© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.611-002-073:616.63

О.В.Синяченко, В.Н.Казаков, И.Н.Левада, В.Б.Файнерман, М.В.Ермолаева, А.М.Белоконь, У.Пизон, Р.Миллер

МЕЖФАЗНАЯ ТЕНЗИОМЕТРИЯ И РЕОМЕТРИЯ МОЧИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

O.V.Sinyachenko, V.N.Kazakov, I.N.Levada, V.B.Fainerman, M.V.Yermolaeva, A.M.Belokon, U.Pizon, R.Miller

INTERPHASIC TENSIOMETRY AND RHEOMETRY OF URINE IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Донецкий государственный медицинский университет, Украина; Берлинский университет им. А. Гумбольдта; Макс-Планковский институт коллоидов и поверхностей, Германия

РЕФЕРАТ

С помощью компьютерных тензиометров MPT2-Lauda (Германия) и ADSA (Канада) изучены динамическое поверхностное натяжение и вязкоэластичные свойства мочи у больных с хроническим гломерулонефритом. Установлены особенности межфазных тензиограмм и параметров реометрии при развитии нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности. Определен круг морфологических признаков поражения почек, белков, небелковых азотистых и неорганических веществ в моче, определяющих физико-химическое состояние мочи при хроническом гломерулонефрите.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, моча, межфазная тензиометрия, реометрия.

ABSTRACT

Dynamic surface tension and viscoelastic properties of urine in patients with chronic glomerulonephritis have been studied with the use of computer tensiometers, viz. MPT2-Lauda (Germany) and ADSA (Canada). Specific features of the interphasic tensiograms and parameters of rheometry in the development of nephrotic syndrome and chronic renal insufficiency have been established. The range of morphologic features of kidney involvement, the presence of protein, protein-free nitrogen and inorganic substances in urine responsible for physical and chemical state of urine in chronic glomerulonephritis were determined.

Key words: chronic glomerulonephritis, urine, interphasic tensiometry, rheometry.

ВВЕДЕНИЕ

Исследование мочи относится к основным методам диагностики болезней почек, позволяющим прогнозировать их течение и контролировать ход лечебных мероприятий. При этом широко изучается содержание в моче отдельных белков, электролитов, ферментов, аминокислот и пр., которые, будучи сурфактантами или поверхностно-инактивными веществами, обладают таким общим физико-химическим свойством, как способностью изменять поверхностное натяжение (ПН) данной биологической жидкости [5].

По нашему мнению, заболевания почек являются своеобразной удобной естественной клинической моделью для изучения изменений межфазной тензиометрии мочи [4, 11]. Нарушения ПН мочи могут быть некими интегральными показателями сложных процессов, происходящих в организме человека, своеобразным скрининговым тестом для раннего выявления такой патологии [5, 7, 9].

В настоящей работе впервые представлены данные по изучению динамической межфазной тензиометрии и реометрии мочи у больных с различными вариантами течения хронического гломерулонефрита (ХГН). Целью исследования стала оценка значимости изучения физико-химических свойств мочи у больных с ХГН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 86 больных с ХГН в возрасте от 16 до 66 лет. Среди обследованных были 26 (30,2%) мужчин и 60 (69,8%) женщин. Мочевой синдром (МС) установлен в 68 (79,1%) случаях, нефротический синдром (НС) — в 18 (20,9%). У 44 (51,2%) пациентов констатирована сохраненная функция почек, у 20 (23,3%) — хроническая почечная недостаточность (ХПН) I ст.,

у 13 (15,1%) — ХПН II ст., у 9 (10,5%) — ХПН III ст. Биопсия почки проведена 53 пациентам. В 39 (73,6%) случаях установлен мезангиопролиферативный (МПГ) морфологический вариант заболевания, а в 14 (26,4%) — мезангиокапиллярный (МКГ).

