.

«...Поэтому индикатор искусственной почки специальным винтом приводим в правильное положение...» [1].

Авторы книги предлагают читателю специальным винтом привести индикатор искусственной почки в правильное положение. Наше скромное знакомство с аппаратурой позволяет ответственно заявить, что авторы вводят читателя в заблуждение, так как ни в одной из известных нам моделей аппаратов такого «винта» нет, да и не может быть. Нам кажется, что авторы путают арретир механического нуля стрелочного прибора с элементами регулировки устройства измерения проводимости.

Арретир механического нуля определяет предварительное натяжение пружины возвратной системы стрелочного электроизмерительного прибора при обесточенной рамке на нулевом (обычно крайнем левом) делении шкалы. Вращение арретира, смещающее стрелку с нулевого деления, резко увеличивает погрешность прибора, вращать арретир при включенном приборе категорически запрещается.

Каждый диализный аппарат имеет устройство для измерения проводимости диализата, при этом каждое устройство измерения проводимости имеет элементы регулировки.

При настройке устройства измерения проводимости регулировке подвергаются, как правило, три параметра: минимальный предел измерения, максимальный предел измерения и линейность в диапазоне измерения. Устройства измерения высокой точности могут иметь большее число регулировок. Так как регулировки взаимосвязаны, то настройка осуществляется методом итераций. Настройка устройства измерения проводимости требует специальных знаний, наличия определенных электроизмерительных приборов и точного поверенного измерителя проводимости (кондуктометра). Такую

настройку может осуществлять квалифицированный технический персонал в соответствии с инструкцией по регулировке предприятия (фирмы) изготовителя.

«...Мы можем совершить серьезную ошибку, если станем проверять концентрацию натрия в диализате ионоселективным методом. Процитируем по этому поводу мнение из великоколенной книги J.Daugirdas and T. Ing «Handbook of dialysis» 2nd edition, page 209 (рис. 4-5).

** Ионоселективные электроды могут давать фальшиво заниженные результаты, и их нельзя использовать для проверки уровня натрия в диализате.*

** Если необходимо, то концентрация натрия может быть проверена пламенным фотометром» [1].*

К сожалению, авторы книги не объясняют данного постулата. Сеем предположить, что некоторые ионоселективные анализаторы с различной ошибкой фиксируют уровень натрия в растворе чистого хлористого натрия и в присутствии в растворе уксуснокислого натрия (или в присутствии в растворе бикарбоната натрия).

Так как диализат содержит примерно 100 ммоль/л хлористого натрия и примерно 30 ммоль/л уксуснокислого натрия, то ошибка измерения может быть существенной. Однако это говорит лишь об ошибке конкретного прибора, но ни в коей мере не об ошибке метода вообще.

К сожалению, мы не имеем практики работы с ионоселективным анализатором Ionometer EF фирмы «Фрезениус», однако наш 10-летний опыт исследования диализатов с помощью ионоселективного анализатора Elektrolit E2 фирмы «Бекман» и различных пламенных фотометров позволяет усомниться в справедливости сказанного авторами. Работая с указанным выше прибором, мы не обнаружили какой-либо существенной разницы, вызванной методом измерений, при этом необходимо отметить, что паспортная погрешность измерения натрия для анализатора Elektrolit E2 фирмы «Бекман» при единичном измерении не превышает 1%, а при статистическом пятикратном измерении пробы – не превышает 1 ммоль/л.

Нам кажется, что такое категорическое неприятие авторами ионоселективного метода для определения концентрации электролитов в диализате связано с использованием авторами в их конкретной работе ионоселективных приборов низкой точности, определяемой либо классом самих приборов, либо ошибками при их калибровке и при измерениях.

Поэтому, прежде чем отказаться от ионоселективного метода определения концентрации натрия, или сделать выбор между ионоселективным электродом и пламенным фотометром, мы посоветовали бы читателю выяснить точность измерения того и другого прибора. Необходимо также уточнить, какими эталонами они калибруются и проверяются, и выполнить серию сравнительных исследований диализата и чистых растворов хлорида и ацетата натрия.

«...Поэтому в практической работе наиболее удобно пользоваться портативным откалиброванным кондуктометром или пламенным фотометром...» [1].

Что касается пламенного фотометра, то отнесем эти рекомендации авторов к их навязчивому пристрастию к методу пламенной фотометрии (хотя в этом месте так и хочется сказать: хороший ионоселективный анализатор лучше плохого пламенного фотометра), однако пользоваться в практической работе портативным кондуктометром для определения концентрации электролитов в диализате категорически не допускается.

Позволим себе повториться: «Значение проводимости, которое показывает прибор диализного аппарата, либо какой-то внешний дополнительный кондуктометр, само по себе ни в коей мере не обозначает содержание натрия, либо какого-то другого компонента в диализате».

Показания встроенного кондуктометра диализного аппарата, либо какого-то внешнего дополнительного кондуктометра, ни в коем случае не является показанием к проведению или изменению процедуры гемодиализа. Таковыми могут являться только лишь данные лабораторных исследований диализата на содержание электролитов, выполненных тем или иным методом на поверенном и откалиброванном приборе.

Зависимость концентрации натрия от кондуктивности диализата, мягко сказать, физически не совсем корректная функция, концентрация натрия в этом случае определяющий параметр, т.е. аргумент, а кондуктивность – зависимый параметр, т.е. функция.

Согласитесь, что, если мы начнем добавлять в диализат хлористый натрий, то проводимость однозначно будет расти, но если мы каким-либо образом изменим проводимость диализата, то это не значит, что концентрация ионов натрия в нем обязательно изменится. Тем более, что в первоисточнике показан график зависимости кондуктивности диализата от концентрации натрия в диализате, однако авторы почему-то забыли в обязательном порядке указать состав диализата и фиксирован-

ную температуру, для которой была приведена эта зависимость.

Очевидно, что график «из этой же книги со страницы 207 (рис. 4-6)» дан для температуры 25°C (Const), но авторы книги, к сожалению, не знают, что в аппаратах гемодиализа устройства измерения и регулирования концентрации диализата, основанные на измерении его проводимости, температурно скомпенсированы обычно в точке 37,5°C (иногда 35°C), и это естественно, так как в диапазоне от 35° до 40°C в аппаратах осуществляется температурная стабилизация диализирующего раствора.

Позвольте привести график зависимости проводимости диализата на основе ацетатного буфера, которым мы пользуемся в течение последних 10 лет для проверки и настройки измерителей и регуляторов проводимости диализата в аппаратах «искусственная почка» отечественного и импортного производства (рисунок). График дан для диализата, ионный состав которого, (ммоль/л, при $T_{const} = 37,5^\circ\text{C}$) приведен в таблице.

«... Заканчивая раздел калибровки искусственной почки по натрию, хотелось бы решительно заявить, что без портативного кондуктометра и пламенного фотометра проводить гемодиализ опасно и бескультурно» [1].

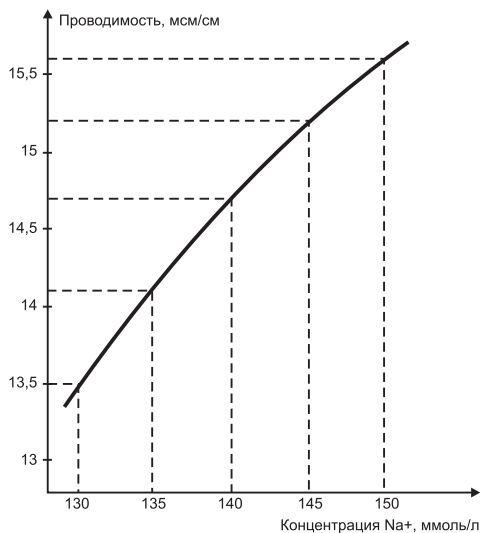
Что касается внешнего кондуктометра, то наличие такового вряд ли повысит культуру медицинского персонала любого уровня, включая главного врача. Этот прибор может использоваться техническим персоналом для проверки правильности показаний встроенного прибора, да и то только в том случае, если появились серьезные сомнения.

