

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА В ЛЕЧЕНИИ КОСТНО-МИНЕРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ПЕРИТОНИАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Андоньева Н. М., Валковская Т.Л., Гуц Е. А., Дубовик М. Я.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им.В.И.Шаповала», г. Харьков

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена являются наиболее частыми осложнениями у больных с хронической болезнью почек (ХБП) на перитонеальном диализе (ПД), что ухудшает качество жизни и приводит к различным осложнениям.

Цель. Оценить эффективность применения альфакальцидола у пациентов с костно-минеральными нарушениями на ПД.

Материалы и методы. Обследовано 30 больных (мужчин 10, женщин 20) в возрасте от 37 до 60 лет (49.0 ± 3.5). Проводились общеклинические исследования: уровень мочевины, креатинина, общего белка, альбумина, показатели Kt/V , а также оценивалось содержание кальция, фосфора, паратиреоидного гормона (ПТГ) в плазме крови. В результате у всех пациентов отмечалось достоверное повышение уровня фосфора, кальция, ПТГ, на основании чего они были распределены на 3 группы, в зависимости от степени нарушения фосфорно-кальциевого обмена и ПТГ. 1 группа ($n=9$) имели тяжелую степень гиперпаратиреоза ($ПТГ > 600$ пг/мл), $Ca \times P = 7.15$ ммоль/л; 2 группа ($n=14$) умеренная степень гиперпаратиреоза ($ПТГ > 300-600$ пг/мл), $Ca \times P = 5.96$ ммоль/л; 3 группа ($n=7$) легкая степень гиперпаратиреоза ($ПТГ < 300$ пг/мл), $Ca \times P = 4.3$ ммоль/л. На протяжении 12 месяцев больные получали альфакальцидол в дозе от 0,25 мкг до 1 мкг в сутки.

Результаты. Исходно во всех 3 исследуемых группах отмечались высокие показатели фосфора, кальция, ПТГ, которые через 12 месяцев применения альфакальцидола в различной дозировке достоверно снизились за исключением одного пациента.

Выводы. Альфакальцидол может применяться в коррекции костно-минеральных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек на ПД.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВТОРИЧНОГО ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА И КАЛЬЦИФИКАЦИИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Андоньева Н. М., Валковская Т. Л., Гуц Е. А., Дубовик М. Я., Олянич С. А.

КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им.В.И.Шаповала», г. Харьков

Введение. Постоянное совершенствование нефропротективной стратегии и методов диализной терапии позволило существенно улучшить прогноз при хронической болезни почек (ХБП). Однако прогрессирование осложнений ХБП - артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний, анемии, минерально-костных нарушений - продолжает существенно влиять на медико-социальную реабилитацию и выживаемость больных.

Минерально-костная болезнь, сопутствующая ХБП, - это многофакторное и прогрессирующее заболевание наиболее ярким и тяжелым вариантом течения которого является вторичный гиперпаратиреоз (ВГП).

Согласно рекомендациям KDIGO распространенность вторичного гиперпаратиреоза среди пациентов с ХБП 3-5 стадией составляет 32%, среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ГД)-34%, среди пациентов, получающих лечение перитонеальным диализом (ПД)-18%.

Классические представления рассматривают ВГПТ как ответ на дефицит образующегося в проксимальных канальцах нефрона активной формы витамина Д (кальцитриола), который, с одной стороны, ограничивает активацию специфических рецепторов (витамин Д - чувствительных), расположенных на мембранах главных клеток (паратироцитов) околощитовидных желёз, а с другой, - индуцирует гипокальциемию за счёт снижения всасывания Са в кишечнике. Недостаточная активация витамин-Д чувствительных рецепторов и гипокальциемия стимулируют секрецию ПТГ. Снижение функции почек приводит к положительному балансу в обмене фосфора, но повышение синтеза ПТГ какое-то время обеспечивает нормальный уровень фосфора в крови. Прогрессирование ХБП сопровождается гиперфосфатемией, которая стимулирует секрецию ПТГ как напрямую, так и опосредованно - через реципрокно развивающуюся гипокальциемию.

