

© А.Ш.Румянцев, 2001
УДК 612.015.348:616.611-002-036.12+577.1

А.Ш.Румянцев

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

A.Sh.Rumyantsev

SPECIFIC FEATURES OF PROTEIN METABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, внутрисосудистый протеолиз, миоглобин, среднемолекулярные пептиды.

Key words: chronic renal failure, intravascular proteolysis myoglobin, middle molecules.

Обмен белков состоит из двух противоположных по направленности процессов — синтеза и распада. Первый из них закодирован в геноме и поэтому более устойчив к эндо- и экзогенным воздействиям. При отсутствии мутаций активность синтеза зависит главным образом от количества свободных аминокислот и энергообеспеченности организма. Снижение скорости синтеза белков часто связано с недостаточным его поступлением (с пищей), с потерями (с калом и мочой), с недостаточной калорийностью диеты либо регуляторными нарушениями.

Своего рода «эталонным» белком, на примере которого изучались процессы обмена протеинов, является альбумин. В настоящее время альбуминами называют хорошо растворимые стабильные глобулярные белки. Сывороточный альбумин человека — это глобулярный белок, принадлежащий к мультигенному семейству белков, включающему в себя α -фетопротейн, группоспецифический компонент, витамин D, связывающий протеин и альбумин. Молекула альбумина состоит из 585 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу около 66 400 дальтон.

Синтезируется альбумин в печени, где синтез 1 полипептидной цепи предшественника — преальбумина — происходит примерно за 1,5 мин, а образование каждой дисульфидной связи занимает 30 с [72]. Затем от преальбумина отщепляется гексапептид, и альбумин выходит из синтезирующей клетки. От начала синтеза до этого момента проходит 20–30 мин. За 24 ч в организме синтезируются 10–15 г альбумина. Концентрация альбумина в плазме крови — 35–50 г/л, в лимфе — 15–36 г/л, в межклеточной жидкости — 3 г/л, в ликворе — 0,3 г/л. Всего в плазме — 120–140 г альбумина (40%), вне кровяного

русла — 360 г (60%), т. е. в организме человека находится около 500 г альбумина [6].

Масса альбумина, находящегося в плазме, составляет 47–62% от всех ее белков. Благодаря самой высокой среди белков молярной концентрации (около 0,7 ммоль/л) альбумин вносит решающий вклад (около 80%) в поддержание онкотического давления [72].

Альбумин обладает рядом ценных свойств, среди которых особое внимание привлекают связывание и транспорт низкомолекулярных эндо- и экзогенных лигандов. Круг веществ, способных связываться с альбумином, огромен: лекарственные препараты, метаболиты (важнейшие — жирные кислоты и гемовые производные), гормоны, ионы металлов, красители. Точное число лигандов, которое способно связать молекула альбумина, неизвестно, иногда оно превышает 10. Связывание 1 молекулы лиганда массой около 300 дальтон радикально меняет свойства альбуминовой глобулы. Такая конформационная подвижность возможно связана с участием альбумина в неспецифической реакции адаптации [12].

Следует отметить, что связывание некоторых лигандов способно влиять на устойчивость молекулы альбумина. В частности, речь идет о связывании мочевины с альбумином. Хорошо известно, что протеолизу подвергаются лишь модифицированные молекулы альбумина. Высказывается мнение о том, что мочевины, связываясь именно с реакционноспособными участками альбумина в пропорции 1:1, предохраняет последний от воздействия протеаз [5, 10].

Белки деградируют энзиматически. В связи с тем, что в лизосомах имеется полный набор белковых гидролаз, способных расщепить все

белки клетки, их считают основным местом деградации белка. Неодинаковая скорость обмена различных белков обусловлена разной скоростью их входа в лизосому.

Возможны следующие пути вовлечения лизосом в процессы тканевого повреждения:

1) перегрузка вакуольного аппарата из-за несоответствия переваривающей способности лизосом количеству и качеству субстратов;

2) вторичная активация лизосом в ответ на повреждение клетки;

3) прямое действие ферментов лизосом на структуры клетки при повреждении лизосомальных мембран.

Недавно показано, что внутриклеточный катаболизм белков происходит не только в лизосомах, но и по так называемому АТФ-убиквитинному пути [30]. В соответствии с этой схемой белок ковалентно связывается с небольшим белковым кофактором — убиквитином — в многоступенчатом процессе, включающем участие трех энзимов и АТФ. Далее белок преобразовывается в большой 26S протеасомный комплекс и в ходе АТФ-зависимого процесса происходит высвобождение убиквитина. Регуляция этого процесса связана с двумя механизмами. Во-первых, убиквитин способен избирательно соединяться с определенным ферментом, активизируя его. Во-вторых, активный сайт 26S протеасомы изолирован в центральной части цепи. В эту область возможен вход только денатурированного белка [67].

Помимо этого, имеются еще ряд протеолитических ферментов, функционирующих в кровяном русле. Им противостоит система антипротеаз, среди которых особого внимания заслуживают α_1 -протеазный ингибитор (АПИ) и α_2 -макроглобулин (А2МГ).

АПИ локализован в α_1 -глобулиновой фракции. На его долю приходится 90% общей анти-трипсиновой активности плазмы, поэтому его сначала называли антитрипсином. Позднее оказалось, что он связывает и другие ферменты, в связи с чем его переименовали в АПИ.

АПИ составляет 75% фракции α_1 -глобулинов и содержит 12,5% углеводов. Он состоит из 294 аминокислот и имеет молекулярную массу 55 000 дальтон. Концентрация АПИ составляет 2 г/л или 36 мкмоль/л. Сначала фермент синтезируется в печени в виде неактивного предшественника, потом переходит в активную форму протеолитическим отщеплением N-концевого 20-членного пептида. Есть формы АПИ печеночная и секреторная. Последняя синтезируется не только гепатоцитами, но и моноцитами. Период полужизни АПИ составляет 4–6 дней. Он способен инактивировать в основном трипсин и эластазу, но может — коллагеназу, тром-

бин, плазмин, ренин, калликреин, акрозин, факторы Ха, XIa и другие ферменты.

А2МГ — гликопротеин с молекулярной массой 725 000 дальтон содержится в составе α_2 -глобулиновой фракции в плазме здоровых лиц в концентрации 2,0–2,5 г/л. Структура А2МГ представлена тетрамером идентичных субъединиц, каждая из которых состоит из 145 аминокислот. Синтез А2МГ также происходит в печени.