Причем, если при проверке сомнения подтвердились, то ни в коем случае не следует начинать с вращения каких-либо «винтов», а первым делом необходимо провести как можно более тщательную химическую и термическую отмывку аппарата.

Во всех современных диализных аппаратах электроды датчиков электропроводности выполнены из специальных электрохимически высокостабильных материалов, как-то, например, титановые сплавы или пироуплотненный стеклографит, поэтому 99,99% всех отклонений или нарушений измерений электропроводности связаны с загрязнением поверхности электродов либо межэлектродного

Ионный состав диализата

Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	CH ₃ COO ⁻
135	2,5	1,5	1,5	108,5	35



Зависимость проводимости диализата на основе ацетатного буфера.

промежутка.

И только в том случае, если после неоднократного полного цикла промывок аппарата значение проводимости на указателе аппарата существенно отличается от контрольного, необходимо поставить перед техническим персоналом вопрос о настройке измерителя.

Что касается наличия пламенного фотометра, то мы бы осмелились рекомендовать авторам книги и их читателям осуществлять ежедневную проверку диализата из каждого аппарата на предмет содержания основных электролитов, хотя бы натрия и калия, на приборе, основанном на любом физическом принципе, будь то пламенный фотометр или ионоселективный анализатор. Причем самое главное, что делает в этом случае гемодиализ более безопасным и повышает культуру, – это наличие фирменных или ГОСТовских, (но ни в коем случае не самодельных!) эталонных растворов для калибровки и проверки этого прибора. При этом имеются ввиду специальные калибровочные и проверочные растворы фирменного (заводского) изготовления или государственные стандартные образцы, а не самodelки или суррогаты в виде физраствора или даже фиксанала.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Стецюк ЕА, Лебедев СВ, Трегубенко АД. *Азбука гемодиализа*. М., 1996

Поступила в редакцию 26.05.2004 г.

© А.М.Шутов, 2004
УДК 615.857.2

А.М.Шутов

КОММЕНТАРИЙ ПО ПОВОДУ СТАТЬИ Е.А.СТЕЦЮКА «МАЛОБЕЛКОВАЯ ДИЕТА ПРИКАЗЫВАЕТ ДОЛГО ЖИТЬ»

A.M.Shutov

COMMENTS ON PAPER BY E.A.STETSYUK «LOW PROTEIN DIET IS GOING TO DIE OUT»

Кафедра терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного университета, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета.

Key words: chronic renal failure, low protein diet.

В статье Е.А.Стецюка «Малобелковая диета приказывает долго жить» [1] автор поднимает очень важную тему – использование малобелковой диеты у больных с хронической почечной недостаточностью в преддиализном периоде. В России додиализных больных, как правило, лечат терапевты или нефрологи, не занимающиеся гемодиализом. При этом, согласно отчету «О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г.», только 111 из 181 отделений диализа сотрудничают с отделениями нефрологии или отделениями, в которых имеются нефрологические койки [2].

Можно полностью согласиться с Е.А.Стецюком в том, что прогноз больного на гемодиализе, имеющего нарушения питания (malnutrition), значительно ухудшается. Гипоальбуминемия на старте гемодиализа является независимым предиктором плохого прогноза [3]. На важность проблемы питания указывает огромное число публикаций на эту тему, в том числе издание рекомендаций K/DOQI (2000 год) [4] (перевод имеется на сайте Российского диализного общества www.dialysis.ru). Среди 110 843 больных, которые начали лечение гемодиализом в США в период с апреля 1995 по июнь 1997 года, у 67% альбумин сыворотки крови был ниже 3,5 г/дл [5]. Следует лишь отметить, что развитие гипоальбуминемии зависит не только от характера питания, но и от наличия воспаления, нефротического синдрома и ряда других факторов.

Вместе с тем, малобелковая диета входит в состав мероприятий по нефропротекции. Представ-

ления о роли малобелковой диеты на протяжении последних десятилетий меняются, но в одном направлении – от выраженного в середине прошлого века, до умеренного ограничения белка (0,75-0,8г/кг при скорости клубочковой фильтрации более ≥ 25 мл/мин и 0,6 г/кг при более значительном снижении функции почек) в современных рекомендациях [4,6]. При этом приоритеты уже определены: если у больного появляются признаки malnutrition, от использования малобелковой диеты следует отказаться, даже в ущерб нефропротекции. Малобелковой диетой начало гемодиализа, вероятно, можно отдалить на несколько месяцев, но при этом больной, у которого развилась недостаточность питания, на несколько лет раньше умрет на гемодиализе.

Сегодня пока преждевременно говорить об отказе от использования малобелковой диеты у больных со сниженной функцией почек на додиализном этапе, так как такие рекомендации содержатся как в американских [4], так и европейских [6] рекомендациях по лечению больных с хронической болезнью почек, хотя по значимости малобелковая диета и уступает контролю артериальной гипертензии. Целью лечения больного на додиализном этапе должна быть не только нефропротекция, но и обеспечение «сохранности» больного для следующего этапа лечения – заместительной терапии. Лечение больного с хронической болезнью почек единый процесс, и малобелковая диета должна работать на достижение конечного результата, который заключается в обеспечении максимальной продолжительности и высокого качества жизни больного. Улучшить ситуацию, вероятно, может регулярный контроль за состоянием питания (мо-

нитирование альбумина, антропометрических параметров и др.), желательно с привлечением специалиста диетолога, подготовленного для лечения этой сложной группы больных.

Таким образом, пока преждевременно «списывать» малобелковую диету (хотя я не исключаю, что так и произойдет), но следует определить ее место в почечном континууме: «от факторов риска до смерти» (аналогично сердечно-сосудистому континууму в кардиологии) крайне необходимо. Во всяком случае, недопустим стандартный подход к назначению малобелковой диеты. Проводя лечение больного мы уже на додиализном этапе должны быть озабочены дальнейшей судьбой больного на гемодиализе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Стецюк ЕА. Малобелковая диета приказывает долго жить. *Нефрология* 2004; (1):103-105
2. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001г. *Нефрология и диализ* 2004; (1): 4-42
3. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA et al. Simple nutritional as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998;31:997-1006
4. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure, 2000
5. Obrador GT, Rutharer R, Arora P et al. Prevalence and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1793-1800
6. Rossert JA, Wauters J-P Recommendations for the screening and management of patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 [Suppl 1]: 19-28

Поступила в редакцию 24.04.2004 г.

© Ф.А.Тугушева, 2004
УДК 616.61-036.2-07-08(006.3)

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ:
«БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ»,
ПОСВЯЩЕННАЯ 60-ЛЕТИЮ ВКЛЮЧЕНИЯ ТУВИНСКОЙ НАРОДНОЙ
РЕСПУБЛИКИ В СОСТАВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(27-28 сентября 2004 года, г. Кызыл)

ALL-RUSSIA SCIENTIFIC-PRACTICAL CONFERENCE «KIDNEY DISEASES:
EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, TREATMENT» DEVOTED TO 60TH
ANNIVERSARY OF INCLUSION OF THE TUVA PEOPLE REPUBLIC INTO
THE RUSSIAN FEDERATION (September 27-28, 2004, city of Kyzyl)

27-28 сентября 2004 г. в столице Республики Тува г. Кызыле прошла Всероссийская научно-практическая конференция «Болезни почек: эпидемиология, диагностика, лечение», посвященная 60-летию включения Тувинской Народной Республики в состав Российской Федерации.

Учредителями конференции выступили Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Министерство здравоохранения Республики Тува, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Северо-Западная Ассоциация нефрологов и врачей диализа, Российское общество нефрологов и научно-практический журнал «Нефрология». Научно-производственное объединение «Нефрон» стало генеральным спонсором мероприятия.

Несомненную важность тематики, которой была посвящена конференция, подтвердило то, что данный научный форум был включен в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации на 2004 год (пункт 87 плана Министерства).

