

Белково-энергетическая недостаточность у больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе

**О.Н. Ветчинникова, И.С. Пичугина, В.М. Верещагина,
Р.С. Тишенина, А.В. Ватазин**
Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского, НИИ питания РАМН, г. Москва

Malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients

O.N. Vetchinnikova, I.S. Pichugina, V.M. Vereschagina, R.S. Tishenina, A.V. Vatazin

Ключевые слова: белково-энергетическая недостаточность, хроническая почечная недостаточность, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ.

На основании одномоментного исследования 104 больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получавших заместительную терапию постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД), проведен анализ частоты, тяжести течения, структуры и основных механизмов развития белково-энергетической недостаточности (БЭН). Использована комплексная методика оценки питательного статуса. Частота БЭН составила 55,8%; легкой степени – 33,7% и среднетяжелой – 22,1%. Структура БЭН была представлена сочетанной формой – 53,4%, маразмом – 43,1% и квашиоркором – 3,5%. Не установлено взаимосвязи возникновения БЭН с возрастом больных, длительностью и дозой ПАПД, наличием сахарного диабета и сопутствующей патологии. Развитие БЭН ассоциировалось с появлением и/или усугублением анемии, исчезновением остаточной функции почек, неадекватным поступлением питательных веществ с пищей, большой потерей белка через брюшину и количеством перенесенных перитонитов, а также формированием системной воспалительной реакции. Значение скорости белкового катаболизма для установления норм потребления белка не доказано.

In an one-stage study of 104 patients with chronic renal failure treated with ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) we analyzed the incidence of the disease, its severity, structure, and the basic mechanisms of development of malnutrition. The nutritious status of the patient was assessed by a complex method of nutritional assessment. The incidence of malnutrition was 55,8% (33,7% cases of mild malnutrition, 22,1% cases of moderate severity). Malnutrition structure included combined form (53,4% cases), marasmus (43,1%), and kwashiorkor (3,5%). No correlation was found between malnutrition development, and patient age, duration and dose of CAPD, presence of diabetes mellitus or concomitant diseases. Malnutrition development was associated with the onset and/or exacerbation of anemia, decay of residual renal function, inadequate assimilation of nutrients from food, large protein loss through peritoneum, the number of peritonitis the patient had suffered and with systemic inflammation. The significance of protein catabolism rate for defining consumption of dietary protein was not proved.

В последние десятилетия во многих странах мира программа перитонеального диализа (ПД) заняла прочное место в системе заместительной почечной терапии. В Российской Федерации, согласно Регистру Российского диализного общества, лечение ПД преимущественно в режиме постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) на конец 2002 г. получали 569 (или 3,9 на 1 млн населения) пациентов, а спустя 3 года – на конец 2005 г. – уже 1102 (или 7,7 на 1 млн населения) пациента [2].

Накопленный к настоящему времени опыт показывает, что достижение удовлетворительной медико-социальной реабилитации у больных, получающих ПД, зависит не столько от его режима и адекватности, сколько от прогрессирования осложнений хроничес-

кой почечной недостаточности (ХПН) и присоединения сопутствующих заболеваний. Среди последних важное место принадлежит белково-энергетической недостаточности (БЭН), под которой понимается не адекватное потребностям обеспечение организма белком и энергией. По данным различных авторов, 18–56% больных с ХПН на ПАПД имеют БЭН: чаще легкой степени – 30–35% и реже тяжелой – 8–17% [1, 13, 15, 16]. Нутритивным нарушениям придается важное прогностическое значение, поскольку они усугубляют течение основного заболевания, осложняют его коррекцию, оказывают значительное влияние на выживаемость данной категории больных. Исследований, направленных на изучение характера нутритивного статуса и путей возникновения нутритивных

*Адрес для переписки: 129110, г. Москва, ул. Щеткина, д. 61/2
Телефон: (495) 684-57-91*

нарушений, не так много, и некоторые из них содержат спорные выводы и предположения [1, 11, 13, 21]. Все это, в свою очередь, затрудняет разработку и внедрение современных и эффективных способов профилактики и лечения БЭН. Сказанное послужило основанием для выполнения данного исследования, цель которого – оценить частоту, структуру, выраженность и основные механизмы возникновения синдрома недостаточности питания у больных с ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД.

Пациенты и методы исследования

Исследование выполнено у 104 больных с терминальной стадией ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД (61 женщина и 43 мужчины). Средний возраст больных составил $43,5 \pm 11,6$ года. Основным заболеванием у 22 (21,2%) пациентов был сахарный диабет, у остальных 82 (78,8%) – различные недиабетические нефропатии. Заместительную почечную терапию ПАПД проводили с использованием комплексующих и диализирующего раствора (1,5; 2,5; 4,25% диализ с содержанием лактата 40 экв/л) фирмы Baxter. На момент обследования продолжительность лечения ПАПД составляла 4–75 мес., медиана 13 (интерквартильный размах 7 и 27) мес., общая длительность наблюдения – 2115 мес. (176,3 года). Остаточная функция почек (суточный диурез ≥ 500 мл) сохранялась у 53 больных; суммарный недельный Kt/V_{urea} (объем распределения мочевины оценивался как процент веса тела) колебался в пределах 1,7–3,7 (медиана 2,0, интерквартильный размах 1,7; 2,2). Отношение концентрации креатинина в диализате к концентрации креатинина в плазме крови в РЕТ по Z.J. Twardowski равнялось 0,62–1,2; средневвысокие и высокие транспортные характеристики брюшины имели 83,7% больных. В период проведения ПАПД до момента исследования зарегистрировано 118 эпизодов диализного перитонита, или 1 эпизод на 17,9 мес. ПАПД. Сопутствующая патология была представлена главным образом сердечно-сосудистыми заболеваниями (тяжелая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) – 37 человек, вторичным гиперпаратиреозом – 15 человек, хроническим вирусным гепатитом В или С – 7 человек, заболеваниями щитовидной железы (диффузный или узловой аутоиммунный тиреоидит, аденокарцинома) – 5 человек.