Нами разработан метод максимального давления в пузырьке, реализованный в компьютерном приборе MPT2-LAUDA (Германия). Разделение интервала между пузырьками на так называемое «мертвое время» и «период жизни поверхности» основано на существовании критической точки зависимости давления от расхода воздуха, в которой происходит переход пузырькового режима истечения газа из капилляра к струйному [2–4, 10]. Результаты ПН представляются в виде тензиограмм (кривых зависимости ПН от времени t), на которых компьютер определяет точки, соответствующие t=0,01 с (ПН1), t=1 с (ПН2) и $t \longrightarrow \infty$ (ПН3) [4, 8, 11, 12]. Последняя отражает равновесное (статическое) ПН. Кроме того, подсчитывается угол наклона кривой тензиограмм (УНК) в координатах $t^{-1/2}$. Диапазон анализируемой жизни поверхности составляет от 0,001 до 100 с, а абсолютная погрешность измерений не превышает 0,5 мН/м.

Для определения ПН на границах жидкость—газ или жидкость—жидкость используется также метод висящей капли [6]. Анализ формы осесимметричных капель положен в основу аппарата ADSA (Канада). Экспериментальная погрешность измерений в нем составляет около 0,1 мН/м. Одним из основных преимуществ ADSA для исследования мочи является простое и удобное термостатирование пробы, широкий диапазон измерений времени жизни капли (от 10 до 10 000 с и более), что дополняет возможности метода максимального давления в пузырьке (MPT2), перекрывая область длинных времен [1]. Комбинация двух методов дает доступный для исследований временной интервал от 0,001 до 10 000 с. Дополнительным преимуществом метода висящей капли является возможность изучения у больных нефрологического профиля дилатационных реологических (механических) характеристик адсорбционных слоев мочи путем скачкообразного или гармонического изменения площади капли и последующего анализа изменения ПН и фазового угла (угла между амплитудными значениями деформации).

С помощью усовершенствованного ADSA мы оценивали реологические свойства мочи, состоящие из эластичной части (определяемой только обратимыми процессами в монослое) и вязкой (связанной с потерей энергии вследствие релаксационных процессов на границе раздела или вблизи межфазной границы). В наших исследованиях использовалась быстрая стрессовая деформация расширения поверхности (при t=12 000 с) с определением модуля вязкоэластичности (Е). После расширения капли ПН мочи медленно релаксирует, т.е. возвращается к своему первоначальному значению. Время релаксации (Т) характеризует способность монослоя восстанавливать исходное состояние (отражает кинетику адсорбции из раствора и процессы перестройки состояний адсорбированных молекул в условиях почти равновесного монослоя).

Изученные физико-химические показатели мочи сравнивали с таковыми у 68 практически здоровых людей (35 мужчин и 33 женщин в возрасте от 15 до 65 лет). Параллельно у больных и здоровых параметры межфазной тензиометрии и реометрии исследованы также в сыворотке крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При ХГН наблюдается увеличение ПН1 на фоне уменьшения ПН2 и ПН3 мочи (табл. 1). НС проявляется существенным снижением параметров межфазных тензиограмм мочи в области средних и длинных времен жизни поверхности. Нужно заметить, что состояние ПН мо-

Таблица 1

Показатели динамического ПН мочи при ХГН и у здоровых людей ($\bar{X}$±m)

Группы обследованных	Показатели межфазной тензиометрии			
	ПН1, мН/м	ПН2, мН/м	ПН3, мН/м	УНК, $мНм^{-1}с^{1/2}$
МС	72,2±0,31	70,9±0,37*	60,0±0,66	10,0±1,01*
НС	73,3±0,51*	66,5±0,51*, **	57,3±0,69*, **	11,4±0,67*
МПГ	71,5±0,20	66,8±0,41*	58,2±0,19*	9,9±0,25*
МКГ	74,3±0,23*, ***	68,5±0,38*	60,2±0,24*, ***	10,4±0,57*
Без ХПН	72,7±0,33*	67,3±0,56*	58,5±0,59*	9,8±0,68*
С ХПН	73,0±0,23*	67,4±0,48*	58,5±0,77*	11,6±0,88****
Здоровые	71,5±0,33	69,3±0,21	61,8±0,36	13,5±0,47

* Различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

** Различия между аналогичными показателями у больных с МС и НС статистически достоверны.

*** Различия между аналогичными показателями у больных с МПГ и МКГ статистически достоверны.

**** Различия между аналогичными показателями у больных с сохраненной и сниженной функцией почек статистически достоверны.