А2МГ образует комплексы с протеиназами всех классов, регулирует протеолитическую активность ферментов крови и тканей. Действует в 3 этапа. Сначала в результате частичного протеолиза А2МГ образует с протеиназой непрочный комплекс, затем фермент расщепляет специфическую пептидазную связь (участок-приманка, действующая как естественный субстрат для протеиназы), что приводит к конформационному изменению молекулы А2МГ. Затем протеиназа ковалентно (т. е. — прочно) присоединяется к молекуле А2МГ (участок-приманка), что сопровождается образованием компактной структуры. Подобный механизм действия уникален и носит название «гипотеза ловушки». Таким образом, А2МГ не полностью подавляет каталитическое действие протеиназ, а лишь суживает их субстратную специфичность. Поэтому он скорее рестриктор ферментативных функций протеиназ.

Лучше всего А2МГ подавляет активность трипсина, химотрипсина, эластазы, катепсина, несколько слабее — плазмина и тромбина.

А2МГ ингибирует действие клеток киллеров и антителозависимую опосредованную клетками цитотоксичность. Способен связываться с клетками РЭС, меняя их реакции на лимфокины, антигены, хемотаксические факторы и т. д.

А2МГ способствует угнетению и удалению вредных для организма эндопротеаз эндогенного (ферменты каскада свертывания крови, поврежденных тканей, очагов воспаления) или экзогенного (протеиназы микроорганизмов) происхождения. Комплексы А2МГ с протеиназами элиминируются посредством макрофагов и фибробластов.

Особенности катаболизма белков у больных с ХГН без нарушения функции почек

Сведения об особенностях катаболизма белков у больных с ХГН без нарушения функции почек недостаточны. Основным объектом внимания исследователей служит нефротический синдром. Выбор его обусловлен тем обстоятельством, что у пациентов с высокой протеинурией отмечается быстрое развитие хронической почечной недостаточности [3, 11, 54]. Ответ-

ственные за это механизмы имеют прямое отношение к обмену белков [13, 75].

При нефротическом синдроме наблюдаются изменения всех звеньев обмена белка. Так, показано снижение выработки соляной кислоты и интрагастрального протеолиза, что приводит к снижению всасывания аминокислот в желудочно-кишечном тракте [8]. Важную роль играет качественный состав белков, теряемых с мочой. Так, при высокой протеинурии в моче, особенно при фокальном гломерулосклерозе, появляются продукты белкового происхождения, активирующие систему комплемента: iC_{3b} и B_b , а также C_9 [68]. Это приводит к повреждению проксимальных канальцев и нарушению тубулогломерулярного механизма обратной связи [2].

Развитие артериальной гипертензии при нефротическом синдроме также относят к прогностически неблагоприятным факторам [44, 77]. Учитывая то, что в образовании ангиотензина участвуют ряд ферментов, его высокая концентрация при заболеваниях почек связана в том числе и с нарушениями ферментативной обеспеченности этого процесса.

У больных с нефротическим синдромом отмечено снижение концентрации АПИ в сыворотке крови до 50% и более от величины нормальных значений. Интересно, что степень его повышения находится в отрицательной корреляционной связи с активностью гломерулонефрита [4, 15, 53]. В качестве причин этого высказывались следующие:

- 1) генетическая (врожденный дефицит АПИ);
- 2) заболевания печени (снижение синтеза АПИ);
- 3) повышенная потеря с мочой;
- 4) повышенное потребление (например, при активации калликреин-кининовой системы).

Однако врожденный дефицит АПИ выявляют в очень небольшом проценте случаев. Чаще это связано с расовой принадлежностью пациентов. При сравнении тяжести течения нефротического синдрома у представителей разных рас выявлено, что у афроамериканцев частота встречаемости менее функционально активного АПИ (V аллель) в 10 раз выше, чем у белых [36, 42]. Сочетание ХГН и заболеваний печени (особенно цирроз) действительно сопровождается снижением концентрации АПИ, однако, встречается не столь часто [35, 69].

При изучении экскреции АПИ при нефротическом синдроме было выявлено очень небольшое количество его в моче, что не могло повлиять на концентрацию в крови [87].

В связи с тем, что перечисленные факторы оказались не столь важны, в настоящее время наиболее значимой причиной снижения АПИ

при нефротическом синдроме считают его повышенное потребление. Показано, в частности, что большое его количество расходуется на ингибирование тромбина. Кроме того, АПИ принимает участие в регуляции цитокинов. Так, ингибируя протеиназу-3, он снижает выделение моноцитами интерлейкина-8 [27, 73].

Данные литературы о синтезе белков при нефротическом синдроме противоречивы. Так, большое значение в регуляции обмена белков придают инсулиноподобному фактору роста. В частности отмечают его активирующий эффект на синтез белка. При нефротическом синдроме показано снижение его концентрации за счет снижения синтеза в печени [43]. Вместе с тем, при нефротическом синдроме синтез альбумина и трансферрина в печени увеличен [82].

Выраженная протеинурия, несомненно, должна приводить к компенсаторным изменениям в обмене белка. Однако к каким именно — остается неясным. Достаточно определенная информация имеется в отношении А2МГ. При нефротическом синдроме его концентрация в крови повышена несмотря на большую потерю с мочой [31].

Неселективная протеинурия характерна лишь для хронического гломерулонефрита с нефротическим синдромом, сопровождающимся массивной потерей белка. Однако даже в этом случае экскреция с мочой таких крупномолекулярных энзимов, как А2МГ, характерна лишь для стероидрезистентных форм хронического гломерулонефрита [74]. Наличие в моче А2МГ сопровождается изменениями протеолитической активности мочи у крыс с экспериментальным нефритом (адриамицин-индуцированным). Так, она снижается как при pH 5,4 на 21%, так и при pH 7,4 — на 37% [83].

Определенную роль в развитии катаболизма белков может играть усиление перекисного окисления липидов (ПОЛ), в связи с тем, что это способствует дестабилизации клеточных (в том числе и лизосомальных) мембран. Имеются данные в пользу как усиления образования гидроперекисей липидов, так и ослабления антиоксидантной защиты. В частности отмечено увеличение потери с мочой SH-групп [1, 79]. Кроме того, показано, что цитокины, продукция которых при хроническом гломерулонефрите возрастает, активно участвуют в этом процессе [39].

Таким образом, сведения об обмене белков у больных с хроническим гломерулонефритом без нарушения функции почек противоречивы. Имеющиеся данные относятся лишь к нефротическому синдрому. Вместе с тем, особенности катаболизма белков при других клинических формах хронического гломерулонефрита практически не изучены.