При обследовании больных применяли клинические, антропометрические и лабораторные методы. Клиническое обследование включало физикальный осмотр, анализ диетарных интервью и 3-дневных пищевых дневников с подсчетом общей калорийности суточного рациона и суточного потребления основных нутриентов. Скорость белкового катаболизма (PNA) определяли по формуле: $PNA = 15,1 + 0,195 \times$ (выведение мочевины, ммоль/сут) + (потери белка с диализирующей жидкостью и с мочой, г/сут). Полученное значение PNA подвергали стандартизации: $nPNA = PNA / (V/0,58)$, где V – объем распределения мочевины, рассчитанный по формуле Watson. Антропометрическое обследование включало расчет индекса массы тела (ИМТ), измерение толщины кожно-жировых складок в различных областях тела (над трехглавой

мышцей – КЖС_{тр}), окружности плеча (ОП) и мышц плеча (ОМП). Биохимические показатели (общий белок, альбумин, С-реактивный белок, общая щелочная фосфатаза, холинэстераза и др.) и электролиты крови определяли по общепринятым методикам на многоканальном автоматическом анализаторе фирмы Bayer (США); белковые фракции – методом электрофореза на мембранах ацетатцеллюлозы; липидный спектр – на автоматическом анализаторе ФП-901 (Финляндия); интактный паратиреоидный гормон (ПТГ) – радиоиммунологическим методом; гемоглобин и количество лимфоцитов в периферической крови – на гематологическом анализаторе Controvers-digicell-800 (США); белок в моче и диализирующем растворе – на аппарате «Микролаб-600» (Россия); pH (норма 7,35–7,42) и бикарбонат крови (HCO_3^- , норма 22–26 ммоль/л) – на аппарате Stat Profile Ultra-10 (США). Оценка нутритивного статуса выполнена с использованием модификации комплексной методики, включающей 5 параметров – ИМТ, КЖС_{тр}, ОМП, содержание сывороточного альбумина, абсолютное число лимфоцитов в 1 мл периферической крови, каждый из которых определялся в баллах от 0 до 3 в зависимости от отношения к общепринятым нормам [6, 17].

Контрольную группу (определение белковых и липидных фракций крови) составили 22 здоровых донора.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Biostat и пакета статистических программ Microsoft Excel для Windows. Различия между средними значениями для признаков с нормальным распределением оценивали по критерию Стьюдента; для признаков, распределение которых отлично от нормального, – по критерию Манна-Уитни (сравнение 2 независимых групп), критерию Краскела-Уоллиса (сравнение 3 независимых групп) и непараметрическому критерию Данна для множественных сравнений. Для сравнения относительных величин применяли критерий χ^2 . Для определения корреляции параметров использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы считался равным 0,05. Данные представлены в виде среднего \pm стандартная ошибка среднего и медианы с интерквартильным размахом.

Результаты исследования

Анализ нутритивных параметров, включенных в комплексную методику оценки питательного статуса у наблюдаемых больных, показал следующее (табл. 1).

ИМТ колебался от 15,8 до 38,3 кг/м², медиана 24,5 (21,6; 28,7); у половины больных он находился в пределах рекомендуемых значений, а у 47 (45,2%) – превышал таковую. Очень похожая закономерность регистрировалась и в отношении толщины КЖС_{тр}: у 34 (79,1%) мужчин и 48 (78,7%) женщин она превышала стандартные показатели; медиана составила соответственно 16 (11,5; 22,5) и 23 (17; 27) мм. Наоборот, ОМП у большинства больных (69,8% мужчин и 57,4% женщин) не достигала диапазона стандартных параметров; медиана данного показателя составила 21,9 (23,7;

Таблица 1

Комплексная оценка нутритивного статуса больных с ХПН на ПАПД (медиана и интерквартильный размах)

Параметр	Нормы	Больные без нарушения питания (n = 46)	Больные с легкой БЭН (n = 35)	Больные со среднетяжелой БЭН (n = 23)
ИМТ, кг/м ²	26,0–19,0	27,1 (24,4; 29,3)	23,8 (22,5; 27,4)	20,5 (18,9; 21,6)*
КЖС _{тр.} , мм:				
– мужчины	10,5–9,5	20,5 (16,5; 24,8)	17 (14,5; 23)	9,5 (8,3; 12)*
– женщины	14,5–13,0	27 (23; 29)	21 (18; 25)	11 (10; 14)*
ОМП, см:				
– мужчины	25,7–23,0	22,5 (21,5; 24,2)	21 (19,5; 23,9)	21,7 (20; 22,2)*
– женщины	23,5–21	22,6 (20,8; 24,1)	20,2 (18,9; 22,2)	18,2 (17,5; 19,5)*
Альбумин сыворотки, г/л	>35	38 (36; 39)	36 (35; 38)	33 (32; 33)*
Лимфоциты крови, 10 ³ /мл	>1,8	1,7 (1,6; 1,8)	1,5 (1,3; 1,6)	1,3 (1,2; 1,4)*
Баллы	0–1	1 (0; 1)	3 (2; 3)	7 (6; 8)*

* Различия между группами достоверны (p < 0,001).

20,3) см у мужчин и 20,5 (18,8; 23,1) см у женщин. Содержание сывороточного альбумина колебалась от 27 до 45, медиана 36 (35; 38) г/л; у 61 (58,7%) больного она превышала 35 г/л и у остальных – равнялась или не достигала целевого показателя. Диапазон абсолютного количества лимфоцитов в периферической крови был достаточно широк – 0,7–2,1 × 10³/мл, медиана 1,6 (1,4; 1,8 × 10³/мл), но лишь у 17 (16,3%) больных этот показатель превысил рекомендуемый для нормального питательного статуса. Сумма баллов перечисленных параметров колебалась от 0 (отсутствие нарушений питания) до 9 (БЭН средней тяжести). Из 104 больных 46 (44,2%) не имели синдрома недостаточности питания и у остальных 58 (55,8%) – диагностирована БЭН: у 35 (33,7%) больных легкой степени и у 23 (22,1%) – среднетяжелая.

Вне зависимости от длительности заместительной почечной терапии методом ПАПД частота БЭН была однотипна – в среднем у половины больных устойчиво диагностировались легкая или среднетяжелая БЭН (рис. 1).

Структура БЭН была представлена сочетанной формой или тенденцией к ней – 53,4%, маразмом или тенденцией к нему – 43,1% и квашиоркором или тенденцией к нему – 3,5%. Распределение форм БЭН в зависимости от ее тяжести было неравномерным – сре-

ди больных с легкой БЭН преобладали тенденция к сочетанной форме или сочетанная форма – 65,7%, а среди больных со среднетяжелой БЭН – тенденция к маразму или маразм – 56,5% (p = 0,028).