чи при МС оказалось примерно таким же, как и у здоровых людей.

ХГН свойственно повышение Т мочи (табл. 2). Следует подчеркнуть, что развитие НС сопровождается также значительным нарастанием Е. На наш взгляд, увеличение и уменьшение данных физико-химических показателей могут иметь определенное клиническое значение, с одной стороны, для раннего прогнозирования появления развернутого НС, а с другой стороны, для контроля за эффективностью лечебных мероприятий у такой категории пациентов.

Таблица 2

Показатели реометрии мочи у больных с ХГН и у здоровых людей ($\bar{X}$±m)

Группы обследованных	Показатели реометрии	
	Е, мН/м	Т, с
МС	31,7±1,31	162,9±6,14*
НС	56,3±2,45*, **	148,1±15,84*
Без ХПН	29,8±3,41	171,7±15,25*
С ХПН	45,9±3,87*, ***	135,9±17,46
Здоровые	30,3±1,22	110,2±3,79

* Различия между аналогичными показателями у больных и здоровых статистически достоверны.

** Различия между аналогичными показателями у больных с МС и НС статистически достоверны.

*** Различия между аналогичными показателями у больных с сохраненной и сниженной функцией почек статистически достоверны.

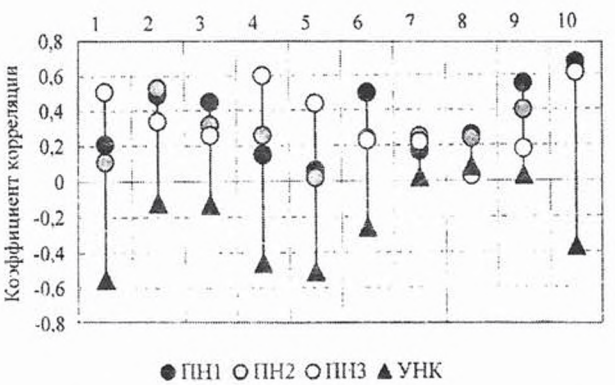
Развитие ХПН у больных с ХГН вызывает увеличение ПН1 и ПН2 сыворотки крови, но не мочи (высокие показатели межфазных тензиограмм крови при t=0,01 с и t=1 с даже относятся к прогнознегативным признакам течения ХГН [4, 7]). На снижение функции почек реагирует лишь УНК тензиограмм мочи. Представленные данные свидетельствуют о том, что повышение УНК (тенденция к восстановлению) при ХГН как ни странно относится к неблагоприятным признакам в отношении функции почек. Подобная динамика при ХПН может отражать уменьшенное поступление в мочу сурфактантов, вследствие их задержки в крови, что, естественно, отражается на повышении динамического ПН мочи.

Если состояние межфазных тензиограмм мочи при МПГ мало отличается от такового в контроле, то у обследованных с МКГ показатели ПН1, ПН2 и ПН3 повышаются. Отметим, что по частоте развития НС и ХПН обе подгруппы больных с ХГН были примерно одинаковы. Последние три параметра межфазных динамических тензиограмм по сути отличают один морфологический вариант болезни от другого, что, на наш взгляд, имеет большое практическое значение для выбора патогенетической терапии без проведения нефробиопсии, а также для прогнозирования течения патологического процесса. Фактически существующие клинико-морфологические отличия МПГ и МКГ сопровождаются особенностями состава поверхностно-активных веществ в моче, что определяет далеко не равнозначное ее ПН.

ОБСУЖДЕНИЕ

ПН мочи (количественный и качественный состав в ней сурфактантов) во многом зависит от структурных изменений со стороны почек, которые определяют клубочковую фильтрацию, канальцевую реабсорбцию и секрецию поверхностно-активных веществ. Корреляционные связи показателей динамической межфазной тензиометрии мочи с морфологическими изменениями почек при ХГН представлены на рисунке. ПН прямо зависит от степени пролиферации мезангиальных клеток. Параметры тензиограмм в области коротких времен жизни поверхности связаны с увеличением мезангиального матрикса и склероза—гиалиноза клубочков. Равновесное ПН коррелирует с утолщением базальной гломерулярной мембраны капилляров, пролиферацией эпителия капсулы Шумлянского—Боумена, подоцитов и склерозом капсулы. УНК тензиограмм мочи имеет аналогичные с ПН3, но противоположные корреляционные связи.