На подготовительном этапе был сформирован авторитетный Оргкомитет, в который вошли ведущие специалисты-нефрологи Москвы, Санкт-Петербурга, Кызыла и Новосибирска.

Свое согласие на участие в конференции дали академик РАН, советник президиума РАН, доктор биологических наук, заведующий лабораторией физиологии почки и водно-солевого обмена Института эволюционной физиологии и биохимии РАН профессор Ю.В. Наточин и академик РАН, руководитель лаборатории физиологической генетики Института цитологии и генетики Сибирского от-

деления РАН Л.Н. Иванова. Они стали Почетными председателями конференции.

Возглавили Оргкомитет и. о. заместителя председателя Правительства Республики Тува А.Т.Конгар, ректор Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, академик РАМН, профессор Н.А.Яицкий и проректор по лечебной работе, директор НИИ нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова профессор А.В. Смирнов.

На гостеприимную землю Республики Тува приехали делегаты со всей России. Самые представительные делегации были из Санкт-Петербурга и Москвы. В работе конференции приняли участие также специалисты в области нефрологии из Новосибирска, Барнаула, Омска, Кемерово, Красноярска, Хабаровска и Якутска. Организаторы конференции с радостью приветствовали делегатов из стран СНГ (Украина и Киргизия) и из Монголии.

Проведение конференции вызвало чрезвычайный интерес у медиков Республики Тува: для участия в мероприятии со всех концов Тувы прибыл 301 врач.

Кроме проведения научно-практической конференции накануне ее открытия, 26 сентября 2004 г., ведущими специалистами-нефрологами Санкт-Петербурга был проведен сателлитный семинар по последипломному обучению. На семинаре признанные авторитеты в области нефрологии прочитали серию лекций, представляющих сугубо практический интерес для нефрологов, терапевтов, педиатров, урологов и акушеров-гинекологов.

Одним из наиболее важных сообщений на се-

минаре был доклад профессора А.В. Смирнова о новаторской концепции в нефрологии – представлении о хронической болезни почек.

Другая лекция профессора А.В.Смирнова была посвящена рассмотрению симптомов и синдромов в нефрологии. Профессор А.М. Есаян рассказал о современных подходах к терапии артериальной гипертензии. Профессор И.Г. Каюков подробно изложил для слушателей наиболее важные вопросы лекарственных нефропатий. О диете при хронической болезни почек слушатели узнали из сообщения профессора А.Г. Кучера, а профессор В.А. Добронравов подробно изложил современное состояние проблемы диагностики и лечения диабетической нефропатии. Особый интерес вызвала лекция профессора К.Я. Гуревича, посвященная проблемам острой почечной недостаточности.

27 сентября 2004 г. состоялась церемония торжественного открытия конференции. В ней приняли участие председатель правительства Республики Тува Ш.Д. Ооржак, заместитель председателя правительства Е.К. Матвеева, а также и.о. министра здравоохранения республики В.С. Ховалыг. В президиум были также приглашены почетные председатели конференции: академики РАН Ю.В. Наточин и Л.Н. Иванова. Министерство здравоохранения и социального развития РФ представлял начальник отдела нормативно-правового регулирования специализированной медицинской помощи, доктор медицинских наук профессор Н.Н. Хасабов. От основного организатора конференции – Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова – в почетном президиуме был проректор по лечебной работе, директор НИИ нефрологии, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук профессор А.В. Смирнов.

С приветственным словом к участникам конференции обратился Ш.Д. Ооржак. Он отметил, что проведение столь представительного научного форума в центре Азии связано с программой праздничных мероприятий, посвященных 60-летию вхождения Тувы в состав России и 90-летию г. Кызыла. Шериг-оол Дизижикивич выразил благодарность Президенту России В.В. Путину, указ которого придал юбилейным торжествам в Туве всероссийский статус, и Правительству РФ, образовавшему на федеральном уровне оргкомитет по проведению праздника во главе с министром сельского хозяйства РФ А.В. Гордеевым. Сделав для гостей республики экскурс в историю, председатель правительства отметил, что выбор места проведения конференции является своего рода

признанием успехов в развитии медицины Тувы. В Туве из года в год расширяется сеть лечебных учреждений, в которых в настоящий момент трудятся 1200 врачей и 5000 работников среднего медицинского персонала. По целому ряду показателей медицина Тувы превосходит среднероссийский уровень. Так, на 10 000 населения обеспеченность нефрологическими койками составляет 1,6 против 0,7 по России, врачами-нефрологами – 2,0 против 0,1. Вместе с тем здравоохранение республики имеет еще немало проблем, связанных прежде всего с туберкулезом и гепатитом. Председатель правительства попросил специалистов и ученых учесть специфику республики, значительная часть населения которой занята охотничьим промыслом и отгонно-кочевым животноводством.

В заключение Ш. Д. Ооржак поблагодарил гостей за оказываемую помощь в развитии здравоохранения республики, пожелал им и местным участникам форума дальнейших успехов в работе.

Под аплодисменты присутствующих состоялось награждение одного из гостей, профессора А.В. Смирнова, долгие годы сотрудничающего с медиками Тувы, почетным званием «Заслуженный деятель науки Республики Тува». Выразив благодарность за награду, Алексей Владимирович отметил, что она является общей для того коллектива, который он возглавляет. «В том, что мы сегодня собрались в Кызыле, – продолжил он, – прежде всего заслуга Правительства Тувы, которым много сделано для развития нефрологии в республике. За восемь лет, прошедших с первого посещения мною Кызыла, налицо огромные успехи, позволившие Тувинской нефрологии выйти не только на российский, но и приблизиться по ряду позиций к европейскому уровню».

От имени РАН, Сибирского отделения РАН и Минздрава России граждан республики поздравили с юбилеем академики РАН Ю.В. Наточин и Л.Н. Иванова, профессор Н.Н. Хасабов. В выступлениях гостей отмечались несомненные достижения здравоохранения Тувы в освоении современных методов диагностики и лечения заболеваний почек, высоко оценивалась работа 3-й республиканской больницы, специализированной для оказания помощи пациентам с патологией почек, оснащенной оборудованием, соответствующим уровню мировых стандартов, и укомплектованной высокопрофессиональными специалистами-энтузиастами. В то же время отмечалось, что высокий уровень заболеваемости болезнями почек в республике требует обратить основное внимание на выявление причин и разработку профилактических мер. В этом плане науч-

но-практическая конференция должна сыграть немаловажную роль.

После торжественного открытия конференция начала свою работу.

Следует отметить, что при формировании программы конференции оргкомитет стремился к тому, чтобы в научных направлениях программы были отражены все основные тенденции в развитии современной нефрологии. Поэтому большое внимание было уделено механизмам прогрессирования и эпидемиологии хронической болезни почек (ХБП), генетическим аспектам развития сердечно-сосудистых и метаболических изменений у больных с ХБП, а также современным подходам к нефропротекции и кардиопротекции. Не потеряли актуальности проблемы нефрогенной анемии, ишемической болезни почек и вазоренальной гипертензии. Несомненный научный и практический интерес представляют вопросы физиологии почек и водно-электролитного гомеостаза. На современном этапе нельзя обойти вниманием достижения и перспективные технологии экстракорпоральных методов лечения, проблемы оценки эффективности и качества заместительной почечной терапии и, в частности, особенности фосфорно-кальциевого обмена и костной патологии у больных на гемодиализе.

Первое заседание конференции было отведено для прочтения лекций наиболее авторитетными российскими специалистами в области нефрологии. Самая первая лекция стала своего рода камертоном всей конференции. Это было, как всегда блестящее, выступление академика Ю.В. Наточина, посвященное физиологическому анализу механизмов развития симптомов и синдромов в нефрологии. На первом заседании была прочитана еще одна лекция по вопросам физиологии работы почек: академик РАН Л.Н.Иванова тщательно проанализировала центральные механизмы регуляции водно-солевого баланса, в частности, роль вазопрессинергической и серотонинергической систем мозга. Профессор А.В.Смирнов в своей лекции обобщил механизмы развития почечного фиброза. Остальные лекции имели более практическую направленность. С огромным интересом аудитория прослушала лекцию Е.М. Шиловой об IgA-нефропатии и сообщение Н.Н.Хасабова о лечении нефрогенной анемии.