Результаты сравнительного анализа групп больных, не имеющих (1-я группа) и имеющих легкую (2-я группа) и среднетяжелую (3-я группа) БЭН, по основным демографическим и клинико-лабораторным характеристикам представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2, больные всех трех групп не различались по полу, возрасту, частоте сахарного диабета как причине ХПН, длительности и дозе ПД. В последнем случае Kt/V_{urea} > 2,0 определялся у трети больных 1-й и 2-й групп (34,8 и 40,0% соответственно) и более чем у половины больных (56,5%) 3-й группы. В группе больных без признаков недостаточности питания чаще регистрировалась остаточная функция почек, а также низкие и среднизкие транспортные характеристики брюшины. Другим фактором, ассоциированным с развитием БЭН, оказалась частота перенесенных эпизодов диализного перитонита: они имели место только у трети больных 1-й группы – 34,8% и в два раза чаще у больных с наличием синдрома недостаточности питания – 77,6% (p < 0,001). Важным значимым различием между группами явилась также суточная потеря белка. При этом протеинурия в среднем не превышала 1 г/сут, а суточная потеря белка с диализующим раствором колебалась от 4,3 до 24,5 г/сут и была наибольшей у больных со среднетяжелой БЭН. Анемический синдром встречался у всех больных, но при практически одинаковой его распространенности (Hb < 110 г/л у 78,3; 85,7 и 91,3% больных соответственно в 1, 2 и 3-й группах, p = 0,355), а также сопоставимом числе больных, получающих препараты рекомбинантного эритропоэтина (ЭПО), и сопоставимой недельной дозе этих препаратов выраженность анемии преобладала среди больных 3-й группы. Компенсированный и декомпенсированный метаболический ацидоз был равномерно представлен как среди больных без нарушения питания, так и среди больных с легкой и среднетяжелой БЭН – 55,6 и 63,6% соответственно; рН крови менее 7,35 определялась всего лишь у нескольких больных – 4,3; 5,7 и 4,3% соответственно в 1, 2 и 3-й группах. Показатели электролитного обмена и костного метаболизма (ПТТ и общая щелочная фосфатаза) в целом были однотипны у всех больных. Корреляционный анализ, проведенный между суммарной балльной оценкой нутри-

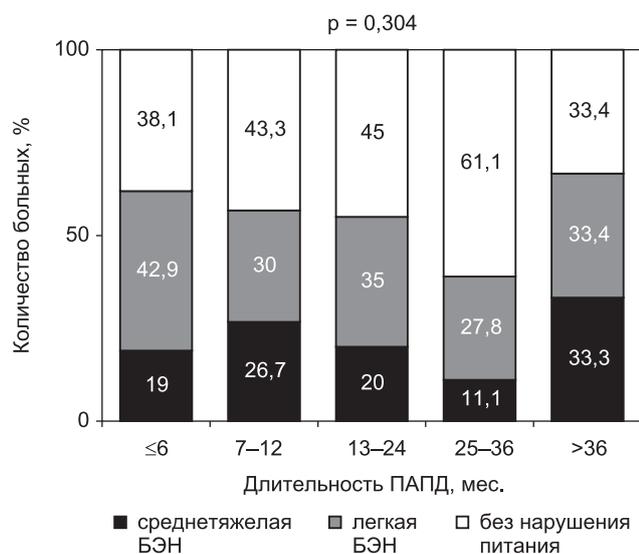


Рис. 1. Частота БЭН у больных с ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД

Таблица 2

Демографические и клиничко-лабораторные характеристики больных с ХПН на ПАПД, имеющих различный питательный статус (медиана и интерквартильный размах)

Параметр	Больные без нарушения питания (n = 46)	Больные с легкой БЭН (n = 35)	Больные со среднетяжелой БЭН (n = 23)	р
Пол (муж./жен.), %	39,1/60,9	42,9/57,1	43,5/56,5	н.д.
Возраст, лет	46 (37; 55)	44 (28; 58)	37 (27; 48)	н.д.
Сахарный диабет, % больных	19,6	22,9	21,7	н.д.
Сопутствующие заболевания, % больных	43,5	51,4	52,2	н.д.
Длительность ПАПД, мес.	15 (7; 27)	12 (7; 29)	12 (8; 30)	н.д.
Суммарный недельный Kt/V _{urea}	1,9 (1,7; 2,2)	2,0 (1,7; 2,2)	2,2 (1,9; 2,3)	н.д.
Остаточная функция почек (сут. диурез \geq 500 мл), % больных	58,7	34,3	34,8	0,048
Транспортные характеристики брюшины, % больных:				
– НТ-СНТ	28,3	3,2	4,3	
– ВТ-СВТ	71,7	96,8	95,7	0,025
Диализный перитонит, 1 эпизод/мес. ПАПД	25,2	16,9	12,9	<0,001
Протеинурия, г/сут	0,7 (0,5; 1,0)	0,8 (0,1; 1,5)	0,6 (0,3; 1,1)	н.д.
Потеря белка с диализатом, г/сут	8,9 (7,3; 10,8)	8,5 (7,0; 9,8)	11,6 (10,0; 14,3)	<0,001
Общая потеря белка, г/сут	9,8 (7,6; 11,5)	9,5 (8,0; 11,0)	13,5 (10,1; 15,8)	<0,001
Гемоглобин, г/л	100 (90; 110)	97 (85; 107)	95 (82; 99)	0,031
Лечение препаратами ЭПО:				
– доза, ЕД/неделя/пациент	2000 (0; 3750)	0 (0; 2000)	0 (0; 2000)	н.д.
– число больных, %	52,2	37,1	39,1	н.д.
Показатели крови				
рН	7,46 (7,44; 7,5)	7,44 (7,39; 7,5)	7,44 (7,42; 7,45)	н.д.
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	24,3 (19,9; 26,8)	23,3 (19,4; 27,0)	23,4 (21,6; 25,6)	н.д.
Калий, ммоль/л	4,3 (4,0; 4,6)	4,5 (4,1; 4,9)	4,3 (3,8; 4,6)	н.д.
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	1,1 (1,0; 1,1)	н.д.
Кальций общий, ммоль/л	2,1 (2,0; 2,3)	2,2 (2,0; 2,2)	2,0 (2,0; 2,2)	н.д.
Фосфор, ммоль/л	2,0 (1,8; 2,2)	2,1 (1,9; 2,3)	1,9 (1,6; 2,1)	н.д.
Магний, ммоль/л	1,1 (1,0; 1,2)	1,1 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,1)	н.д.
Паратиреоидный гормон, пг/мл	503 (280; 700)	500 (345; 850)	570 (215; 805)	н.д.
ПТТГ > 450 пг/мл, % больных	44,4	44,1	44,4	н.д.
Щелочная фосфатаза (общая), ед/л	114 (91; 178)	119 (88; 211)	118 (93; 150)	н.д.