In vitro добавки к воде калия, натрия и кальция повышают ее ПН [4]. Эффект неорганических ионов при изучении динамических межфазных тензиограмм мочи у больных с ХГН мо-



Корреляционные связи между показателями динамического ПН мочи и морфологическими изменениями почек при ХГН

1 — утолщение базальной мембраны капилляров клубочков; 2 — пролиферация мезангиальных клеток; 3 — увеличение мезангиального матрикса; 4 — пролиферация эпителия капсулы, подоцитов; 5 — склероз капсулы; 6 — гиалиноз, склероз клубочков; 7 — изменения эпителия канальцев; 8 — утолщение базальной мембраны канальцев; 9 — лимфогистиоцитарная инфильтрация стромы; 10 — склероз стромы.

жет в первую очередь сказаться в области коротких времен жизни поверхности, когда адсорбция поверхностно-активных веществ относительно невелика. Вполне вероятно, что нарушения электролитного состава мочи при ХГН (особенно с ХПН) способствуют изменению ПН этой биологической жидкости с угнетением показателей межфазных тензиограмм при разных временах жизни поверхности. Вполне вероятно, что особые изменения межфазных тензиограмм при ХПН обусловлены комбинацией изменений в составе мочи, скажем, электролитов и белков. Можно было бы вообще говорить о слабом влиянии неорганических веществ на параметры ПН у такой категории больных, но определенные корреляционные связи ПН с электролитным составом мочи при ХГН с сохраненной функцией почек доказывают такую связь (табл. 3).

Таблица 3

Значимость коэффициентов корреляции между параметрами динамического ПН и другими показателями мочи у больных с ХГН

Показатели мочи	Параметры межфазной тензиометрии		
	ПН1	ПН2	ПН3
Общий белок	О	↓	↓
Альбумины	↓	↓↓	↓↓
β_2-микроглобулин	О	↓	↓
α_2-макроглобулин	О	↓	О
Фибронектин	↓	↓	↓↓
Мочевина	↑	О	О
Креатинин	↑	О	О
Мочевая кислота	О	О	О
Оксипуринол	↑	О	О
Лизоцим	О	О	О
Калий	О	О	О
Натрий	↓	О	О
Кальций	О	О	О
Магний	О	О	О
Хлор	О	О	О
Фосфор	↑	↓	О

Примечание. ↑ — положительная корреляционная связь; ↓ — отрицательная корреляционная связь; О — отсутствие корреляционной связи. Один знак — $r<0,5$, два знака — $r>0,5$.

Не менее важными представляются данные, касающиеся изучения параметров реометрии мочи с помощью ADSA у больных при сохраненной и сниженной функции почек. Опять-таки можно говорить об определенной «прогнозпозитивности» нормальных значений Е мочи и, напротив, ухудшении течения заболевания соответственно нарастанию этого показателя (коэффициент корреляции Е мочи со степенью ХПН составляет +0,52). В определенной мере сказанное можно отнести и к параметрам Е крови, но при этом происходит противоположная динамика физико-химического теста — уменьшение Е согласно повышению уровня креатинина. Последний факт вполне понятен, поскольку при ХГН развитие и прогрессирование ХПН вызывают за счет гломерулосклероза (склероза базальной мембраны капилляров клубочков) уменьшение протеинурии и, следовательно, исчезновение НС. В этих случаях в крови накапливается огромное количество белков, небелковых азотистых продуктов, липидов, электролитов и других веществ, а экскреция их с мочой путем угнетения гломерулярной фильтрации и секреции в канальцах резко ухудшается, что в итоге отражается на реологических свойствах биологической жидкости.