Существует ещё один патогенетический механизм вторичного гиперпаратиреоза — нечувствительность костей скелета к кальциемическому действию ПТГ, которая может быть следствием всё той же гиперфосфатемии, а также дефицита кальцитриола и накопления свойственных ХБП токсических метаболитов.

Эти представления легли в основу подходов лечения нарушений фосфорно-кальциевого обмена у больных с вторичным гиперпаратиреозом при почечной недостаточности. Однако назначение адекватной терапии далеко не всегда сопровождается нормализацией показателей минерального обмена и клиническим улучшением и приводит к развитию остеодистрофий, остеопороза, кальцификации мягких тканей, стенок сосудов, сердечных клапанов миокарда.

Кардиоваскулярные нарушения, по результатам многочисленных исследований, являются основной причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью. Кальцификация клапанов сердца занимает значительное место в заболеваемости и смертности диализных пациентов и является важнейшей клинической проблемой.

Целью данного исследования было изучение взаимосвязи повышенного уровня ПТГ с сердечно-сосудистыми изменениями (кальцификация клапанов сердца), а также определение возможных факторов риска кальцификации при вторичном гиперпаратиреозе в группе больных, получающих заместительную почечную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) и гемодиализа (ГД).

Материалы и методы. Исследование проводилось в отделении нефрологии и перитонеального диализа и отделении гемодиализа Областного клинического центра урологии и нефрологии им. В. И. Шаповала. Проведено обследование 96 пациентов с ХБП 5 Д стадии. Из исследования были исключены пациенты, перенесшие острый инфаркт миокарда (ОИМ), инфекционный эндокардит и лица с клиническими проявлениями стенокардии напряжения 3-4-го класса.

Заместительную терапию ПАПД в обследованной группе получали 45 пациентов (33 мужчины и 13 женщин) в возрасте от 19 до 71 года, средний возраст-45 +/- 10 лет. Этиология ХБП представлена: хроническим гломерулонефритом -65,8 %; хроническим пиелонефритом — 2,6 %; поликистозом почек -15%; диабетической нефропатией -12,6 %; гипертонической болезнью -1,1%. Суммарный Kt/v -2.31+0.46. Длительность ЗПТ от 13 месяцев до 9 лет (5.0 +/- 0.5 лет). ПАПД проводился в режиме 4-5 обменов за сутки с интервалом в 4-6 часов. Пациенты использовали диализные растворы «дианил» с содержанием Ca⁺⁺ 1,25 ммоль/л и «экстранил» с содержанием Ca⁺⁺ 1,75 ммоль/л.

Программный ГД в обследованной группе получали 51 пациент (29 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 23 до 68 лет, средний возраст - 45 +/-10 лет. В подавляющем большинстве случаев ТПН была исходом хронического гломерулонефрита -60,3 %больных; хронического пиелонфрита-2,4%; диабетической нефропатии -12,8 %; поликистоза почек -20,5%; гипертонической болезни - 1,3 %. Длительность ЗПТ от 5 месяцев до 13 лет (6.5 +/- 0.5 лет) Гемодиализ осуществляли по стандартной программе 12-15 час/нед, скорость кровотока 250-300 мл/мин. Диализная программа была индивидуальной с учётом «сухой массы», прибавки массы тела в междиализный период и др. параметров. КТ/У1.38+_{0,15}. Содержание Са в диализирующем растворе составляло 1.5 ммоль/л.

Всем пациентам проводилось стандартное клиничко - лабораторное и инструментальное (эхокардиография) обследование. У больных находящихся на лечении ГД, взятие крови осуществляли перед началом сеанса; у больных, находящихся на лечении ПД -в утренние часы. Оценивался уровень кальция, фосфора сыворотки крови, кальциево-фосфорное произведение (Са х Р), уровень интактного ПТГ.