Примечание. НТ – низкий транспортер; СНТ – средненизкий транспортер; ВТ – высокий транспортер; СВТ – средневисокий транспортер.

тивного статуса и клиничко-лабораторными параметрами, установил только прямую высокодостоверную зависимость между тяжестью БЭН и числом перенесенных эпизодов диализного перитонита ($r = 0,494$, $p < 0,001$), суточной потерей белка с диализирующим раствором ($r = 273$, $p = 0,006$) и общей суточной (с диализирующим раствором и мочой) потерей белка ($r = 0,283$, $p = 0,004$) и отсутствие достоверной корре-

ляционной связи с уровнем гемоглобина ($r = -0,176$, $p = 0,074$) и суточным количеством мочи ($r = -0,093$, $p = 0,345$).

Результаты анализа диетарных интервью и пищевых дневников у наблюдаемых больных представлены в табл. 3.

Суточное потребление белка с пищей превышало 1 г/кг у всех больных 1-й группы и только у 42,4 и 27,3% – во 2-й и 3-й группах соответственно и различалось между группами статистически достоверно. При этом скорректированная скорость белкового катаболизма (nPNA) у половины больных в 1-й и более чем у половины – во 2-й (65,6%) и 3-й (70%) группах была менее 0,8 г/кг/сут ($p = 0,21$); она имела лишь тенденцию к снижению при наличии БЭН, очень слабо зависела от потребления белка ($r = 195$, $p = 0,054$) и не зависела от тяжести БЭН ($r = -0,128$, $p = 0,209$). Потребление жиров и углеводов, а также энергетичес-

Таблица 3
Результаты оценки диеты и скорость катаболизма белков у больных с ХПН на ПАПД, имеющих различный питательный статус (медиана и интерквартильный размах)

Параметр	Целевые значения	Больные без нарушения питания (n = 46)	Больные с легкой БЭН (n = 35)	Больные со среднетяжелой БЭН (n = 23)	р
Белки, г/кг/сут	>1,0	1,1 (1,1; 1,2)	1,0 (1,0; 1,1)	1,0 (0,9; 1,0)	<0,001
nPNA, г/кг/сут	0,8–1,0	0,8 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,8)	0,7 (0,7; 0,9)	0,104
Жиры, г/кг/сут	1,1–1,2	1,3 (1,2; 1,3)	1,2 (1,1; 1,2)	1,2 (1,1; 1,2)	<0,001
Углеводы, г/кг/сут	4,2–4,5	4,4 (4,3; 4,5)	4,2 (4,2; 4,3)	4,2 (4,1; 4,2)	<0,001
Калорийность рациона, ккал/кг/сут	30–35*	32,8 (32,5; 33,8)	32,7 (32,3; 33)	31,3 (31; 31,7)	<0,001

* В зависимости от возраста и без учета перитонеальной абсорбции глюкозы.

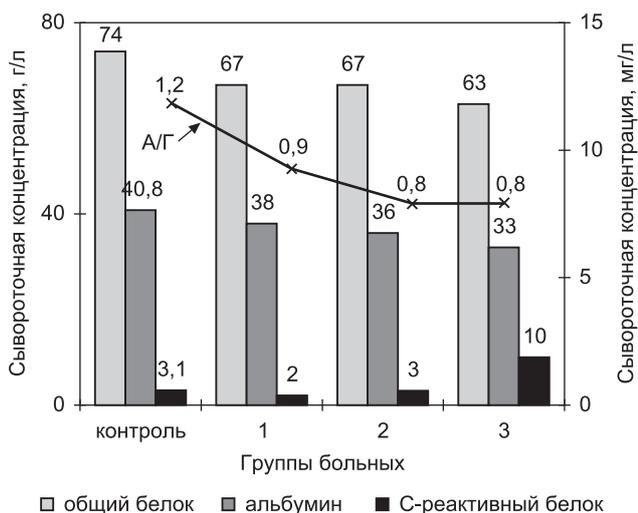


Рис. 2. Состояние белкового обмена у больных с ХПН на ПАЦД с различным питательным статусом

кая ценность суточного рациона находились в пределах рекомендуемых значений, но различия этих показателей между группами носили статистически значимый характер. Установлена обратная корреляционная зависимость между пищевым потреблением основных нутриентов, калорийностью суточного рациона и суммарной балльной оценкой нутритивного статуса (для белков $r = -0,636$, жиров $r = -0,635$, углеводов $r = -0,691$, калорийности $r = -0,643$, для всех $p < 0,001$).

Важную роль в оценке состояния нутритивного статуса играет исследование одного из основных видов обмена – белкового (рис. 2).

Содержание общего белка сыворотки крови у наблюдаемых больных колебалось от 63 до 75 г/л, медиана 67 (65; 70) в 1-й группе, от 57 до 74 г/л, медиана 67 (63; 70) во 2-й группе и от 50 до 68 г/л, медиана 63 (60; 65) в 3-й группе. Для каждой группы этот показатель статистически значимо отличался от контрольной группы (74 ± 1 г/л); различия между группами были также достоверными ($p < 0,001$). Содержание наибольшей белковой фракции – альбумина (одного из важных составляющих в комплексной методике оценки нутритивного статуса) у подавляющего боль-

шинства больных (87,5%) было менее 40 г/л (в контрольной группе 41 ± 1 г/л), а степень его дефицита по определению зависела от тяжести БЭН. Снижение альбумина сыворотки крови не сочеталось с активностью фермента холинэстеразы, также характеризующего белково-синтетическую функцию печени: медиана данного показателя составила 8983 ед/л (7737; 9539), 9322 ед/л (8716; 11 842) и 9782 ед/л (7241; 9782) соответственно в 1, 2 и 3-й группах (норма 5400–13 200 ед/л). Установлена обратная корреляционная зависимость между содержанием общего белка сыворотки крови и суточной потерей белка с диализирующим раствором и мочой ($r = -0,246$, $p = 0,013$), а также тяжестью БЭН (соответственно $r = -0,424$, $p < 0,001$) и практически отсутствие таковой с потреблением белка ($r = 0,193$, $p = 0,052$). В свою очередь содержание альбумина находилось в тесной обратной корреляционной зависимости с суточной потерей белка с диализирующим раствором и мочой ($r = -0,420$, $p < 0,001$) и в прямой – с пищевым потреблением белка ($r = 0,405$, $p < 0,001$).