Нами обследованы 114 больных с хроническим гломерулонефритом с нормальной функцией почек. У больных с изолированным мочевым синдромом отмечалось небольшое увеличение концентрации среднемoleкулярных пептидов (СМП) 791 ± 30 мкмоль/л ($t=2,3$; $p<0,05$) и миоглобина (МГ) 91 ± 15 нг/мл ($t=2,2$; $p<0,05$) в сыворотке крови, что свидетельствовало о повышении проницаемости клеточных мембран и усилении протеолиза. В качестве компенсаторной реакции на поступление в кровь дополнительного количества пептидного материала из клеток увеличивалась общая протеолитическая активность крови (ОПА) $6,19 \pm 0,21$ мкмоль/(дл · мин) ($t=3,9$; $p<0,01$). Соответственно возрастала активность АПИ ($36,1 \pm 0,96$ ИЕ/мл; $t=4,8$; $p<0,001$) и А2МГ ($6,06 \pm 0,13$ ИЕ/мл; $t=4,2$; $p<0,001$). В результате активности протеолитической и антипротеазной систем крови были сбалансированы — коэффициент активации внутрисосудистого протеолиза (КАВП), рассчитанный как отношение ОПА к суммарной антипротеазной активности в процентах от должной величины, составил $1,02 \pm 0,01$. Таким образом, с точки зрения обмена белков, при изолированном мочеvom синдроме отмечались начальные его нарушения. Причиной подобных изменений являлась реакция ферментных систем крови на усиление внутриклеточного протеолиза и выхода пептидного материала в кровь в условиях повышения проницаемости клеточных мембран.

У пациентов с сочетанием мочеvom синдрома и артериальной гипертензии концентрация среднемoleкулярных пептидов в сыворотке крови не отличалась от предыдущей 813 ± 36 мкмоль/л ($t=0,21$; $p>0,1$). Концентрация МГ в сыворотке крови была выше, чем в предыдущей группе — 208 ± 25 нг/мл ($t=4,01$; $p<0,001$). ОПА сохранялась повышенной до $6,13 \pm 0,13$ мкмоль/(дл · мин) ($t=3,6$; $p<0,01$). В то же время активность антипротеаз была выше, чем при изолированном мочеvom синдроме: АПИ — $40,1 \pm 0,7$ ИЕ/мл ($t=12,87$; $p<0,005$), А2МГ — $7,06 \pm 0,11$ ИЕ/мл ($t=5,27$; $p<0,001$). В данной группе повышение МГ не было связано со снижением активной массы тела, анемия у больных отсутствовала. Это позволяло думать, что источником более высокой миоглобинемии при сочетании мочеvom синдрома и артериальной гипертензии являлась гладкая мускулатура сосудов. Наряду с этим отмечалось повышение активности антипротеаз, что приводило к снижению КАВП до $0,87 \pm 0,01$ ($t=7,57$; $p<0,001$).

Нефротический синдром служит классическим критерием высокой активности хронического гломерулонефрита. Несмотря на то, что при нефротическом синдроме потеря всех компонентов плазмы крови максимальна, концент-

рация СМП была в 2 раза выше, чем в двух предыдущих группах — 1617 ± 67 мкмоль/л ($t=11,2$; $p<0,001$), а МГ в 1,5 раза выше — 384 ± 73 нг/мл ($t=3,9$; $p<0,01$). Причиной такого выража СМП послужило повышение ОПА. Действительно, величина этого показателя была максимальной: $8,22 \pm 0,32$ мкмоль/(дл · мин) ($t=7,34$; $p<0,001$). Вместе с тем, активность антипротеаз оказалась ниже, чем в предыдущей группе: АПИ — $34,5 \pm 1,68$ ИЕ/мл ($t=3,62$; $p<0,001$), а А2МГ — $5,51 \pm 0,40$ ИЕ/мл ($t=4,9$; $p<0,001$). В целом активность интрасосудистого протеолиза была максимальной: КАВП — $1,40 \pm 0,03$ ($t=18,67$; $p<0,001$).

Нефротический синдром, с точки зрения нарушений метаболизма белка, очень интересен. При нем возрастает роль всех факторов, ведущих к развитию белково-энергетической недостаточности (БЭН). Увеличивается потеря белка с мочой, снижается аппетит, а значит и поступление пищевого белка, а также усиливается протеолиз. В подобной ситуации единственным фактором компенсации может быть усиление синтеза белка, что и происходит [9, 50]. В том случае, когда этого не происходит, развивается смешанная форма БЭН.

При сочетании нефротического синдрома и артериальной гипертензии средний возраст больных составил $38,9 \pm 4,4$ года, длительность заболевания — $3,2 \pm 0,9$ года. Концентрация СМП в сыворотке крови также не отличалась от предыдущей группы 1514 ± 50 мкмоль/л, но уровень МГ был достоверно выше 597 ± 96 нг/мл ($t=2,1$; $p<0,05$).

Величина ОПА составляла $7,83 \pm 0,25$ мкмоль/(дл · мин), активность АПИ — $33,5 \pm 0,78$ ИЕ/мл, А2МГ — $5,47 \pm 0,13$ ИЕ/мл. Следовательно выраженность интрасосудистого протеолиза была такой же, как и при нефротическом синдроме без артериальной гипертензии: КАВП — $1,40 \pm 0,03$ ($t=1,1$; $p>0,1$).

Судя по характеру отклонений изучавшихся показателей от нормальных значений, при любом клиническом варианте ХГН отмечалось усиление протеолиза. Очевидно, что различия в структуре нарушений протеолитической и антипротеазной систем сохранялись независимо от того, в абсолютных или относительных единицах они были представлены. Прослеживалась их связь с клиническими проявлениями ХГН.

Так, при изолированном мочеvom синдроме отмечалось пропорциональное увеличение активности обеих систем, в результате чего КАВП практически был равен единице. При сочетании мочеvom синдрома и артериальной гипертензии отмечалось непропорциональное увеличение активности обеих систем с преобладанием антипротеазной. Таким образом, у больных

без нефротического синдрома усиление катаболизма белка сопровождалось адекватным либо даже избыточным нарастанием активности антипротеаз. В этих условиях развития белково-энергетической недостаточности (БЭН) у больных не происходило.

При нефротическом синдроме увеличение активности обеих систем было выражено максимально, но непропорционально. Отмечалось преобладание активности протеолитической системы примерно в 1,5 раза, что в сочетании со значительной протеинурией вело к развитию смешанной формы БЭН.