Артериальную гипертензию диагностировали при систолическом АД (САД)> 140мм рт. ст. и/или диастолическом АД(ДАД)>90 мм рт. ст.

Пациенты двух обследованных групп получали терапию ингибиторами АПФ, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов, блокаторами рецепторов АТ 1. Для поддержания гемоглобина выше 100 г/л пациенты получали препараты железа, рекомбинантного эритропоэтина. Большинство пациентов принимали альфакальцидол, ацетат кальция.

Все больные прошли эхокардиографическое исследование на аппарате Acuson| SEQUOIA по стандартной методике с определением диаметра аорты на уровне АК, размеров полостей левого предсердия (ЛП) и правого предсердия (ПП), толщины миокарда левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка (ПЖ), диаметра и давления в легочной артерии (ЛА), максимальных градиентов давления и максимальных скоростей кровотока на всех клапанах. Глобальную систолическую функцию ЛЖ оценивали по показателю ФВ, диастолическую функцию - по соотношению трансмитральных

потоков в раннюю и позднюю диастолу (Е/А). По результатам ЭХО-КГ рассчитывались: масса миокарда (ММЛЖ) по формуле, предложенной Devereux; индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), рассчитывали по формуле: ИММЛЖ = ММЛЖ/площадь поверхности тела; относительную толщину стенки левого желудочка (ОТСЛЖ), по формуле: ОТСЛЖ = (ТМЖП+ТЗС)/КДР, где ТМЖП-толщина межжелудочковой перегородки, ТЗС- толщина задней стенки, КДР-конечный диастолический размер левого желудочка. Гипертрофию миокарда диагностировали при ИММЛЖ 115г/м² и более у мужчин, и 95 г/м² и более у женщин. Нормальной геометрию левого желудочка считали при величине ОТСЛЖ меньше 0,45 и при нормальном значении ИММЛЖ.

Изменения АК и МК оценивали как норму, уплотнение, кальциноз клапанных структур (без развития стеноза и с формированием стеноза), который диагностировали по уменьшению площади отверстия клапана и повышению на нём максимального градиента давления. Также определяли степень выраженности кальциноза клапанов (1-4-й степени). Тяжесть кальциноза оценивали субъективно по 4-балльной системе:

- 1 балл - незначительный кальциноз оцениваемой структуры (створки или всего клапана);
- 2 балла - умеренный кальциноз;
- 3 балла - значительный кальциноз;
- 4 балла - выраженный кальциноз.

Балльная оценка суммировалась для оценки одного клапана в отдельности или для оценки всего клапанного аппарата в целом.

Результаты исследования. При оценке состояния фосфорно-кальциевого метаболизма было выявлено, что у 50% больных уровень кальция был менее 2.2 ммоль/л (48 человек), у 35 пациентов отмечалась гиперкальциемия (уровень кальция более 2.5 ммоль/л) и только у 13-ти пациентов содержание кальция находилось в целевом диапазоне 2.2-2.5 ммоль/л.

В нашем исследовании вторичный гиперпаратиреоз(ВГПТ) был выявлен у 72% пациентов ПАПД, 83% пациентов ГД

Уровень ПТГ большинства пациентов (65%) укладывался в диапазон 150-600 пг/мл и составлял в среднем 445±24пг/мл, у 24 пациентов (25%) превышал 600 пг/мл и составлял 1175 ±368 пг/мл.

Гиперфосфатемия выявлена у 32 пациентов(33%) на ПАПД и 28(29%)- на ГД и напрямую зависела от значений ПТГ (p<0,05). На основании проведённого анализа и исследования корреляции как внутри исследуемых групп, так и у 96 пациентов сразу нами была обнаружена зависимость кальциноза клапанного аппарата сердца от уровня ПТГ и состояния фосфорнокальциевого обмена.