Содержание одного из наиболее чувствительных и ранних индикаторов воспаления – С-реактивного белка колебалось в очень широких пределах – от 0 до 61 мг/л (в контрольной группе 3,1 ± 0,3). Медиана данного показателя составила 2 (0; 5), 3 (1; 6) и 10 (14; 32) мг/л ($p = 0,062$). Повышение содержания С-реактивного белка (более 8 мг/л) отмечалось у 14,6; 21,9 и 56,3% больных соответственно в 1, 2 и 3-й группах ($p = 0,004$). Корреляционный анализ выявил наличие слабой положительной связи С-реактивного белка с суммарной балльной оценкой состояния нутритивного статуса ($r = 0,217$, $p = 0,042$) и отсутствие таковой с содержанием альбумина сыворотки крови ($r = -0,143$, $p = 0,18$).

Результаты исследования глобулинов сыворотки крови представлены в табл. 4.

Все больные независимо от нутритивного статуса имели повышенное содержание глобулинов, что подтверждал увеличенный в 1,3–1,5 раза альбумино-глобулиновый коэффициент. В большей степени это увеличение касалось α_1 - и особенно α_2 -фракций глобулинов, содержащих основные белки острой фазы воспаления. В меньшей степени, но статистически достоверно повышалось содержание фракции γ -глобули-

Таблица 4

Фракции глобулинов сыворотки крови у больных с ХПН на ПАЦД, имеющих различный питательный статус (M ± m, медиана и интерквартильный размах)

Параметр	Контрольная группа (n = 22)	Больные без нарушения питания (n = 31)	Больные с легкой БЭН (n = 23)	Больные со средне-тяжелой БЭН (n = 15)	p
A/G-коэффициент	1,2 ± 0,5	0,9 (0,9; 1,1)*	0,8 (0,7; 0,9)*	0,8 (0,6; 0,9)*	0,084
α_1 -глобулины: – %	3,5 ± 0,9	4,2 (3,7; 5,2)	4,4 (4,0; 5,7)*	5,5 (4,6; 6,4)*	0,087
– г/л	2,5 ± 0,1	3,0 (2,5; 3,5)	3,2 (2,5; 3,8)	3,6 (3,0; 4,2)	0,675
α_2 -глобулины: – %	10,6 ± 1,0	13,6 (12,4; 16,7)*	15,9 (14,7; 17,5)*	16,0 (12,7; 18,9)*	0,153
– г/л	7,6 ± 0,1	8,7 (8,2; 10,9)	10,5 (10,1; 11,5)	10,1 (8,5; 11,0)	0,225
β -глобулины: – %	12,2 ± 1,1	11,8 (10,6; 14,4)	13,9 (12,8; 14,0)*	12,3 (10,6; 13,2)	0,112
– г/л	8,6 ± 0,8	8,4 (7,2; 10,0)	9,5 (8,3; 10,1)	7,5 (6,9; 8,7)	0,031
γ -глобулины: – %	17,2 ± 3,5	20,3 (13,9; 24,2)*	19,3 (17,0; 22,4)*	21,8 (19,3; 25,0)*	0,469
– г/л	12,8 ± 0,7	14,9 (8,2; 17,0)	12,6 (11,6; 15,5)	14,9 (11,6; 17,3)	0,609

* Различия достоверны между контрольной группой и группой больных.

Показатели липидного обмена у больных с ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД, с различным питательным статусом (M ± m, медиана и интерквартильный размах)

Параметр	Контрольная группа (n = 22)	Больные без нарушения питания (n = 46)	Больные с легкой БЭН (n = 35)	Больные со среднетяжелой БЭН (n = 23)	p
Холестерин общий, ммоль/л	4,6 ± 0,2	5,7 (4,8; 6,6)*	6,2 (4,9; 6,6)*	5,3 (4,5; 6,3)	нд
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,2	1,0 (1,0; 1,2)*	1,1 (1,0; 1,2)*	1,1 (1,0; 1,2)*	нд
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	2,8 ± 0,4	3,8 (2,9; 4,7)*	4,1 (3,4; 4,7)*	3,4 (2,6; 4,8)	нд
Коэффициент атерогенности, ед	2,6 ± 0,3	4,1 (3,3; 5,2)*	4,1 (3,2; 5,2)*	3,7 (3,3; 4,9)*	нд
Триглицериды, ммоль/л	1,5 ± 0,2	1,9 (1,5; 2,3)*	1,8 (1,5; 2,4)*	1,6 (1,3; 1,9)	0,06

* Различия достоверны между контрольной группой и группой больных.

нов, в которую входят основные иммуноглобулины сыворотки крови (G, A, M, D, E). Однако различия в содержании этих фракций глобулинов у больных с нормальным нутритивным статусом и имеющих БЭН были несущественными. Корреляционный анализ выявил наличие обратной зависимости между α_1 - и α_2 -фракциями глобулинов и содержанием альбумина сыворотки крови (соответственно $r = -0,594$, $p < 0,001$ и $r = -0,446$, $p = 0,003$), а также прямой взаимосвязи содержания α_1 -глобулинов с содержанием С-реактивного белка ($r = 0,385$, $p = 0,013$) и суммарной балльной оценкой нутритивного статуса ($r = 0,344$, $p = 0,023$).

Результаты исследования жирового обмена представлены в табл. 5.