При ХГН с сохраненной функцией почек протеолитическая и антипротеазная система функционировали достаточно синхронно. Так, при изолированном мочевом синдроме между ОПА и системой антипротеаз существовала взаимосвязь, близкая к функциональной. В связи с этим, преимущественного влияния на КАВП по отдельности ни один из приведенных показателей не оказывал. У больных с сочетанием мочевого синдрома и артериальной гипертензией связь ОПА с антипротеазами исчезала, но одновременно выявлялось влияние антипротеаз на КАВП. При нефротическом синдроме восстанавливалась взаимосвязь между ОПА и антипротеазами, а на величину КАВП оказывала влияние лишь активность А2МГ. При сочетании нефротического синдрома и артериальной гипертензии сохранялась связь между ОПА и антипротеазами, а на КАВП влияние оказывала только ОПА.

Особенности катаболизма белков при ХПН

Нарушение обмена белков при ХПН обусловлено несколькими причинами:

- 1) недостаточная белково-энергетическая ценность диеты;
- 2) рассогласованность отдельных звеньев обмена белка;
- 3) интеркуррентные инфекции, ведущие к усилению катаболизма белков и снижению белковых запасов.

Нагрузка белком в обычных условиях сопровождается тремя основными следствиями: снижается деградация аминокислот, снижается распад белка и возрастает его синтез. При ХПН все эти процессы нарушаются. В частности, метаболический ацидоз блокирует первые два [29, 65].

Считают, что синтез протеинов у больных с ХПН нарушается при низком потреблении белка, а также в связи с тем, что при уремической интоксикации развиваются специфические дефекты метаболизма аминокислот, возникает резистентность к факторам роста [38].

Важными причинами усиленной деградации белков при ХПН являются резистентность к

стимулирующему действию инсулина на синтез протеинов и его угнетающему — на их катаболизм. Механизмы недостаточно ясны. Известно, что снижение толерантности к глюкозе при ХПН приводит к недостаточности энергоемких процессов обмена веществ в клетке. В качестве компенсаторной реакции в таких случаях используется усиление глюконеогенеза, что требует усиленного распада белков [85].

Повышение концентрации кортикостерона при ХПН усиливает распад незаменимых аминокислот (АК) с разветвленной углеродной цепью. Кроме того, при уремии нарушается Na^+/H^+ -транспорт, что ведет к развитию внутриклеточного ацидоза, активизирующего АТФ-убиквитин-зависимый протеолитический путь [33, 41].

Отмечено, что при ацидозе снижается синтез мочевины вследствие угнетения активности ферментов ее цикла. Кроме того, ацидоз вызывает резистентность к гормону роста и инсулиноподобному фактору роста-1, снижая, таким образом, синтез белков [32].

Метаболический ацидоз, обусловленный нарушением Na^+/H^+ -транспорта, ведет к развитию внутриклеточного ацидоза, что вызывает усиление катаболизма белков скелетных мышц в связи с активацией АТФ-убиквитин-протеасомного пути протеолиза. Происходит усиленное окисление АК с разветвленной углеродной цепью за счет активизации декарбоксилазы кетокислот с разветвленной углеродной цепью. Показано, что этот эффект исчезает у адреналэктомированных крыс [41]. Для коррекции ацидоза при отсутствии ХПН активизируется процесс аммониягенеза в почках. Субстратами для него служат выделяющиеся из мышц аланин и глицин, а из печени глутамат и глутамин. При снижении выделительной функции почек образование иона аммония нарушается, что приводит к усилению распада мышечных белков [49]. Менее изучено влияние метаболического ацидоза на синтез белков. Однако имеются данные о том, что он снижает скорость синтеза альбумина [19].

Чаще всего развитие метаболического ацидоза связывают с развитием уремической интоксикации. Вместе с тем показано, что метаболический ацидоз практически не встречается без диетарных нарушений. Поэтому выделить раздельное влияние ацидоза и недостаточной диеты весьма сложно [19, 61].

Известно, что нарушения обмена некоторых аминокислот могут усиливать метаболический ацидоз. Так, щавелевая кислота синтезируется из глицина и серина. Аминокислоты, содержащие серу (цистеин, метионин) и фосфор (фосфосерин) метаболизируются до серной и фос-

формной кислот. Эти соединения, а также некоторые другие, которые образуются вследствие катаболизма белка или нуклеиновых кислот (мочевая, гиппуровая, глюкуроновая кислоты), не подвергаются дальнейшим превращениям в организме и, согласно современным представлениям в определенной степени могут служить источниками ионов водорода. В то же время углеводы легко окисляются до H_2O и CO_2 , который частично элиминируется легкими, частично расходуется на восстановление резервов HCO_3^- в бикарбонатной буферной системе организма [29]. Отсюда делается вывод, что снижение количества белка в диете и замещение его углеводами для поддержания достаточной калорийности питания может уменьшать проявления метаболического ацидоза при ХПН.

Пищевые белки являются важным источником фосфатов [16]. Очевидно, что высокое содержание протеинов в рационе может способствовать нарастанию гиперфосфатемии. Последняя служит главным стимулом для гиперпродукции паратгормона, которому отводят серьезную катаболическую роль при ХПН.

Клиницистам хорошо известен факт потери мышечной массы по мере прогрессирования ХПН. Это происходит за счет распада длительно живущих белков (актин, миозин), которые составляют до 70% активной массы тела. На экспериментальных животных показано, что при метаболическом ацидозе потеря мышечной массы осуществляется за счет активизации убиквитин-протеасомного пути [18]. В частности при инкубации атрофированной мышцы с блокаторами лизосомальных или кальций-активируемых протеиназ усиленный протеолиз сохраняется. Его активность снижается только после блокады образования АТФ [63, 66]. Повышение концентрации в мышце убиквитин-связанных белков совпадает с максимальной скоростью деградации белка [89].

Таким образом, при ХПН обмен белков нарушен в связи со снижением его потребления, синтеза, а также усилением катаболизма. Однако детального изучения особенностей этих изменений в зависимости от стадии ХПН не производилось. Экспериментальные исследования выполнялись в ходе острого опыта, результаты которого не могут быть полностью перенесены на больного человека с хронической патологией почек. Исследования, выполнявшиеся на больных, касаются главным образом преддиализного периода. Практически отсутствуют данные о белковых нарушениях на ранних стадиях ХПН.