На втором заседании делегаты конференции знакомы с отдельными докладами.

Главный врач республиканской больницы №3 г. Кызыла А.Ш. Бодур-Ооржак совместно с группой соавторов из г. Кызыла и Санкт-Петербурга подготовила доклад об эпидемиологии ХБП в республике Тыва. Была проведена колоссальная ра-

бота по изучению проблемы распространения хронической болезни почек в республике.. Результаты данного исследования могут послужить основой для планирования объема нефрологической помощи и в других регионах России.

Доклад профессора И.Г. Каюкова и ст. н. сотр. О.А.Дегтерева был посвящен проблеме оценки скорости клубочковой фильтрации в практике нефрологии.

Группа соавторов под руководством профессора В.А. Добронравова сконцентрировала свое внимание на изучение гипергомоцистеинемии, как фактора риска повреждения почек.

Последствия применения рациона с включением соевых протеинов на течение экспериментальной уремии посвятили свою работу физиологи и нефрологи Санкт-Петербурга (доклад О.Н. Берсневой и соавторов).

С предыдущей темой перекликался доклад профессора А.Г. Кучера по проблеме лечебного питания в современной нефрологии.

Группа исследователей, возглавляемая профессором Я.Ф. Зверевым, изложила свои представления о влиянии экспериментальной патологии печени на почечный транспорт рентгеноконтрастных средств у крыс.

Неподдельный интерес у слушателей вызвал доклад В.И. Ларионовой о результатах изучения предрасположенности к атеросклерозу у детей.

А.В. Лукьянов и О.А. Кораблева. проанализировали эпидемиологическую ситуацию в отношении заболеваемости инфекциями мочевой системы детей крупного промышленного центра Западной Сибири.

После того, как были заслушаны предполагаемые повесткой доклады, состоялся «круглый стол» – «Концепция хронической болезни почек в современной нефрологии». В качестве руководителей мероприятия выступили академик РАН Ю.В. Наточин и профессор А.В. Смирнов. В дискуссии активное участие приняли профессора К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург), В.А. Добронравов (Санкт-Петербург), А.М. Есаян (Санкт-Петербург), И.Г. Каюков (Санкт-Петербург), Е.М. Шилов (Москва).

Второй день работы конференции также начался с прочтения лекций ведущими специалистами-нефрологами.

Профессор К.Я. Гуревич познакомил делегатов с новыми направлениями в заместительной почечной терапии терминальной стадии хронической болезни почек.

Свои мысли о роли артериальной гипертензии, протеинурии и альдостерона в прогрессировании хронической болезни почек изложил профессор А.М.Есаян из Санкт-Петербурга.

Современные представления об ишемической болезни почек были представлены в докладе группы исследователей, работавших под руководством профессора А.М. Игнашова.

В блестящей лекции профессора Я.Ф. Зверева и соавторов были рассмотрены проблемы заболеваний и синдромов, обусловленных генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов.

Основные проблемы диагностики нефротического синдрома в практике терапевта и нефролога были освещены в сообщении профессора А.Н. Шишкина.

Как всегда ярким и вызвавшим бурную дискуссию был доклад доктора медицинских наук Е.А. Стецюка о парадоксах диализной эпидемиологии.

Совершенствованию методов диализной программы, а именно – домашнему диализу был посвящен доклад Н.Г. Хадиковой и соавторов.

Интерес у практикующих врачей отделений вызвал доклад А.В. Борисова и соавторов о применении диализирующего раствора с содержанием кальция 1,25 ммоль/л для коррекции низкого костного обмена у больных на гемодиализе.

М.И. Петричко и соавторы рассказали об экстракорпоральных методах лечения тяжелых форм геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

В своем докладе С.В. Ивлиев и соавторы представили собственные данные о содержании нитрита азота у больных с артериальной гипертензией при хронической почечной недостаточности.

Состоялся также доклад об опыте работы Кемеровского центра трансплантологии, подготовленный группой сотрудников под руководством одного из наиболее авторитетных специалистов России в данной области медицины профессора Т.И. Шраера.

Завершил конференцию семинар, организованный компаниями НПО «Нефрон» и «Новэкс Медсервис» – «Техническое сопровождение диализной процедуры». Руководили семинаром признанные специалисты в области нефрологии и диализа профессор А.В.Смирнов (Санкт-Петербург), профес-

сор Н.Н. Хасабов (Москва), профессор К.Я. Гуревич (Санкт-Петербург), д.м.н. Е.А. Стецюк (Москва). В рамках семинара были представлены следующие сообщения:

гемодиализные аппараты: Д.Б. Сапожников (НПО «Нефрон»);

оборудование для приготовления воды для гемодиализа: С.В.Калинин («Новэкс Медсервис»);

концентрированные растворы для гемодиализа и дезинфекция гемодиализной аппаратуры: В.А. Лазеба (НПО «Нефрон»);

оборудование для приготовления концентрированных растворов для гемодиализа: С.В.Калинин («Новэкс Медсервис»).

Доклады данного семинара вызвали наибольший интерес у врачей, практически занимающихся использованием заместительной почечной терапии.

В фойе Дома народного творчества г. Кызыла, в котором проходили заседания конференции, была организована небольшая выставка фирм, производящих продукцию, остро необходимую врачам-нефрологам. В выставке приняли участие НПО «Нефрон», фирма «Новэкс Медсервис», фирма CSC (Новосибирск) и Санкт-Петербургский НИИ особо чистых препаратов. Участники конференции живо интересовались товарами и услугами, предоставляемыми участниками выставки. Организация выставки позволила заключить целый ряд договоренностей между организациями практического здравоохранения и коммерческими фирмами.

На закрытии конференции все выступающие дали высокую оценку проведенного научно-практического мероприятия. Делегаты единодушно приняли итоговую резолюцию конференции и сердечно поблагодарили организаторов конференции от Республики Тува за прекрасную организацию форума и гостеприимство.

Ф.А. Тугушева,
Санкт-Петербург

© Н.Д.Савенкова, 2004
УДК 616.61-053.2(071)

МЕЖДУНАРОДНАЯ НЕФРОЛОГИЧЕСКАЯ ШКОЛА ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПЕДИАТРОВ-НЕФРОЛОГОВ-2004 В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

INTERNATIONAL NEPHROLOGIC SCHOOL OF THE EUROPEAN ASSOCIATION OF PEDIATRICIANS-NEPHROLOGISTS - 2004 IN SAINT PETERSBURG

2–4 июня 2004 г. в Санкт-Петербурге, в Доме Ученых им. М.Горького РАН прошла Международная нефрологическая школа Европейской Ассоциации педиатров-нефрологов (European Society for Paediatric Nephrology – ESPN).

Организаторами международной нефрологической школы являлись:

1. Европейская Ассоциация педиатров-нефрологов (генеральный секретарь ESPN, проф. **Christer Holmberg**), в России:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации (проф. **О.В.Шарапова**). Представительство Минздрава России в Северо-Западном Федеральном округе (представитель – заслуженный деятель науки РФ, проф. **А.В. Шабров**),

2. ГОУ ВПО Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия (ректор – проф. **В.В. Леванович**),

3. Научный центр здоровья детей Российской Академии медицинских наук (директор – академик РАМН **А.А. Баранов**),

4. Комитет по науке и Высшей школе администрации Санкт-Петербурга (председатель – проф. **А.Д. Викторов**),

5. Дом Ученых им. М. Горького РАН (директор – **Г.В. Никитин**).

Президент международной школы ESPN-2004 – выдающийся ученый, генеральный секретарь ESPN, проф. **Christer Holmberg** (Финляндия).