Анализ липидных фракций крови показал, что более половины больных в каждой группе имели гиперхолестеринемию (69,6; 76,5 и 60,9% соответственно в 1, 2 и 3-й группах), преимущественно за счет повышенного уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (70,7; 78,8 и 64,3% соответственно в 1, 2 и 3-й группах). В то же время у больных 3-й группы среднее значение содержания в крови этих классов липидов было несколько ниже, чем в 1-й и 2-й группах, а гипохолестеринемия и пониженный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности регистрировались только у больных 3-й группы – соответственно 5 (21,7%) и 2 (14,3%) человека. Различия в сывороточной концентрации триглицеридов между группами было более заметным, хотя и не достоверным: гипертриглицеридемия определялась у 52,2; 48,6 и 31,8% больных соответственно в 1, 2 и 3-й группах ($p = 0,3$). Корреляционный анализ, проведенный между суммарной балльной оценкой нутритивного статуса и фракциями липидов сыворотки крови, выявил слабую, лишь приближающуюся к достоверной обратную зависимость с содержанием триглицеридов ($r = -0,192$, $p = 0,052$) и отсутствие таковой с другими классами липидов. Не установлено также корреляционной зависимости между содержанием в сыворотке крови холестерина и триглицеридов, с одной стороны, и потреблением жиров в суточном рационе – с другой (соответственно $r = -0,066$, $p = 0,516$; $r = 0,068$, $p = 0,507$).

Обсуждение

Согласно нашим исследованиям, 55,8% больных с ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД,

страдают БЭН, представленной преимущественно легкой степенью тяжести и двумя формами – смешанной (или тенденцией к ней) и маразмом (или тенденцией к нему). Изолированное истощение висцеральных белковых резервов, т. е. кшаиоркор, встречается редко – не поддающаяся коррекции БЭН является основанием для смены модальности диализа. Полученные результаты мало различаются от опубликованных ранее [1, 8, 12, 15]. Вместе с тем встречаются публикации о значительно меньшей распространенности БЭН у больных на ПАПД – всего 15,6%, по данным Пекинского университета [13]. Различия, скорее всего, обусловлены неодинаковым подходом к диагностике и оценке тяжести данного осложнения. Представляется закономерным, что у больных с легким течением БЭН преобладает смешанная форма, которая включает сочетание проявлений небольшого белкового и энергетического дефицита и может рассматриваться как начальный этап в формировании синдрома недостаточности питания. Дальнейшее прогрессирование БЭН идет по пути нарастания дефицита соматических белков и проявляется тенденцией к маразму или маразмом.

Механизмы развития и/или прогрессирования БЭН у больных с ХПН, находящихся на лечении ПАПД, очень сложны, а информация о них иногда противоречива. Так, нами не установлено взаимосвязи степени БЭН с возрастом и длительностью проведения ПАПД, на что обратили внимание и другие авторы [1, 13, 28, 29]. Мы, так же как и J. Dong с соавт. [13], не установили зависимости степени БЭН от наличия сахарного диабета, хотя встречаются исследования, утверждающие, что такие пациенты имеют больший риск развития нутритивных нарушений [1, 29]. По-видимому, участие в генезе БЭН желудочно-кишечной дисфункции, связанной с диабетической автономной нейропатией, не столь обязательно и может проявляться в большей или меньшей мере. В нашем наблюдении лишь одна больная с сахарным диабетом, получавшая терапию ПАПД в течение 19 месяцев, длительно страдала периодически возникающим парезом желудка и рвотой, а также склонностью к диарее, которые можно было отнести к одной из ведущих причин развития у нее среднетяжелой БЭН.

Риск развития и тяжесть БЭН не связаны с дозой ПАПД, что убедительно продемонстрировала однотипность суммарного (почечного и перитонеального) клиренса мочевины у больных с нормальным нут-

ритивным статусом и при наличии БЭН. Более того, у больных со среднетяжелой БЭН просматривается отчетливая тенденция к более высокому суммарному Kt/V_{urea} за счет погрешности в методике оценки объема распределения мочевины, рассчитанной как процент веса тела. Представленные данные полностью согласуются с результатами ряда проспективных исследований, а также большого рандомизированного исследования ADEMEX, показавших, что увеличение дозы ПАПД не привело к какому-либо улучшению нутритивных параметров [13, 22]. Между тем в более ранних работах встречается и противоположное мнение [9, 20].

Развитие БЭН у больных с ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД, ассоциируется с появлением и/или усугублением анемии. Существование такой связи реально, если учесть, что причиной анемии у этих больных наряду со снижением синтеза эндогенного эритропоэтина, серьезными нарушениями обмена железа, дефицитом витаминов, кровопотерей и др. является и дефицит белка. Кроме того, на фоне недостаточности питания может увеличиваться роль и других анемических факторов. Так, в связи с увеличением объема внеклеточной жидкости, свойственной БЭН, может отмечаться гемодилюционная анемия, а в некоторых случаях возможен и иммуноопосредованный механизм, приводящий к подавлению пролиферативного ответа эритроидных предшественников на эритропоэтин и нарушению метаболизма железа [3, 7, 12]. Подтверждением такого предположения служит наличие взаимосвязи между тяжестью БЭН и содержанием в сыворотке крови белков острой фазы воспаления – С-реактивного белка и α -глобулинов. В то же время расширяющееся проведение и адекватный характер терапии препаратами рекомбинантного эритропоэтина делает ассоциацию БЭН с анемией у больных с ХПН на ПАПД менее строгой. Нельзя однозначно согласиться с тем, что степень анемии соответствует форме БЭН, равно как и с тем, что снижение гемоглобина предопределяет развитие квашиоркора [1]. Сказанное вместе с тем не исключает, что гемоглобин может выступать как относительный нутритивный показатель висцерального белкового пула.

Главную роль в развитии БЭН у больных с ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД, играет недостаточное поступление с пищей питательных веществ, и наше исследование еще раз подтверждает это положение. Среди множества причин – снижение аппетита, нарушения переваривания и всасывания, медикаментозная диспепсия, социоэкономические проблемы, депрессия и др., приводящие к ограниченному потреблению нутриентов и калорий, особого внимания, по мнению некоторых авторов, заслуживает анорексия [25, 30]. Возникновение или усиление последней связано как с причинами, встречающимися в целом в диализной популяции больных, так и с причинами, вызванными особенностями проведения ПАПД: постоянной абсорбцией глюкозы из брюшной полости и ощущением наполненности живота из-за повышенного внутрибрюшного давления. Еще один «специфический» для ПАПД фактор, влияние которого на потребление питательных веществ активно об-

суждается, это остаточная функция почек. Как свидетельствуют наше и ряд других исследований, доля больных с отсутствием резидуальной функции почек более характерна для страдающих БЭН [23]. Соответственно использование этими больными средне- и высокоосмолярных растворов для достижения целевой ультрафильтрации может привести к усилению анорексии за счет увеличения всасывания глюкозы и внутрибрюшного давления. В то же время, по мнению китайских специалистов, быстрое снижение остаточной почечной функции у больных с ХПН, получающих лечение ПАПД, не обязательно приводит к уменьшению диетическому потреблению белка и ухудшению пищевого статуса [11, 13].