Нами обследованы 142 больных с разными стадиями ХПН. У больных с I ст. ХПН отмечалось повышение концентрации СМП в сыво-

ротке крови до 976 ± 37 мкмоль/л ($t=4,5$; $p<0,001$), МГ — до 384 ± 42 нг/мл ($t=3,8$; $p<0,01$). Первый из этих показателей не отличался от такового в группе больных с нормальной функцией почек без нефротического синдрома. В то же время второй соответствовал уровню при нефротическом синдроме. Подобные различия были не вполне очевидны. Предполагалось, что увеличение проницаемости клеточных мембран, о чем свидетельствовал высокий уровень МГ, должно было сопровождаться более существенным увеличением концентрации СМП.

Результаты изучения активности протеолитической и антипротеазной систем крови были следующими. ОПА оказалась повышенной до $5,79 \pm 0,14$ мкмоль/(дл·мин) ($t=4,4$; $p<0,001$). Однако активности АПИ и А2МГ практически не отличались от нормальных значений: соответственно, $29,7 \pm 0,8$ ИЕ/мл ($t=0,65$; $p>0,1$) и $4,93 \pm 0,13$ ИЕ/мл ($t=0,17$; $p>0,1$). В результате отмечалось повышение КАВП до $1,16 \pm 0,02$ ($t=4,4$; $p<0,001$).

При ХПН IIА ст. концентрация СМП повышалась до 1234 ± 33 мкмоль/л ($t=5,03$; $p<0,001$), МГ — до 713 ± 77 нг/мл ($t=3,75$; $p<0,01$). ОПА сохранялась повышенной $5,31 \pm 0,09$ мкмоль/(дл·мин) ($t=3,65$; $p<0,01$). Вместе с тем, снижалась активность АПИ до $26,5 \pm 0,4$ ($t=3,8$; $p<0,01$), а также А2МГ — до $4,49$ ($t=4,5$; $p<0,001$). Соответственно, величина КАВП оставалась повышенной до $1,18 \pm 0,01$, как и при ХПН I ст. ($t=0,66$; $p>0,1$). При выполнении многофакторного пошагового регрессионного анализа выявили, что увеличение КАВП сопровождалось снижением концентрации мочевины крови ($R^2=0,69$; $F=5,5$; $p<0,01$). Эти данные можно считать косвенным подтверждением того, что при прогрессировании ХПН метаболизм белков постепенно переключается с обычного пути катаболизма на путь неполного протеолиза.

При ХПН IIБ ст. отмечалось дальнейшее повышение в сыворотке крови концентрации СМП до 2012 ± 219 мкмоль/л ($t=4,9$; $p<0,001$), а также МГ — до 2115 ± 389 нг/мл ($t=3,52$; $p<0,001$). ОПА практически не отличалась от нормальных значений — $5,01 \pm 0,11$ мкмоль/(дл·мин) ($t=0,42$; $p>0,1$). Активность антипротеаз продолжала снижаться: АПИ — до $22,9 \pm 0,7$ ИЕ/мл ($t=4,5$; $p<0,001$), А2МГ — до $3,79 \pm 0,10$ ИЕ/мл ($t=5,4$; $p<0,001$). Величина КАВП была выше, чем при ХПН IIА ст. — $1,31 \pm 0,02$ ($t=6,06$; $p<0,001$). Таким образом, активность протеолиза увеличивалась и это происходило за счет преимущественного снижения активности антипротеаз. При выполнении многофакторного пошагового регрессионного анализа была выявлена группа факторов, совместно влиявших на величину

КАВП: концентрация альбумина и мочевины крови, а также СОЭ ($R^2=0,62$; $F=13,9$; $p<0,001$). Следовательно, усиление протеолиза при ХПН IIБ ст. уже не зависело от степени нарушения функции почек и приводило к снижению пула висцеральных белков за счет активизации неполного протеолиза. Влияние СОЭ было обусловлено тем, что при развернутой клинической картине уремии практически у всех больных имеются какие-либо очаги хронического воспаления.

При ХПН IIIА ст. концентрация СМП в сыворотке крови продолжала увеличиваться до 3413 ± 283 мкмоль/л ($t=3,9$; $p<0,01$). Одновременно с этим уровень МГ снизился до 768 ± 147 нг/мл, что не отличалось от такового при ХПН IIА ст. Подобная динамика развивалась параллельно снижению массы тела ($t=-0,77$; $Z=8,9$; $p<0,001$). В связи с тем, что МГ содержится в основном в мышечной ткани, выявленное изменение было связано с истощением депо МГ при ХПН IIIА ст.

ОПА при ХПН IIIА ст. снизилась и впервые ее уровень оказался ниже нормальных значений: $4,17\pm0,20$ мкмоль/(дл·мин), ($t=4,2$; $p<0,01$). Продолжалось также снижение активности АПИ до $20,2\pm1,1$ ИЕ/мл ($t=2,4$; $p<0,05$) и А2МГ до $3,37\pm0,19$ ИЕ/мл ($t=2,2$; $p<0,05$). Сохранялась диспропорция между снижением ОПА и активности антипротеаз, в связи с чем КАВП был повышен до $1,23\pm0,01$ ($t=3,46$; $p<0,01$).

Был проведен множественный пошаговый регрессионный анализ, который позволил выделить лишь один фактор, наиболее существенно влиявший на величину КАВП ($R^2=0,69$; $F=8,4$; $p<0,001$): гемоглобин. Таким образом, при ХПН IIIА ст. сохранялось усиление интрасосудистого протеолиза, что определенным образом усиливало анемию. На этой стадии ХПН уровень МГ переставал отражать проницаемость мембран миоцитов и его снижение было обусловлено уменьшением активной массы тела.

В процессе развития ХПН в отличие от пациентов с нормальной функцией почек на показатели обмена белков все большее влияние оказывало снижение клубочковой фильтрации. Наиболее значимо это было при ХПН IА ст. В этом периоде протеолиз реализовывался по обычной схеме, когда деградация белка происходила до конечного продукта — мочевины.

При ХПН IIА и IIБ ст. отмечалось существенное усиление незавершенного протеолиза. Об этом свидетельствовала инверсия связи между КАВП и мочевиной. При этом при ХПН IIБ ст. этому способствовала активизация очагов воспаления, сопровождавшаяся увеличением СОЭ. На данной стадии возникало существенное усиление катаболизма белков на фоне срыва компен-

саторных возможностей, что приводило к снижению уровня альбумина крови.

Наконец, при ХПН IIIА ст. увеличение КАВП начинало значимо влиять на концентрацию гемоглобина. Таким образом, при выраженной ХПН тяжесть анемии была связана с интоксикацией, обусловленной уремией как таковой, а также активностью очагов воспаления. Интоксикация приводила также к усилению незавершенного протеолиза. В результате неполного протеолиза образовывалось меньше аминокислот в пересчете на 1 г распавшегося белка. Учитывая недостаточное поступление белка с пищей (малобелковая диета), уменьшался пул аминокислот, необходимых для синтеза гемоглобина.