Согласно данным исследований, у больных, находящихся на заместительной почечной терапии, внутрисердечная кальцификация встречается от 46 до 75% больных. Мы же получили ещё более высокий результат. По данным трансторакальной Эхо- КГ, кальцификация различных структур сердца у всех больных с ХБП 5Д стадии выявлена в 82% случаев. Изолированный кальциноз только аортального клапана выявлен у 5% (5чел), только митрального клапана у 13% (13 чел) больных. Сочетанный митрально-аортальный кальциноз выявлен в 64% (62 чел).

У гемодиализных больных выявлена большая степень кальцификации клапанных структур (4-5 баллов) по сравнению с группой перитонеального диализа (2-3 балла).

В группе перитонеального диализа нами не было выявлено гендерных отличий по частоте выявленного кальциноза. У гемодиализных больных оказалось больше женщин с более тяжёлым кальцинозом (P=0,015)

Положительная корреляционная связь между возрастом и степенью кальциноза всего клапанного аппарата ($r=0,3$, $p=0,005$), а также аортального клапана в отдельности ($r=0,34$, $p=0,021$) нами была выявлена в группе больных, получающих ПД. При разделении пациентов по возрасту на две подгруппы - до 50 лет и более 50 лет ($39,7\pm 5$ лет, $n=14$; 54 ± 6 лет, $n=31$) мы смогли продемонстрировать более выраженный кальциноз у пациентов старшей возрастной группы ($p=0,006$). Положительной корреляции степени кальцификации клапанных структур с продолжительностью артериальной гипертензии в данной группе больных нами не было выявлено ($r=0,22$, $p=0,15$).

У гемодиализных пациентов выявлена положительная корреляция степени кальциноза клапанного аппарата с уровнем среднего АД ($r=0,54$, $p=0,021$), продолжительностью диализной терапии ($p<0,02$) и отрицательная - с возрастом пациентов ($r=0,53$, $p=0,046$). В возрастной группе пациентов до 40 лет ($37 \pm 1,5$ года) степень кальциноза клапанов была выше, чем в старшей группе ($51,5 \pm 2,2$ года).

Проведя анализ, можно сделать вывод, что у гемодиализных пациентов в отличие от пациентов на ПД отмечается тенденция к «омоложению» кальциноза.

Для определения связи между наличием кальцинации сердечных клапанов и состоянием миокарда сравнивали показатели доплер-эхокардиографии в группах пациентов на ГД и ПД. У пациентов с кальцинозом клапанов более 3 баллов были больше диаметр аорты, размеры полостей обоих предсердий, диаметр ПЖ, толщина стенок обоих желудочков, легочной артерии, максимальная скорость кровотока через АК и МК, была хуже диастолическая функция, оцениваемая по показателю Е/А. В группе ПАПД в отличие от пациентов на ГД толщина МЖП и ЗС была больше у пациентов со степенью кальциноза более 3 баллов.

Внутригрупповые различия показателей данных Эхо-КГ при разной степени выраженности кальциноза клапанов сердца.

Таблица 1

Показатели	ПАПД		Гемодиализ	
	0-3 балла	>3 баллов	0-3 балла	>3 баллов
ЛП, мм	35,6±0,7	39,3±1,3	32,2±1,3	38,2±0,6
Диаметр аорты, мм	31,2±1,3	33,8±1,7	33,6±1,4	34,8±4,2
ПП продольный размер, мм	44,3±0,8	52,7±1,8	48,7±6,3	54,4±6,1
Диаметр ЛЖ диаст., мм	0,48±0,10	0,52±0,11	0,51±0,10	0,54±0,10
Передняя стенка ПЖ, мм	4,1±0,8	4,2±0,9	4,0±0,8	4,3±0,9
Диаметр ПЖ, мм	28,3±3,4	29,2±3,4	26,8±3,1	27,4±3,4
Межжелудочковая перегородка, мм	12,7±2,4	13,9±2,6	13,4±2,7	14,1±2,4
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,44±0,10	0,53±0,10	0,46±0,10	0,54±0,10
ИММЛЖ, г/м ²	108,4±37,8	129,5±43,5	114,7±38,7	138,7±40,3
ЛА, диаметр, мм	22,8±3,04	24,7±4,0	23,2±3,6	25,7±3,07
ЛА, давление, мм рт ст	25,0±15,1	32,2±14,3	26,3±10,1	34,2±15,1
Е/А	1,12±0,33	0,73±0,23	1,14±0,44	0,93±0,24
МК, максимальный поток, см/сек	0,96±0,16	1,07±0,26	0,98±0,15	1,09±0,25
МК, максимальный градиент давления, мм ртст	3,26±1,33	4,96±2,95	3,48±1,33	5,02±3,00
АК, максимальный поток см/сек	1,55±0,34	2,00±0,55	1,56±0,42	2,03±0,55
АК, максимальный градиент давления, мм рт ст	10,5±2,5	16,6±10,2	9,3±2,8	17,6±13,0