Дефицит потребления нутриентов в первую очередь касается белкового компонента питания. Об этом свидетельствует большая степень взаимосвязи суточного потребления белка с тяжестью БЭН и с сывороточной концентрацией альбумина. В настоящее время, опираясь на Европейские рекомендации по перитонеальному диализу [21], приемлемым следует считать суточное потребление белка не менее 1 г/кг массы пациента, однако только 29,3% наших пациентов из числа страдающих БЭН выполняли эту рекомендацию. Участие диетолога в консультировании и обучении больных для выработки индивидуального плана диеты, а также специализированная нутритивная терапия, включающая в себя энтеральное введение белковых препаратов и внутривентрикулярное использование аминокислотного раствора – нутринала, может быть эффективна для улучшения питательного статуса у больных с ХПН на ПАПД [5, 10, 19, 27].

Некоторые специалисты считают, что в клинических условиях расчет скорректированной скорости белкового катаболизма является простым и надежным способом для установления суточной потребности белка [21]. Однако мы больше склонны разделять мнение тех авторов, которые предлагают с осторожностью оценивать результаты определения скорости белкового катаболизма в качестве маркера диетарного потребления белка, ссылаясь на несколько существенных ограничений [1, 8]. Представленные данные показывают, что, несмотря на тенденцию к снижению этого показателя по мере нарастания тяжести БЭН, четко очерченная зависимость между скоростью белкового катаболизма и суточным потреблением белка отсутствует.

Вторая важная причина развития БЭН у больных с ХПН на ПАПД – повышенные потери белка через брюшину в диализирующий раствор. Высокая степень корреляции тяжести БЭН, а также содержания в сыворотке крови альбумина – одного из важных и объективных маркеров нутритивного статуса – с величиной суточной потери белка подтверждает существование такого механизма формирования БЭН. Вторым аргументом в пользу этого утверждения является большая частота диализных перитонитов, регистрируемых у больных с БЭН. Как известно, в период диализного перитонита потери белка увеличиваются в 1,5–2 раза и остаются повышенными в течение длительного времени [21]. Кроме того, диализный перитонит, подобно любому другому воспалительному процессу, вызы-

вает активизацию протеолиза – еще одной составляющей патогенеза БЭН.

Обращает на себя внимание тот факт, что данные в отношении такой причины происхождения БЭН у больных с ХПН на ПАПД, как усиление катаболизма белка, оказались неоднозначными. Известно, что помимо диализного перитонита усиление катаболизма и угнетение синтеза белка вызывает метаболический ацидоз, а коррекция последнего способствует активизации анаболических процессов и улучшению нутритивных показателей: снижению деградации тканевых белков и выведению мочевины при неизменном диетарном потреблении белка, а также увеличению концентрации разветвленных аминокислот в плазме и массы тела [14, 18, 23, 26]. Среди наших больных легкий или умеренный метаболический ацидоз регистрировался в единичных случаях; очень вероятно, что использование диализирующего раствора с высоким содержанием лактата (40 экв/л) и регулярный прием большинством из них карбоната кальция обеспечивают кислотно-щелочное состояние организма в нормальном диапазоне. К факторам, повышающим катаболизм белка, относится ПТГ, и недавно выполненное исследование продемонстрировало негативное влияние вторичного гиперпаратиреоза на состояние белково-энергетического обмена при хронической болезни почек 4–5-й стадий [4]. Но полученные нами данные не подтвердили катаболического эффекта ПТГ у больных с ХПН на ПАПД, что может быть следствием активно проводимых у них профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза. Идентичными также оказались частота и характер сопутствующих заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистой патологии, которую J. Dong и соавт. [13] отнесли к существенным факторам риска развития БЭН.

К реальному усилению катаболизма белка причастна характерная для больных на ПАПД системная воспалительная реакция. Увеличение среди имеющих БЭН доли пациентов с повышенным содержанием в сыворотке крови С-реактивного белка, а также наличие связи этого показателя с тяжестью нарушения нутритивного статуса подтверждает положение о том, что у некоторых больных причиной развития БЭН является синдром хронического воспаления. Об этом может свидетельствовать и характерное для больных с ХПН на ПАПД увеличение фракции α -глобулинов, содержащей биологически важные белки острой фазы воспаления, активно участвующие в реализации воспалительной реакции и иммунитете. Весьма вероятно, что гипер- γ -глобулинемия, которая отражает напряженность гуморального иммунитета, тоже развивается в ответ на системный воспалительный процесс.

Определенное значение для оценки энергетического компонента состояния питания у диализной категории больных отводится определению некоторых показателей липидного обмена – холестерина и триглицеридов. Однако, как показывает проведенное исследование, содержание холестерина в крови представляет собой малочувствительный и недостаточно информативный индикатор возникновения нутритивных нарушений. Более специфический характер имеет сывороточный уровень триглицеридов: различия данного показателя у больных без нарушения питания по срав-

нению со страдающими БЭН существеннее. В целом же анализ состояния жирового обмена для диагностики недостаточности питания у больных с ХПН на ПАПД сложен, особенно если учесть, что наличие гиперлипидемии, сопровождающей БЭН, может свидетельствовать об активно протекающем липолизе, встречающемся в условиях энергетического дефицита.

Заключение

Синдром недостаточности питания относится к довольно распространенным сопутствующим осложнениям у больных с ХПН, получающих заместительную терапию ПАПД. В среднем у половины всех пациентов на любом временном этапе диализного лечения определяется БЭН, преимущественно легкой степени. Она представлена смешанной формой (или тенденцией к ней) и маразмом (или тенденцией к нему). Спектр участвующих в реализации нутритивных нарушений механизмов разнообразен: отсутствие остаточной функции почек, высокие и средневисокие транспортные характеристики брюшины, большая суточная потеря белка с диализирующим раствором, повторные эпизоды диализного перитонита, недостаточное потребление нутриентов, синдром хронического воспаления, а их вклад неодинаков. Серьезным фактором развития и прогрессирования БЭН следует считать недостаток потребления полноценного белка с пищей и активацию протеолиза. Для предупреждения формирования и прогрессирования БЭН перспективно проведение нутритивной поддержки и организация врачом-диетологом консультативно-разъяснительной работы, включающей обучение больных оценке нутритивных потребностей и составлению диетического меню (диетологическая школа).