Особенности катаболизма белков у больных с ХПН, получающих лечение хроническим гемодиализом

Причины нарушений обмена белков у диализных больных можно условно разделить на 2 группы. К первой из них следует отнести причины, связанные с уремической интоксикацией, а ко второй — связанные непосредственно с процедурами внепочечного очищения крови. Однако о какой бы из них ни шла речь, результатом является развитие БЭН.

БЭН — состояние, при котором потребности организма в белке и энергии не обеспечиваются питанием [84]. На основании Международной статистической классификации болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра, выделяют 3 основные формы БЭН: маразм, квашиоркор и смешанную (маразм — квашиоркор). Основными признаками маразма являются снижение массы тела, истощение энергетических (подкожно-жировая клетчатка) и периферических белковых запасов (атрофия скелетных мышц), при сохранной функции печени и других внутренних органов. Все эти изменения развиваются на фоне вторичного иммунодефицита. При квашиоркоре масса тела обычно нормальная, но развивается гипопроteinемия. Помимо этого, возникают отеки, десквамация кожи и изменения ее дериватов, дистрофические и функциональные нарушения висцеральных органов, в первую очередь гепатомегалия с нарушением функций печени. Смешанную форму диагностируют при снижении массы тела, а также при наличии белкового (периферического и висцерального), энергетического, а также иммунного дефицита [84].

БЭН оказывает существенное влияние на заболеваемость и смертность, сроки и стоимость лечения, а также качество жизни диализных больных [59, 80].

Не менее $1/3$ пациентов на гемодиализе (ГД) имеют БЭН, причем у 8–10% из них — тяжелой

степени [57]. Объясняют это недостаточностью диеты по белку и калорийности (особенно при наличии сопутствующих заболеваний), снижением аппетита, психосоциальными факторами [22]. Ряд факторов, связанных с осложнениями самой диализной терапии, повышают катаболизм белков — недостаточная калорийность диеты, аминокислотный дисбаланс, метаболический ацидоз, эндокринные нарушения (резистентность к инсулину, гормону роста и инсулиноподобному фактору роста-1), сердечная недостаточность, воспалительные процессы, анемия, гиподинамия. Процедура ГД дает катаболический эффект, часто за счет потери АК в диализат и воспалительного ответа на взаимодействие крови с диализной мембраной [23].

У 20–65% больных с ХПН, получающих лечение ГД, выявляются разнообразные нарушения гомеостаза вследствие наличия БЭН [21, 26, 88]. Это связано в основном с тремя механизмами: снижением потребления основных компонентов пищи, увеличением их потерь и метаболическими нарушениями, которые свойственны самой ХПН, а также присоединению факторов, связанных с процедурой ГД.

Во время каждого сеанса ГД происходят неизбежные потери в диализат олигопептидов и АК [34]. При низкопроточном диализе общие потери в пересчете на белок достигают 9–13 г за сеанс [47]. При использовании высокопроницаемых мембран и быстропроточного диализа потери аминокислот увеличиваются на 30%. При использовании повторно отмытых диализаторов проницаемость последних увеличивается настолько, что в диализат беспрепятственно могут попадать даже нативные молекулы альбумина [47, 81].

Распаду мышечного белка способствует контакт крови больного с диализной мембраной благодаря активации системы комплемента, высвобождению цитокинов типа интерлейкина-1, α -фактора некроза опухоли [64, 71, 76].

В работах различных исследователей показана роль метаболического ацидоза как значимого катаболического фактора [19, 23, 61, 86]. С нарастанием ацидоза происходит увеличение скорости распада белка за счет ускорения окисления АК, особенно с разветвленной углеродной структурой (валин, лейцин, изолейцин) [22, 38]. В мышцах гемодиализных больных обнаружена выраженная линейная зависимость между степенью ацидоза и концентрацией свободного валина. Исследования W.Mitch [67] показали, что ответственными за индуцируемое ацидозом расщепление белков являются АТФ-зависимые протеолитические системы.

Важнейшим фактором, определяющим состояние питания у диализных больных, является

адекватность дозы диализа, которую можно определить, рассчитывая уравнение кинетики мочевины (КТ/V) [14] или степень очищения от мочевины [22, 70]. Предельно допустимым значением КТ/V большинство авторов принимают 1,2, а степень очищения от мочевины — не ниже 65%. Более низкие показатели свидетельствуют о недостаточности диализа и приводят к нарастанию симптомов уремии [14, 22].

Признаками тяжелой уремической интоксикации являются отсутствие аппетита, тошнота и рвота, которые регрессируют после начала детоксикационной терапии. Считается, что при диализе происходит удаление так называемых уремических токсинов, ответственных за развитие этих симптомов. В этом отношении важную роль играют фракции среднемoleкулярных пептидов с молекулярной массой 500–1500 дальтон, выделяющиеся в норме с мочой [14, 22, 62]. Дополнительное влияние на развитие диспепсических расстройств оказывают нарушения вкуса при интенсивной лекарственной терапии, снижение перистальтики кишечника, депрессивный синдром, социально-экономические факторы, низкая физическая активность вследствие анемии, сердечно-сосудистых, интеркуррентных заболеваний, поражения опорно-двигательного аппарата [23].

В развитии недостаточности питания также несомненна роль эндокринных нарушений. Доказана тесная связь между возникновением инсулинорезистентности и вторичного гиперпаратиреоза [33], почти всегда присутствующего у больных с терминальной почечной недостаточностью. В то же время гиперпаратиреоз сам по себе является мощным катаболическим фактором, усиливая расщепление мышечных белков [37]. Аналогичное воздействие на метаболизм протеинов оказывает повышенная концентрация глюкогона. При почечной недостаточности происходит снижение концентрации и активности гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1, которые оказывают анаболическое воздействие на обмен белка [28, 58].

У гемодиализных больных отмечаются серьезные нарушения иммунного статуса [7, 51, 52]. У них выявляются дефекты клеточно-опосредованного иммунитета, снижение гиперчувствительности замедленного типа, что, в свою очередь, увеличивает частоту развития инфекций и септицемии. При инфекционных осложнениях потребность в белках существенно увеличивается [60].