ОРГКОМИТЕТ (РОССИЯ):

Ректор ГОУ ВПО СПбГПМА, проф. В.В. Леванович, Санкт-Петербург;

проф. Н.Д. Савенкова (член ESPN), Санкт-Петербург;

проф. А.Н. Цыгин (член ESPN), Москва;

проф. О.В. Чумакова (главный детский нефролог МЗ РФ) Москва.

При участии:

Fresenius Kabi Deutschland GmbH, GalaxoSmithKline, Lek d.d., ЗАО «Биотехнотроник», Sanofi-Synthelabo, BIONORICA AG, MUCOS Pharma, Medochemie Ltd, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Zambon Group.

Лекции по актуальным проблемам современной педиатрической нефрологии представили известные ученые: профессора Christer Holmberg (Финляндия), Jochen H.H. Ehrich (Германия), Johan vande Walle (Бельгия), Alan Watson (Великобритания), академик РАН Ю.В. Наточин (Россия), профессора М. С. Игнатова (Россия), А. Н. Цыгин (Россия), Н.Д.Савенкова (Россия), А.А. Вялкова (Россия).

В работе международной нефрологической школы приняли участие 207 слушателей из России, Украины, Белоруссии, Молдовы, Казахстана и Кыргызстана.

Программа Международной нефрологической школы Европейской ассоциации педиатров-нефрологов, прошедшей в Санкт-Петербурге 2–4 июня 2004 г., являлась насыщенной.

02.06. 2004. Открытие школы ESPN. С приветствием к участникам выступили: ректор СПбГПМА проф. В.В.Леванович, председатель комитета по науке и высшей школе администрации Санкт-Петербурга проф. А.Д. Викторов, генеральный секретарь ESPN проф. Christer Holmberg, проф. А.Н. Цыгин, проф. Н.Д.Савенкова.

Н.Ю. Наточиной представлена мультимедийная фотопрезентация «Санкт-Петербург- 2004», покорившая гостей красотой северной столицы.

Блестящую лекцию, посвященную вопросам классификации, генетики, клиники, лечения, прогноза врожденного и инфантильного нефротического синдрома, представил признанный авторитет в этой области проф. Christer Holmberg (Финляндия).

Проф. Jochen H.H. Ehrich (Германия), публикации которого хорошо известны в России, посвятил лекцию патофизиологии, классификации, симптоматическому ведению нефротического синдрома у детей.

Проф. Н.Д.Савенкова (Россия) представила в лекции клинко-морфологические особенности, патогенез, лечение первого эпизода, рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормонозависимого, со стероидной токсичностью нефротического синдрома с минимальными изменениями.

В содержательной лекции проф. Jochen H.H. Ehrich

(Германия) продолжена тема дифференцированной иммуносупрессивной терапии гормонорезистентного нефротического синдрома у детей. Автором показаны результаты лечения гормонорезистентного нефротического синдрома у детей по протоколам европейских школ.

В лекции проф. Alan Watson (Великобритания) на современном уровне, обстоятельно и полно изложены синдром гематурии, дифференциальная диагностика гематурий, острый нефрит у детей.

Проф. Johan vande Walle (Бельгия) в лекции, вызвавшей большой интерес, продемонстрированы особенности клиники, течения, лечения вторичных гломерулонефритов при системных васкулитах.

Проф. Alan Watson (Великобритания) в своей лекции сосредоточил внимание слушателей на актуальную проблему Ig A нефропатии и нефрита Шенлейна-Геноха у детей.

В лекции проф. Christer Holmberg (Финляндия) даны современные представления о быстро прогрессирующем гломерулонефрите у детей и иллюстрации морфологических изменений.

Заслуженный деятель науки РФ, проф. М.С. Игнатов представил результаты 5-летнего многоцентрового исследования эффективности циклоспорина (сандиммун-неорала) у детей с нефротическим синдромом и данные литературы, с обсуждением вопросов контроля во время лечения, циклоспориновой зависимости и токсичности.

03.06.2004. Большой интерес у слушателей вызвала блестяще представленная лекция академика РАН Ю.В. Наточина (Россия), посвященная важной проблеме нефрологии: нарушениям осмотического концентрирования и разведения мочи у детей.

Проф. Johan vande Walle (Бельгия) продолжил тему водно-электролитных нарушений в неонатальном периоде, логично представив физиологические особенности функции почек, их нарушения у доношенных и недоношенных младенцев.

Проф. Christer Holmberg (Финляндия) в своей лекции подробно осветил механизмы развития, результаты современных методов молекулярно-генетических исследований при наследственных заболеваниях почек у детей.

Проф. Jochen H.H. Ehrich (Германия) на высоком уровне представил современные методы диагностики и лечения, исход цистиноза и первичной оксалурии. Следует заметить, что в отечественной нефрологической практике цистиноз, одну из частых причин развития реального синдрома Фанкони, диагностируют редко.

Проф. Alan Watson (Великобритания) с большим знанием вопроса дал в лекции современные представления об этиологии, клинике, тактике ведения острой почечной недостаточности у детей, подробно остановился на гемолитико-уремическом синдроме.

Проф. Christer Holmberg (Финляндия) обстоятельно изложены хроническая почечная недостаточность, затронуты вопросы гемодиализа и трансплантации почки.

Практические аспекты организации детского отделения трансплантации почек представлены в лекции Alan Watson (Великобритания).

Проф. Jochen H.H. Ehrich (Германия) подробно рассмотрена проблема интенсивной терапии детям после трансплантации почки.

Лекции известнейших ученых по актуальнейшим проблемам острой и хронической почечной недостаточности у детей, вызвали большой интерес у участников школы и плодотворную дискуссию.

04.06.2004г. В содержательной лекции проф. Johan vande Walle (Бельгия) представлены инфекции мочевой системы, везико-уретральный рефлюкс и рефлюкс-нефропатия.

В лекции заслуженного врача РФ, проф. А.А. Вялковой (Россия) даны современные представления об этиологии и лечении инфекции мочевой системы у детей, микробиологическая структура возбудителей и состояние чувствительности и резистентности к антибактериальной терапии.

Содержательная лекция проф. А.Н. Цыгина (Россия) посвящена артериальной гипертензии у детей, фармакологическому обоснованию гипотензивной терапии.

Демонстрацию клинических случаев представили А.Н. Цыгин и соавт. (Россия) и М.С.Игнатов и соавт. (Россия).

Общая дискуссия прошла в деловом ключе, общению и взаимопониманию среди педиатров-нефрологов в значительной мере помогли техника синхронного перевода «Конгресс-сервис» и переводчики компании «ЭГО Транслейтинг».

Слушатели Международной Нефрологической Школы ESPN, прошедшей 2-4 июня 2004 года в Санкт-Петербурге, усовершенствовали свои знания в педиатрической нефрологии, получили сертификаты участников. Школа дала слушателям еще один международный образовательный стандарт по педиатрической нефрологии.

Генеральный секретарь ESPN, проф. Christer Holmberg отметил отличную организацию и проведение школы.

Международная нефрологическая школа Европейской Ассоциации Педиатров-Нефрологов (ESPN) прошла плодотворно, в творческой атмосфере и показала высокий уровень представленных спикерами ESPN лекций по современным проблемам педиатрической нефрологической науки и практики.

*Н.Д.Савенкова,
Санкт-Петербург*

© О.С.Рытикова, В.М.Брюханов, Я.Ф.Зверев, И.Е.Госсен, 2004
УДК [616.61-005.4-092:612.015.32].001.5

О.С. Рытикова, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, И.Е. Госсен

РОЛЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ НЕПРОДОЛЖИТЕЛЬНОЙ ИШЕМИИ ПОЧКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

O.S.Rytikova, V.M.Bryukhanov, Ya.F.Zverev, I.E.Gossen

THE ROLE OF LIPID PEROXIDATION IN PATHOGENESIS OF KIDNEY ISCHEMIA OF SHORT DURATION IN EXPERIMENT

Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул, Россия

Ключевые слова: липиды, перекисное окисление, ишемия почки, патогенез.