Литература

1. Барановский А.Ю., Шостка Г.Д., Райхельсон К.Л. и др. Белково-энергетическая недостаточность у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, корригируемой различными видами заместительной терапии // Нефрология и диализ. 1999. № 1. С. 21–26.
2. Бикбов Б.Т., Тамплина Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (отчет по данным Регистра Российского диализного общества) // Нефрология и диализ. 2007. № 1. С. 6–85.
3. Ветчинникова О.Н., Верещагина В.М., Пичугина И.С. и др. Состояние нутриционного статуса у больных хронической почечной недостаточностью на перитонеальном диализе // Нефрология и диализ. 2007. № 3. С. 296.
4. Кузина Н.Ю., Орлова Г.М. Некоторые эффекты вторичного гиперпаратиреоза у больных с хронической болезнью почек // Нефрология и диализ. 2008. № 2. С. 140–143.
5. Пичугина И.С., Ветчинникова О.Н., Верещагина В.М. и др. Использование искусственных белковых смесей для нутритивной поддержки больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перитонеальном диализе // Вопросы питания. 2008. № 2. С. 44–50.
6. Райхельсон К.Л., Земченков А.Ю., Эйдельштейн В.А. и др. Распространенность белково-энергетической недостаточности у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, корригируемой постоянным амбулаторным перитонеальным диализом // Нефрология. 1999. № 1. С. 51–57.
7. Румянцев А.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. М., 2003. С. 211–273.

8. Шумилкин ВР, Хорошилов ИЕ, Веретенникова ЗМ, Гуревич КЯ. Оценка питательного статуса: Пособие для врачей. СПб, 2007. 58 с.
9. Chazot C. Nutrition and dialysis: how to keep adequate nutrition in dialysis? // *Rev Med Suisse Romande*. 2004. Vol. 124 (11). P. 681–688.
10. Chen W, Lu XH, Wang T. Menu suggestion: an effective way to improve dietary compliance in peritoneal dialysis patients // *J Ren Nutr*. 2006. Vol. 16 (2). P. 132–136.
11. Cheng LT, Chen W, Tang W, Wang T. Does loss of residual renal function lead to malnutrition in peritoneal dialysis patients? // *Clin Nephrol*. 2006. Vol. 66 (3). P. 192–201.
12. Dong J, Tian XK, Wang T, Wang HY. A longitudinal study of nutritional status in peritoneal dialysis patients // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2007. Vol. 46 (1). P. 16–19.
13. Dong J, Wang T, Wang HY. The impact of new comorbidities on nutritional status in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients // *Blood Purif*. 2006. Vol. 24 (5–6). P. 517–523.
14. Grabam K, Raich D, Channon S et al. Correction acidosis in CAPD decrease whole body protein degradation // *Kidney Int*. 1996. Vol. 49. P. 1396–1400.
15. Gianciaruso B, Brunori G, Koople ID et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients // *Am J Kidney Dis*. 1995. Vol. 26. P. 475–486.
16. Harty J, Gokal R. Nutritional status in peritoneal dialysis // *J Renal Nutr*. 1995. Vol. 1. P. 2–10.
17. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation. Geneva, Switzerland: World Health Organization. 2003. P. 61–64.
18. Kang DH, Lee R, Lee HY et al. Metabolic acidosis and composite nutritional index (CNI) in CAPD patients // *Clin Nephrol*. 2000. Vol. 53. P. 124–131.
19. Li FK, Chan LY, Woo JC et al. A 3-year, prospective, randomized, controlled study on amino acid dialysate in patients on CAPD // *Am J Kidney Dis*. 2003. Vol. 42 (1). P. 173–183.
20. Nakao T, Matsumoto H, Okada T et al. Nutritional management of dialysis patients: balancing among nutrient intake, dialysis dose, and nutritional status // *Am J Kidney Dis*. 2003. Vol. 41 (3). P. 133–136.
21. Nutrition in peritoneal dialysis // *Nephrol Dial Transplant*. 2005. Vol. 20 (Suppl. 9). P. 28–33.
22. Paniagua R, Amato D, Vonesh E et al. Mexican Nephrology Collaborative Study Group. Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis: ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial // *J Am Soc Nephrol*. 2002. Vol. 13. P. 1307–1320.
23. Pickering W, Price S, Bircher G et al. Nutrition in CAPD: serum bicarbonate and the ubiquitin-proteasome system in muscle // *Kidney Int*. 2002. Vol. 61. P. 1286–1292.
24. Pinto I, Guedes A, Bernardo I et al. Malnutrition, inflammation and residual renal function in peritoneal dialysis patients // *J Ren Nutr*. 2008. Vol. 18 (3). Suppl. 1. S30.
25. Sutton D, Higgins B, Stevens JM. Continuous ambulatory peritoneal dialysis patients are unable to increase dietary intake to recommended levels // *J Ren Nutr*. 2007. Vol. 17 (5). P. 329–335.
26. Szeto C, Wong T, Chow K et al. Oral sodium bicarbonate for the treatment of metabolic acidosis in peritoneal dialysis patients: a randomized, placebo-controlled trial // *J Am Soc Nephrol*. 2003. Vol. 14. P. 2119–2126.
27. Taylor GS, Patel V, Spencer S et al. Long-term use of 1,1% aminoacid dialysis solution in hypoalbuminemic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients // *Clin Nephrol*. 2002. Vol. 58 (6). P. 445–450.
28. Wang AY, Sanderson J, Sea MM et al. Important factors other than dialysis adequacy associated with inadequate dietary protein and energy intakes in patients receiving maintenance peritoneal dialysis // *Am J Clin Nutr*. 2003. Vol. 77 (4). P. 834–841.
29. Wang AY, Sea MM, Ng K et al. Nutrient intake during peritoneal dialysis at the Prince of Wales Hospital in Hong Kong // *Am J Kidney Dis*. 2007. Vol. 49 (5). P. 682–692.
30. Wright M, Woodrow G, O'Brien S et al. Disturbed appetite patterns and nutrient intake in peritoneal dialysis patients // *Perit Dial Int*. 2003. Vol. 23 (6). P. 550–556.