Обсуждение. У больных с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на заместительной почечной терапии диализом с высокой частотой возникает кальцификация клапанов сердца, что в последующем часто приводит к развитию тяжёлых сердечных дисфункций, нарушению сердечного ритма, сердечной недостаточности, артериальным эмболиям и внезапной смерти. В нашем исследовании кальцификация клапанных структур (ККС) выявлена в 82% случаев и может считаться визитной карточкой уремического сердца. Вопреки мнению ряда исследователей, что кальцинозом чаще всего поражается аортальный клапан, поскольку является центром фиброзного скелета и поток крови через него более высокоскоростной, мы показали, что этот процесс при ХПН одновременно происходит и на аортальном клапане, и на митральном. Аналогичные данные были получены Urena и соавт., Castro и соавт., в ходе совместного британо-американского исследования.

По данным различных авторов, к инициации процесса кальцификации и ускоренному его развитию ведут различные причины. Предиктором развития кальциноза клапанов сердца является возраст больных.

Многочисленные работы подтверждают значимость возраста в развитии и прогрессировании ККС. В общей популяции возраст также является предиктором ККС и встречается у 20-30% лиц старше 60 лет. У больных, получающих диализную терапию, этот процесс возникает на 10-20 лет раньше, чем в общей популяции. В нашем исследовании выявлена прямая зависимость между возрастом и степенью кальциноза в группе больных, получающих ПД (причём у пациентов в старшей возрастной группе (старше 50 лет) кальциноз аортального клапана оказался достоверно более выраженным, чем митрального) и обратная на ЗПТ методом ГД (в подгруппе до 40 лет степень кальциноза клапанов была выше, чем в старшей группе).

С нозологической формой заболевания корреляции ККС в нашем исследовании не было, что согласуется с результатами Fernandez-Reyes и соавт.

При анализе полученных результатов нами была выявлена взаимосвязь ККС с продолжительностью диализной терапии только у гемодиализных пациентов, что совпадает с результатами исследований Mazzafetto и соавт., Langle и соавт., Wade и соавт. По-видимому, это обусловлено перегрузкой объемом (гиперволемиа, функционирующей артериовенозной шунт, анемия) и давлением.

Связь ККС с величиной АД у пациентов на ЗПТ отмечена в ряде научных публикаций. Наиболее вероятно, что именно длительность перегрузки давлением и сохраняющаяся систолическая АД являются факторами риска хронического повреждения клапанного аппарата сердца и играют определенную роль в патогенезе ККС.

Полученные нами данные также позволяют сделать вывод о том, что нарушения фосфорно-кальциевого обмена в той или степени имеются у всех больных с ХПН и играют ведущую роль в развитии ККС, что нашло подтверждение в работах Maher и соавт., Mogaes и соавт. и др. Совсем недавно Qunlbi W. Y. et al. продемонстрировали первостепенную значимость гиперфосфатемии (особенно на фоне вторичного гиперпаратиреоза) в патогенезе кальцификации сосудистой системы. Rostand и соавт., Ribeiro и соавт. определяют наиболее значимым фактором - произведение концентрации Са и Р. По мнению одних исследователей увеличение произведения концентраций Са и Р является главным фактором риска, другие - на первое место ставят повышенный уровень ПТГ. По данным бразильского исследования, выполненного в 2009-2010 годах, была выявлена связь между лабораторными проявлениями ВГПТ и кальцификацией коронарного русла, определяемого с помощью многослойной спиральной компьютерной томографии.