Потери крови, связанные с техническими особенностями процедуры гемодиализа и частыми заборами крови для проведения анализов, оцениваются от 2 до 5 л крови в год [24], что требует дополнительного поступления питательных

веществ, макроэлементов. Кроме того, анемия еще более ограничивает физическую активность, приводя к повышенной утомляемости.

Общепризнанно, что низкая концентрация альбумина сыворотки крови сама по себе обычно достаточна для диагностики БЭН [46]. Вместе с тем в последнее время для диагностики БЭН используется определение уровня инсулиноподобного фактора роста-1 [20]. Это цитокин, обладающий анаболическим свойством. Его концентрация в сыворотке крови снижается при недостаточном питании и коррелирует с показателями пищевого статуса, что позволяет использовать данный показатель в качестве одного из маркеров состояния питания [78].

Имеются ряд исследований, посвященных изучению активности различных ферментных систем, принимающих участие в обмене белков. В одном из ранних исследований на эту тему было выявлено, что антитрипсиновая активность крови у диализных больных снижена [45]. Показано, что экспрессия гена, кодирующего количество рецепторов к А2МГ/ЛПНП, способствует перегрузке макрофагов модифицированными липидами и развитию атеросклероза у больных на ГД [55].

Важно, что, помимо прочих эффектов, А2МГ препятствует деградации амилоида, β_2 -макроглобулина и таким образом способствует развитию диализного амилоидоза [40]. Имеется прямая взаимосвязь между А2МГ и β_2 -макроглобулином, что свидетельствует о влиянии А2МГ на развитие амилоидоза [17].

Синтез альбумина снижается у больных с низкой концентрацией этого белка в сыворотке крови. Между группами пациентов с нормальной и низкой концентрацией альбумина в крови не выявляют различий по составу диеты, тела, PCR, BUN, концентрации креатинина крови или Kt/V. Между альбумином плазмы и трансферрином, С-реактивным белком и А2МГ существует отрицательная взаимосвязь. Альбумин плазмы и скорость его синтеза прямо коррелируют с концентрацией инсулиноподобного фактора роста-1. Однако оба показателя независимы от компонентов диеты [48].

Ряд факторов, имеющих отношение к обмену белков, влияют на клинические исходы — заболеваемость и смертность. Их изучению посвящены многочисленные работы различных авторов [56, 70]. Хотя недостаточность питания сама по себе редко указывается как причина смерти диализных больных, однако в группе пациентов с низкими показателями маркеров питания отмечается самая высокая частота летальных исходов и госпитализаций [25].

Таким образом, у диализных больных причины белковых расстройств сводятся к интоксика-

ции, недостаточному питанию, активности провоспалительных цитокинов. Вместе с тем мало известно о том, какие причины приводят к развитию определенной клинической формы БЭН.

Мы обследовали 128 больных с ХПН, получавших лечение ГД. Концентрация МГ до ГД достигала 229 ± 28 нг/мл, однако, процедура ГД приводила к дополнительному достоверному его увеличению почти на 40%. Величина ОПА исходно была повышена до $5,83 \pm 0,43$ мкмоль/(дл·мин) и в процессе ГД также имела тенденцию к повышению. Активность АПИ до ГД составляла $28,6 \pm 3,9$ ИЕ/мл, а после ГД снижалась на 32% от исходной величины. Активность А2МГ до ГД была повышена до $6,38 \pm 0,47$ ИЕ/мл и во время сессии ГД снижалась на 20%, но не достигала нормальных значений. В результате КАВП за время сеанса ГД возрастал на 30%. Концентрация продуктов неполного протеолиза снижалась на 40%, что близко к величине их мочевого клиренса. В то же время расчетная скорость катаболизма белка во время сеанса ГД у ряда больных увеличивалась почти в 10 раз по сравнению с междиализным периодом. Была выявлена обратная взаимосвязь между величиной КТ/V и скоростью катаболизма белка (СКБ) во время процедуры ГД ($\tau = -0,84$; $t = 18,1$; $p < 0,001$). Таким образом, неадекватный ГД усиливал интрадиализный катаболизм белка.

Достаточная адекватность процедуры ГД обеспечивалась при условии снижения концентрации МГ, увеличении активности антипротеаз, концентрации альбумина в сыворотке крови, а также СКБ в междиализный период ($R^2 = 0,78$; $F = 11,7$; $p < 0,001$). Следовательно, необходимым условием для оптимального очищения организма можно было считать снижение проницаемости клеточных мембран, а также внутрисосудистого протеолиза за счет нормализации функционирования антипротеаз.

СКБ в междиализный период у клинически стабильных больных отражает потребление белка с пищей. Концентрация альбумина в сыворотке крови также связана с рациональным питанием. Таким образом, помимо технических условий ГД, при его недостаточной эффективности необходимо было обращать внимание на нормализацию диеты пациентов.

Активность интрасосудистого катаболизма белков соответствовала таковой у больных с ХПН I ст., т. е. была повышена, в среднем, на 20% относительно нормальных значений. Таким образом, усиление фонового протеолиза было относительно небольшим и при возможности нормального синтеза белков для его компенсации теоретически было бы необходимо увеличить квоту пищевого белка на 20%. Интересно,

что наши результаты совпали с теми эмпирическими рекомендациями, которых предлагают придерживаться на отделениях ГД. Если у здорового человека квота пищевого белка должна составлять 1 г/кг массы тела, то у больных, получающих ГД, — не менее 1,2 г/кг.

За десять лет наблюдения была прослежена следующая динамика показателей обмена белка. В течение первых 1–1,5 лет лечения бикарбонатным ГД концентрация СМП снижалась на 40%, МГ — на 64%, КАВП — на 25%. Это сопровождалось увеличением индекса Кетле на 10%, квоты потребляемого белка — на 28%, СКБ во время процедуры ГД снижалась на 32%. Уменьшение интоксикации, улучшение питания привели к улучшению в обмене белков. Со 2-го по 5-й год наблюдения состояние метаболизма протеинов оставалось стабильным. В дальнейшем отмечались сдвиги, которые можно было поначалу расценить как положительные. Отмечалось снижение СМП на 15%, МГ — на 45%, КАВП — на 11%. Однако это происходило параллельно утяжелению БЭН. Так, индекс Кетле снизился на 10%, квота пищевого белка — на 21%, СКБ во время сеанса ГД увеличилась на 12%. Динамика была однотипной с таковой при прогрессировании ХПН на диализном этапе. Отмечалось постепенное снижение абсолютной величины ОПА, а также АПИ и А2МГ. В связи с тем, что активность антипротеаз снижалась быстрее, чем ОПА, интрасосудистый протеолиз сохранялся усиленным.