Обращает на себя внимание наличие четкой зависимости Е и Т мочи от Е крови (соответственно, $r=+0,63$ и $r=+0,42$). Имеется также корреляция Т крови и Т мочи ($r=+0,60$). В целом, показатели ADSA для мочи у больных с ХГН очень сильно зависят от состояния динамических межфазных тензиограмм обеих биологических жидкостей. Так, Е мочи коррелирует с ПН крови и мочи в области средних времен жизни поверхности (соответственно, $r=+0,49$ и $r=+0,52$), с ПН мочи в области коротких и длинных времен (соответственно, $r=+0,72$ и $r=+0,37$). В свою очередь Т мочи связано с ПН при $t=0,1$ с и равновесным ПН крови (соответственно, $r=+0,46$ и $r=+0,57$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения динамического ПН и вязкоэластичных свойств мочи при разных клинико-лабораторных и морфологических вариантах ХГН характеризуются своими особенностями. Состояние межфазной тензиометрии и реометрии мочи зависит от наличия НС и ХПН. Высокие параметры ПН свойственны больным с МКГ, что позволяет с определенной долей вероятности проводить дифференциальную диагностику между МКГ и МПГ. Существуют определенные корреляции физико-химических показателей мочи и сыворотки крови. На состояние динамического ПН мочи влияет содержание в ней белков (альбуминов, β_2-микроглобулина, α_2-макроглобулина, фибронектина), небелковых азотистых продуктов (мочевины, креатинина, оксипуринола) и неорганических электролитов (натрия, фосфора). Мы надеемся, что проведение межфазной тензиометрии и реометрии мочи больных с ХГН позволит прогнозировать тече-

ние заболевания и контролировать эффективность проводимых лечебных мероприятий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Возианов А.Ф., Казаков В.Н., Синяченко О.В. и др. Перспективы использования метода анализа формы осесимметричных капель при заболеваниях почек // Арх. клин. экспер. мед.—1999.—Т. 8, № 2.—С. 9–13.

2. Казаков В.Н., Миллер Р., Синяченко О.В. и др. Динамическая межфазная тензиометрия — новый метод изучения биологических жидкостей: Используемая техника // Вестн. новых мед. технол.—1997.—Т. 4, № 4.—С. 100–103.

3. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Постовая М.В. и др. Межфазная тензиометрия биологических жидкостей: Вопросы теории, методы и перспективы использования в медицине // Арх. клин. экспер. мед.—1998.—Т. 7, № 1.—С. 5–12.

4. Казаков В.Н., Синяченко О.В., Файнерман В.Б., Миллер Р. Динамическое поверхностное натяжение биологических жидкостей в медицине. —Донецк: Изд-во мед. ун-та, 1997.—296 с.

5. Казаков В.Н., Файнерман В.Б., Синяченко О.В. и др. Динамическое поверхностное натяжение крови и мочи при заболеваниях почек // Арх. клин. экспер. мед.—1995.—Т. 4, № 1.—С. 3–8.

6. Русанов А.И., Прохоров В.А. Межфазная тензиометрия.—СПб.: Химия, 1994.—400 с.

7. Синяченко О.В., Казаков В.Н., Баринов Э.Ф. и др. Динамическое поверхностное натяжение крови и мочи при хроническом гломерулонефрите // Врач. дело.—1997.—№ 1.—С. 48–51.

8. Синяченко О.В., Казаков В.Н., Москаленко С.В. и др. Динамическая межфазная тензиометрия крови и мочи здоровых людей // Лаб. диагност. —1998.—Т. 4, № 6.—С. 52–55.

9. Синяченко О.В., Казаков В.Н., Файнерман В.Б. и др. Поверхностное натяжение крови и мочи при диабетической нефропатии // Пробл. эндокринол.—1998.—№ 3.—С. 7–10.

10. Fainerman V.B., Miller R. Dynamic surface tension of surfactant mixture at the water-air interface // Coll. Surfac.—1995.—Vol. 97.—P. 65–82.

11. Kazakov V.N., Sinyachenko O.V., Trukhin D.B., Pison U. Dynamic interfacial tensiometry of biologic liquids — does it have an impact on medicine // Coll. Surfac.—1998.—Vol. 143, № 2–3.—P. 441–459.

12. Sinyachenko O.V., Kazakov V.N., Fainerman V.B. et al. Dynamic surface tension of biologic fluids by computerized tensiometer // School Fundam. Med. J.—1996.—Vol. 2, № 1.—P. 87–88.

Поступила в редакцию 15.12.99 г.