Выводы. Подводя итог, следует отметить:

1) В группе исследуемых больных распространенность ВГПТ у больных получающих ЗПТ методом ПАПД достигла 72%, методом ГД 83%.

2) Кальцификация сердечных клапанов в двух группах развилась у больных с высоким уровнем паратиреоидного гормона (более 400 пг/мл). Так же наши данные свидетельствуют о влиянии продолжительности ВГПТ на процесс сердечной кальцификации.

3) У пациентов обеих групп достоверно чаще встречался сочетанный митрально-аортальный кальциноз, чем изолированный митральный или аортальный. Изолированный митральный кальциноз выявлялся чаще аортального.

4) Предикторами развития кальциноза клапанов сердца у больных на ПАПД является возраст, у больных на ГД - уровень среднего АД и продолжительность диализной терапии.

Литература

1. Бирагова М.С., Грачева С.А., Мартынов С.А. Нарушения фосфорно - кальциевого обмена у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек // Сахарный диабет. – 2012. – №4. – С. 74-80.
2. Волгина Г. В. Паратиреоидный гормон - универсальный уремический токсин // Нефрология и диализ. – 2000. – Т.2. – № 1-2. – С. 32-38.
3. Волгина Г., Селезёв Д., Балкарова О. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек // Врач. – 2012. – № 7. – С.2-8.
4. Добронравов В. А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // Нефрология. – 2013. – Т.15 – №4. – С. 11-20.
5. Земченков А. Ю., Герасимчук Р. П. Сосудистая кальцификация и активаторы рецепторов витамина D. Обзор // Нефрология и диализ. – 2011. – Т. 11. – №4.
6. Новикова Н.А., Гендлин Г.Е., Эттингер О. А. и др. Взаимосвязь артериальной гипертензии и изменений гемодинамики у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение перитонеальным диализом // Нефрология и диализ. – 2008. – Т.10. – №1. – С.44-51.
7. Суворов А.В., Зубеева Г.Н., Обухова С.В. Влияние значений артериального давления на прогноз и выживаемость диализных пациентов // Современные технологии в медицине. – 2012. – №2. – С. 135-137.
8. Щеголев А.А. Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности / А. А. Щеголев, П. Я. Филипцев, А. А. Ларин, В. В. Пляшин, С. А. Сокольский, М. А. Коган, Н. Б. Голованова, О. Б. Когут, Е. Н. Хитрова // Журнал Лечебное дело. – 2009. – С.75-80.
9. Adragao T., Pires A., Lucas C. et al. 'A simple vascular calcification score predicts cardio-vascular risk in haemodialysis patients'. Nephrol. Dial. Transplant — 2008. — vol. 19, №6 — P. 1480-1488
10. Amman K. 'Media calcification and intimal calcification are distinct entities in chronic kidney disease'. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. - 2010. -vol.3, №6. - P. 1566-1604.
11. Baldini V., Mastropasqua M., Francucci C. M., Erasmo E.D. 'Cardiovascular disease and osteoporosis' J. Endocrinol Invest. - 2010. — vol.28 Suppl. 10-P. 69-72
12. Raggi P., Bella A., Gamboa C. et al. All - Cause Mortality in Hemodialysis Patients with Heart Valve Calcification // CJASN. - 2011; G:1990 - 5.

НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ БОЛЕЗНЕЙ КРОВИ

Андоньева Н. М., Грушка М. А., Гуц Е. А., Дубовик М. Я., Валковская Т. Л., Олянич С. А.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков

КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им.В.И.Шаповала», г. Харьков

Поражения почек у больных с лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) отличаются значительной гетерогенностью и в ряде случаев могут доминировать в клинической картине, причем