Key words: lipids, peroxidation, kidney ischemia, pathogenesis.

В настоящее время большое внимание уделяется роли перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии как физиологических, так и патологических изменений в организме.

Целью настоящего исследования явилось установление роли ПОЛ в патогенезе экспериментальной ишемии почки, что может повлиять на стратегические подходы в фармакологической коррекции этого патологического состояния.

Эксперименты проведены на четырех группах беспородных крыс-самцов. Под эфирным наркозом у животных перевязывалась левая почечная артерия. В первой группе крыс период ишемии длился 30 мин, во второй – 1 час, в третьей – 4 часа. Четвертую группу составили животные без ишемии. Для исследования брали обе почки.

В гомогенате коркового вещества почки определяли показатели оксидантной и антиоксидантной активности. Оксидантный статус характеризовался содержанием малонового диальдегида, определявшимся с помощью тиобарбитуровой реакции (ТБРП), и величиной общей оксидантной активности (ООА). Антиоксидантный статус оценивали по общей антиоксидантной активности (ОАА) и показателям активности отдельных антиоксидантных ферментов: супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) и глутатионпероксидазы (ГПО).

Полученные результаты обрабатывали статистически методом вариационных рядов с использованием критериев Стьюдента.

По сравнению с контрольной группой в почках, подвергнутых ишемическому воздействию, происходило существенное увеличение показателей оксидантного статуса. Уже через 30 мин ишемии показатель ТБРП вырос в 2 раза, через 1 час

– почти в 3 раза, а через 4 часа – в 4 раза. Общая оксидантная активность возросла с $71,2 \pm 2,12\%$ у интактных животных до $86,4 \pm 1,60\%$ после 4-часовой ишемии ($p < 0,001$), что соответствует картине оксидативного стресса, индуцированного гипоксией.

Показатели антиоксидантной активности в ишемизированной почке изменялись следующим образом. Через 1 ч. ишемии выявлялся рост КАТ до $26,4 \pm 2,39\%$, что в 2,2 раза превосходило показатель контрольных животных и обеспечивало рост интегративного показателя ОАА с $18,0 \pm 1,47\%$ до $27,0 \pm 1,54\%$ ($p < 0,001$). Показатели ГПО и СОД снижались, что может свидетельствовать об их быстром расходовании при вовлечении в процесс ликвидации свободных радикалов.

В контралатеральной почке изменений оксидативного статуса не происходило. Антиоксидантный статус выглядел следующим образом. Активность ГПО, как и в ишемизированной почке, существенно снижалась. Показатели СОД, КАТ и общей антиоксидантной активности колебались в ту или иную сторону на начальных этапах ишемии, но возвращались к исходному уровню к концу четвертого часа эксперимента.

Из вышеизложенного следует, что в почках с экспериментальной ишемией уже через 30 мин после тотального нарушения кровотока наблюдается резкий рост уровня свободных радикалов, что приводит к активации защитных механизмов. Однако активация антиоксидантной системы в первые 4 часа выражена в меньшей степени, чем рост показателей оксидантной системы, что, вероятно, обусловлено недостаточным запасом антиоксидантных ферментов, необходимых для «гашения» свободных радикалов в жестких ус-

ловиях оксидативного стресса, вызванного ишемией. В контралатеральных почках происходят определенные компенсаторные изменения, обусловленные гиперфункцией парного органа. Некоторая активация антиоксидантной системы в

контралатеральной почке, наблюдавшаяся в начальные периоды ишемии, вероятно, обусловлена увеличением содержания свободных радикалов в общем кровотоке.

Поступила в редакцию 11.10.2004 г.

СИСТЕМАТИЗИРОВАННЫЙ ПОРЯДКОВЫЙ УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В Т.8 ЖУРНАЛА «НЕФРОЛОГИЯ» В 2004 г.

I. ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

1. Андреева Э.Ф., Ларионова В.И., Савенкова Н.Д. Аутосом-но-доминантный и аутосомно-рецессивный поликистоз почек. № 2, с. 7.
2. Добронравов В.А., Царькова О.В. Блокаторы кальциевых каналов в нефропротекции. № 1, с. 7.
3. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Лампатов В.В. Заболевания и синдромы, обусловленные генетическими нарушениями почечного транспорта электролитов. № 4, с. 11.
4. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Есаян А.М., Добронравов В.А., Кучер А.Г., Тугушева Ф.А. Превентивный подход в современной нефрологии. № 3, с. 7.

II. ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

5. Галунска Б., Паскалев Д., Янкова Т., Чанкова П. Двуликий Янус биохимии: мочева кислота – оксидант или антиоксидант? № 4, с. 25.
6. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О. Нейрогуморальный дисбаланс как причина дисфункции почки при первичной артериальной гипертензии. № 1, с. 29.
7. Кузьмин О.Б., Пугаева М.О., Чуб С.В. Легкая дисфункция почек у больных с эссенциальной гипертензией: клинические проявления и лекарственная терапия. № 3, с. 15.
8. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Есаян А.М., Ермаков Ю.А. Влияние количества и качества белка в рационе на деятельность почек. № 2, с. 14.
9. Мосина Н.В., Есаян А.М. Артериальная гипертензия и протеинурия – важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности. № 1, с. 22.
10. Орлова Е.А., Лашутин С.В. Полная аплазия красного костного мозга в результате лечения эритропоэтином. № 4, с. 41.
11. Паниютина Я.В., Папаян К.А., Савенкова Н.Д. Нарушения системы гемостаза при нефротическом синдроме у детей. № 4, с. 32.

III. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

12. Амелехина О.Е., Бабаханян Р.В., Сафрай А.Е. Морфологическая оценка острых отравлений бледной поганкой. № 3, с. 67.
13. Васильева И.А., Бабарыкина Е.В., Добронравов В.А. Возрастные аспекты качества жизни у пациентов на хроническом гемодиализе. № 3, с. 32.
14. Васильева И.А., Добронравов В.А., Бабарыкина Е.В. Факторы, влияющие на трудовую занятость больных молодого возраста, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. № 1, с. 56.
15. Васильева И.А., Исаева Е.Р., Румянцев А.Ш., Ткалина Е.В., Щелкова О.Ю. Копинг-стратегии больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом. № 4, с. 45.
16. Васильева И.А., Румянцев А.Ш., Михеева Ю.С. Психологические и социально-демографические аспекты нарушений лечебного режима больными, находящимися на лечении хроническим гемодиализом. № 2, с. 61.
17. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Зубкова Л.П., Зубкова Ю.В., Доломатова Е.А. Влияние приема янтарной кислоты на функциональное состояние почек у детей, подвергшихся хроническому воздействию ионизирующих излучений. № 1, с. 51.
18. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Шумилова П.А., Топор Е.А., Пятенко В.А., Бадыйн И.Ю. Влияние осмотических нагрузок на функциональное состояние почек здоровых людей. № 2, с. 44.
19. Григорьева Н.Д., Кучер А.Г. Влияние длительного приема соевого изолята «Supro-760» на антропометрические показатели больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. № 1, с. 42.
20. Добронравов В.А., Смирнов А.В., Драгунов С.В., Зверев Р.В., Евдокимова Т.В. Эпидемиология хронической болезни почек в Вологодской области. № 1, с. 36.
21. Жданова Т.В., Назаров А.В., Шалаев В.А., Бейкин Я.Б., Лагерев Ю.Г., Дружинина А.Ю., Меньшиков С.В., Кузнецов Н.Н., Вершинина Г.А. Взаимосвязь уремических токсинов и маркеров

воспаления у больных с хронической почечной недостаточностью. № 4, с. 62.

22. Жданова Т.В., Назаров А.В., Шалаев В.А., Мелях С.Ф. Влияние показателей липидного спектра на эндотелий-зависимую и эндотелий-независимую вазодилатацию у больных с различной стадией хронической почечной недостаточности. № 3, с. 48.
23. Жмуров В.А., Решетникова Т.В., Ковальчук Д.Е., Фролова А.Б., Сыпачева Г.Ю. Клинико-биохимическая эффективность альфа-токоферола в комплексной терапии больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих программный гемодиализ. № 2, с. 54.
24. Иванов И.Г., Шишкин А.Н., Петрова Н.Н. Качество жизни и тип отношения к болезни у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью и микроальбуминурией на фоне терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. № 3, с. 52.
25. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Кошелева Е.Н., Пилипенко В.В., Грушина М.В. Влияние гипотензивных препаратов на ремоделирование левого желудочка у больных хроническим гломеруло-нефритом. № 1, с. 62.
26. Игнатенко Г.А., Мухин И.В., Кошелева Е.Н., Пилипенко В.В., Грушина М.В. Синдром удлинённого интервала Q-T у больных хроническим гломеруло-нефритом: возможные причины развития, коррекция. № 2, с. 49.
27. Менишутина М.А. Сравнительная оценка реактивности сосудов, как формы дисфункции эндотелия, у больных атеросклерозом и хронической болезнью почек. № 3, с. 56.
28. Моисеева С.Л., Иезица И.Н., Спасов А.А., Ледяев М.Я. Новое в диагностике хронического пиелонефрита у девочек. № 3, с. 37.
29. Мосина Н.В., Есаян А.М., Румянцев А.Ш. Суточные ритмы артериального давления у больных хроническим гломеруло-нефритом и диабетической нефропатией в стадии хронической почечной недостаточности. № 3, с. 62.
30. Мухин И.В., Николенко В.Ю. Морфологические изменения почек при подагрическом гломеруло-нефрите. № 2, с. 73.
31. Ни А.Н., Лучанинова В.Н., Попова В.В., Семешина О.В. Структура гомеостатических почечных функций при дисметаболических нефропатиях у детей. № 2, с. 68.
32. Сократов Н.В. Состояние систем гемостаза, калликреина и комплемента при заболеваниях почек. № 2, с. 40.
33. Спиридонов В.Н., Борисов Ю.А., Левыкина Е.Н., Суглобова Е.Д. Кислотная, осмотическая и ультразвуковая резистентность эритроцитов больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. № 3, с. 22.
34. Султанов Ж.А., Инаятова Ф.Х. Эффективность включения кобавита в комплексную терапию острого гломеруло-нефрита с нефротическим синдромом на фоне нарушений функции щитовидной железы. № 4, с. 68.
35. Тарасова Н.С., Белобородова Э.И. Вторичный антифосфолипидный синдром при сочетанном поражении печени и почек у больных хроническим алкоголизмом. № 4, с. 52.
36. Турсунбаев А.К. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при заболеваниях почек у детей. № 4, с. 57.
37. Фетисова Н.В., Лукичев Б.Г. Роль модифицируемых факторов в развитии труднокорректируемой артериальной гипертензии при хронической почечной недостаточности. № 3, с. 42.
38. Шутлов А.М., Мастыков В.Э., Едигарова О.М. Использование доплер-эхокардиографии для уточнения «сухого веса» больного на программном гемодиализе. № 2, с. 35.

Экспериментальные исследования

39. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Гончарова Л.В., Доломатова Е.А. Нарушения функционального состояния почек крыс при введении четыреххлористого углерода. № 1, с. 67.
40. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Доломатова Е.А. Реакция почек белых крыс на введение малых доз нитрита натрия. № 2, с. 86.

41. Доломатов С.И., Гоженко А.И., Ларина И.М., Буравкова Л.Б., Доломатова Е.А. Влияние тироксина на почечную экскрецию эндогенных нитратов у белых крыс. № 4, с. 73.

42. Кириллова Н.В., Дебель М.М. Обмен каталазы у крыс при хроническом гломерулонефрите. № 3, с. 70.

43. Смирнов А.В., Чурина С.К., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Береснева О.Н., Каюков И.Г. Влияние минерального состава питьевой воды на прогрессирование экспериментальной уремии у крыс. № 1, с. 71.

44. Сократов Н.В. Состояние локального гемостаза почек при комплексном лечении экспериментального нефрита. № 2, с. 78.

IV. ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ

Актуальные проблемы урологии

45. Аль-Шукри С.Х., Амдий Р.Э. Значение уродинамических исследований при неудовлетворительных результатах оперативного лечения больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. № 4, с. 83.

46. Аль-Шукри С.Х., Антонов А.В., Новиков П.Б., Островская А.А. Новые возможности в лечении мочекаменной болезни. № 1, с. 77.

47. Аль-Шукри С.Х., Рыбакова М.Г., Корнеев И.А. Прогноз при карциномах почечной лоханки и мочеточника: роль клинических признаков, экспрессии протеина KI-67 и клеточной инфильтрации стромы. № 4, с. 77.

48. Антонов А.В. Наш опыт первых 200 эндовидеохирургических операций на верхних мочевых путях. № 1, с. 80.

49. Антонов А.В. Осложнения эндовидеохирургических операций на почках и мочеточниках. № 1, с. 84.

50. Боровец С.Ю. Влияние радикальной простатэктомии на функциональную активность почек у больных раком предстательной железы. № 3, с. 74.

51. Боровец С.Ю., Козлов В.В. Морфологические факторы риска местного рецидива опухоли после радикальной простатэктомии. № 4, с. 89.

52. Корнеев И.А. Активность ядрышковых организаторов и клиническое течение переходноклеточного рака мочевого пузыря. № 3, с. 79.

53. Носков Н.Ю. Применение вобэнзима в комплексной терапии больных хроническим простатитом. № 3, с. 84.

54. Ткачук В.Н. Современные представления об этиологии и патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы. № 2, с. 90.

V. ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

55. Арьев А.Л., Изотова А.Б. Современные представления о патогенезе идиопатического мембранозного гломерулонефрита. № 4, с. 92.

56. Батракова И.В., Савенкова Н.Д. Цитостатическая терапия нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей и подростков. № 2, с. 98.

57. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г., Кучер А.Г., Добронравов В.А., Тугушева Ф.А. Современные подходы к замедлению прогрессирования хронической болезни почек. № 3, с. 89.

58. Шулуто Б.И., Макаренко С.В. Тубулоинтерстициальные воспалительные заболевания почек. № 1, с. 89.

VI. НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

59. Коношкова Р.Л., Смирнов А.В., Азовцев Р.А., Боровская Е.А.,

Владимирова Ю.Ф. Случай кардиохирургического лечения ишемической болезни сердца у больного на хроническом гемодиализе. № 3, с. 87.

60. Коношкова Р.Л., Смирнов А.В., Яшин С.М., Боровская Е.А., Владимирова Ю.Ф. Случай успешной имплантации электрокардиостимулятора при бинодальной слабости у больного на хроническом гемодиализе. № 4, с. 96.

61. Михеева Ю.С., Захарова О.В., Бутенко М.В. Случаи диагностики и лечения рака у больных на хроническом гемодиализе. № 1, с. 98.

62. Ситовский В.Г., Клемина И.К., Кисина А.А., Рысс Е.С., Антонова Е.В., Ермаков Ю.А., Каюков И.Г. Случай выявления олигомеганефронии у взрослого. № 2, с. 94.

VII. ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

63. Есаян А.М. Оценка выраженности протеинурии. № 3, с. 105.

64. Каюков И.Г. Почему скорость клубочковой фильтрации, а не концентрация креатинина в сыворотке крови? № 4, с. 99.

65. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек или хроническое заболевание почек? № 1, с. 101.

66. Смирнова Н.Н. Можно ли диагностировать дисметаболическую нефропатию (оксалерию) при обнаружении кристаллов оксалата кальция в разовых порциях мочи? № 2, с. 106

VIII. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

67. Калинин С.В., Липидус А.Г. Измерение кондуктивности диализата и его электролитный состав. № 4, с. 103.

68. Кучер А.Г. Комментарий: слухи о кончине малобелковой диеты сильно преувеличены. № 1, с. 105.

69. Стецюк Е.А. Малобелковая диета приказывает долго жить. № 1, с. 103.

70. Шулуто Б.И. Если существует почечная симптоматическая гипертензия, то каковы особенности ее лечения? № 3, с. 100.

71. Шутов А.М. Комментарий по поводу статьи Е.А.Стецюка «Малобелковая диета приказывает долго жить». № 4, с. 107.

72. Всероссийская научно-практическая конференция: «Болезни почек: эпидемиология, диагностика, лечение», посвященная 60-летию включения Тувинской Народной Республики в состав Российской Федерации. № 4, с. 109.

73. Международная нефрологическая школа европейской ассоциации педиатров-нефрологов-2004 в Санкт-Петербурге. № 4, с. 113.

IX. ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Письма в редакцию

74. Вязова А.В. Нефрологические проблемы пульмонологического больного. № 2, с. 108.

75. Рытикова О.С., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Госсен И.Е. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе непродолжительной ишемии почки в эксперименте. № 4, с. 115.

X. ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

76. Лашутин С.В. Мировая история гемодиализа. № 3, с. 107.

XI. УКАЗАТЕЛИ

77. Систематизированный порядковый указатель статей, опубликованных в т.8 журнала «Нефрология» в 2004 г. № 4, с. 117.

78. Именной указатель. № 4, с. 119.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

(ссылки даны на систематизированный порядковый указатель)

Азовцев Р.А. 59
 Аль-Шукри С.Х. 45, 46, 47
 Амдий Р.Э. 45
 Амелехина О.Е. 12
 Андреева Э.Ф. 1
 Антонов А.В. 46, 48, 49
 Антонова Е.В. 62
 Арьев А.Л. 55

Бабарыкина Е.В. 13, 14
 Бабаханян Р.В. 12
 Бадьин И.Ю. 18
 Батракова И.В. 56
 Бейкин Я.Б. 21
 Белобородова Э.И. 35
 Береснева О.Н. 43
 Борисов Ю.А. 33
 Боровец С.Ю. 50, 51
 Боровская Е.А. 59, 60
 Брюханов В.М. 3, 75
 Буравкова Л.Б. 41
 Бутенко М.В. 61

Васильева И.А. 13, 14, 15, 16
 Вершинина Г.А. 21
 Владимирова Ю.Ф. 59, 60
 Вязова А.В. 74

Галунска Б. 5
 Гоженко А.И. 17, 18, 39, 40, 41
 Гончарова Л.В. 39
 Госсен И.Е. 75
 Григорьева Н.Д. 19
 Грушина М.В. 25, 26

Дебель М.М. 42
 Добронравов В.А. 2, 4, 13, 14, 20, 57
 Долوماتов С.И. 17, 18, 39, 40, 41
 Долوماتова Е.А. 17, 39, 40, 41
 Драгунов С.В. 20
 Дружинина А.Ю. 21

Евдокимова Т.В. 20
 Едигарова О.М. 38
 Ермаков Ю.А. 8, 62
 Есаян А.М. 4, 8, 9, 29, 57, 63

Жданова Т.В. 21, 22
 Жмуров В.А. 23

Захарова О.В. 61
 Зверев Я.Ф. 3, 75
 Зверьков Р.В. 20
 Зубкова Л.П. 17
 Зубкова Ю.В. 17

Иванов И.Г. 24
 Иванова Г.Т. 43
 Игнатенко Г.А. 25, 26
 Инаятова Ф.Х. 34
 Иежица И.Н. 28
 Изотова А.Б. 55
 Исаева Е.Р. 15

Калинин С.В. 67
 Каюков И.Г. 4, 8, 43, 57, 62, 64
 Кириллова Н.В. 42
 Кисина А.А. 62
 Клемина И.К. 62
 Ковальчук Д.Е. 23
 Козлов В.В. 51
 Коношкова Р.Л. 59, 60
 Корнеев И.А. 47, 52
 Кошелева Е.Н. 25, 26
 Кузнецов Н.Н. 21
 Кузьмин О.Б. 6, 7
 Кучер А.Г. 4, 8, 19, 57, 68

Лагерева Ю.Г. 21
 Лампатов В.В. 3
 Лapidус А.Г. 67
 Ларина И.М. 41
 Ларионова В.И. 1
 Лашутин С.В. 10, 76
 Левыкина Е.Н. 33
 Ледяев М.Я. 28
 Лукичев Б.Г. 37
 Лучанинова В.Н. 31

Макаренко С.В. 58
 Мастыков В.Э. 38
 Мелях С.Ф. 22
 Меншутина М.А. 27
 Меньшиков С.В. 21
 Михеева Ю.С. 16, 61
 Моисеева С.Л. 28
 Мосина Н.В. 9, 29
 Мухин И.В. 25, 26, 30

Назаров А.В. 21, 22
 Ни А.Н. 31
 Николенко В.Ю. 30
 Новиков П.Б. 46
 Носков Н.Ю. 53

Орлова Е.А. 10
 Островская А.А. 46

Панютина Я.В. 11
 Папаян К.А. 11
 Парастаева М.М. 43

Паскалев Д. 5
 Петрова Н.Н. 24
 Пилипенко В.В. 25, 26
 Попова В.В. 31
 Пугаева М.О. 6, 7
 Пятенко В.А. 18

Решетникова Т.В. 23
 Румянцев А.Ш. 15, 16, 29
 Рыбакова М.Г. 47
 Рысс Е.С. 62
 Рытикова О.С. 75

Савенкова Н.Д. 1, 11, 56
 Сафрай А.Е. 12
 Семешина О.В. 31
 Сиповский В.Г. 62
 Смирнов А.В. 4, 20, 43, 57, 59, 60, 65
 Смирнова Н.Н. 66
 Сократов Н.В. 32, 44
 Спасов А.А. 28
 Спиридонов В.Н. 33
 Стецок Е.А. 69
 Суглобова Е.Д. 33
 Султанов Ж.А. 34
 Сыпачева Г.Ю. 23

Тарасова Н.С. 35
 Ткалина Е.В. 15
 Ткачук В.Н. 54
 Топор Е.А. 18
 Тугушева Ф.А. 4, 57
 Турсунбаев А.К. 36

Фетисова Н.В. 37
 Фролова А.Б. 23

Царькова О.В. 2

Чанкова П. 5
 Чуб С.В. 7
 Чурина С.К. 43

Шалаев В.А. 21
 Шалаев В.А. 22
 Шишкин А.Н. 24
 Шулуток Б.И. 58, 70
 Шумилова П.А. 18
 Шутлов А.М. 38, 71

Щелкова О.Ю. 15

Янкова Т. 5
 Яшин С.М. 60

Журнал «Нефрология» публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию в следующем виде:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной 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, он должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева бумага). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

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 pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Абонемент на гэсту журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">количество комплектов:</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Куда почтовый индекс</td> <td style="text-align: center;">адрес</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> </table>	Абонемент на гэсту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		количество комплектов:		1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12		Куда почтовый индекс	адрес	Кому фамилия, инициалы		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; text-align: center;">Доставочная карточка на гэсту журнал</td> <td style="width: 40%; text-align: center;">45860 индекс издания</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">НЕФРОЛОГИЯ наименование издания</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Стоимость подписки руб.</td> <td style="text-align: center;">Количество комплектов</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">на 200 год по месяцам</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Куда почтовый индекс</td> <td style="text-align: center;">адрес</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Кому фамилия, инициалы</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">Телефон:</td> </tr> </table>	Доставочная карточка на гэсту журнал	45860 индекс издания	НЕФРОЛОГИЯ наименование издания		Стоимость подписки руб.	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:	
Абонемент на гэсту журнал	45860 индекс издания																												
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																													
количество комплектов:																													
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12																													
Куда почтовый индекс	адрес																												
Кому фамилия, инициалы																													
Доставочная карточка на гэсту журнал	45860 индекс издания																												
НЕФРОЛОГИЯ наименование издания																													
Стоимость подписки руб.	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:																													

	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:											