Нарушение обмена белков приводило к развитию БЭН, признаки которой были выявлены к пятому году лечения бикарбонатным ГД у 85 больных. Следует отметить, что она встречалась либо в форме маразма, либо в смешанной форме. Изолированного квашиоркора нам выявить у больных не удалось, что возможно было связано с особенностью группы. При легкой степени БЭН превалировала смешанная форма (67% больных), а при средней степени тяжести — маразм (63% больных).

Таким образом, несмотря на активный интерес исследователей к проблемам белковых расстройств у больных с ХГН, ряд вопросов остаются нерешенными. К ним прежде всего следует отнести недостаточность данных о триггерных механизмах нарушений катаболизма белков в доазотемический период, а также о доступных способах борьбы с ними. У больных с ХПН недостаточно изучены особенности катаболизма белка на ранних стадиях развития почечной недостаточности. Остаются не вполне ясными возможности мониторинга белковых расстройств: поиск наиболее удобных критериев и определение рациональной частоты исследований. У пациентов, получающих лече-

ние хроническим ГД, остаются неясными вопросы индивидуализации диеты, а также возможности медикаментозных и немедикаментозных методов коррекции нарушений метаболизма белка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гринштейн Ю.И., Андрианова Г.П. Состояние антиоксидантной системы и свободнорадикальное окисление у больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 54–56.
2. Есаян А.М., Каюков И.Г. Патогенетические механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 26–34.
3. Каюков И.Г., Есаян А.М., Кучер А.Г., Ермаков Ю.А. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 1.—С. 7–14.
4. Ковалив И.Б. Неспецифический ингибитор протеаз α_1 -Рi в клинике и течении нефротического синдрома // Нефротический синдром / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 95–99.
5. Кожевников А.Д. Роль модифицированного сывороточного альбумина в патогенезе нефропатий: некоторые факты и гипотезы // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 34–38.
6. Комарова М. Н., Грызунов Ю.А. Строение молекулы альбумина и ее связывающих центров // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ред. Ю.А.Грызунов, Г.Е.Добрецов.—М.: ГЭОТАР, 1998.—С. 28–51.
7. Ракитянская И.А. Иммуногемостаз // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 274–297.
8. Рысс Е.С., Ставская В.В., Минкин Р.Б., Лутошкин М.Б. Состояние внутренних органов при нефротическом синдроме // Тер. арх.—1989.—Т. 61, № 6.—С. 58–62.
9. Рябов С.И., Козлов В.В., Кожевников А.Д. и др. Нефротический синдром: клинико-морфологические, иммунологические и биохимические аспекты // Тер. арх.—1988.—Т. 60, № 6.—С. 25–28.
10. Спектор И.М. Влияние исходного состояния белка на направление и степень изменений под действием денатурированного агента // Биофизика.—1996.—Т. 11, № 3.—С. 406–411.
11. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх.—1995.—Т. 68, № 6.—С. 5–10.
12. Титов В.Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / Ред. Ю.А.Грызунов, Г.Е.Добрецов.—М.: ГЭОТАР, 1998.—С. 58–76.
13. Чиж А.С. Протеинурия: Клиническое значение и патогенез.—Минск: Вышэйш. школа, 1983.—142 с.
14. Alvestrand A., Gutteriez A. Relationship between nitrogen balance, protein and energy intake in hemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, Suppl. 2.—P. 130–133.
15. Andre E., Voisin P., Andre J.L. et al. Hemorheological and hemostatic parameters in children with nephrotic syndrome undergoing steroid therapy // Nephron.—1994.—Vol. 68, № 2.—P. 184–191.
16. Aparicio M., de Precigout V., Lasseur C. et al. Malnutrition an cours de e'insuffisance renale chronique // Presse Medica.—1997.—Tome 26, № 8.—P. 389–395.

17. Argiles A., Kerr P.G., Mourad G. et al. Serum alpha2-macroglobulin in haemodialysis patients: baseline and kinetic studies // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8, № 10.—P. 1118–1123.
18. Bailey J.L., Wang X., England B.K. et al. The acidosis of chronic renal failure activates muscle proteolysis in rats by augmenting transcription of genes encoding proteins of the ATP-dependent, ubiquitin-proteasome pathway // *J. Clin. Invest.*—1996.—Vol. 97.—P. 1447–1453.
19. Ballmer P.E., Imoberdorf R. Influence of acidosis on protein metabolism // *Nutrition.*—1995.—Vol. 11, № 5.—P. 462–468.
20. Barsotti G., Cupisti A., Ferdeghini M. et al. Circulating levels of IGF-1 in patients with chronic uremia on conservative dietary treatment // *Renal Failure.*—1998.—Vol. 20, № 2.—P. 357–360.
21. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis // *Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6, № 5.—P. 229–241.
22. Bergstrom J. Why are dialysed patients malnourished // *Amer. J. Kidney Dis.*—1995.—Vol. 26, № 1.—P. 229–241.
23. Bergstrom J., Wang T., Lindholm B. Factors contributing to catabolism in end-stage renal disease patients // *Miner. Electrolyte Metab.*—1998.—Vol. 24, № 1.—P. 92–101.
24. Beto J.A. Which diet for renal failure: making sense of the options // *J. Amer. Diet. Assoc.*—1995.—Vol. 95, № 8.—P. 898–903.
25. Beto J.A., Bansal V.K., Hart J., McCarthy M., Roberts D. Hemodialysis prognostic nutrition index as a predictor for morbidity and mortality in hemodialysis patients and its correlation to adequacy of dialysis // *J. Renal Nutr.*—1999.—Vol. 9.—P. 2–8.
26. Bistran B.R., McCowen K.C., Chan S. Protein-energy malnutrition in dialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1999.—Vol. 33, № 3.—P. 172–175.
27. Callea F., Gregorini G., Sinico A. et al. Alpha1-Antitrypsin (AAT) deficiency and ANCA-positive systemic vasculitis: genetic and clinical implications // *Eur. J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 27, № 8.—P. 696–702.
28. Chan W., Valerie K.C., Chan J.C.M. Expression of insulin-like growth factor-1 in uremic rats: Growth hormone resistance and nutritional intake // *Kidney Internat.*—1993.—Vol. 43, № 4.—P. 790–795.
29. Cohen R.M., Feldman G.M., Fernandez P.C. The balance of acid, base and charge in health and disease // *Kidney Internat.*—1997.—Vol. 52, № 2.—P. 287–293.
30. Cox O., Tanaka K., Goldberg A.L. Structure and function of the 20S and 26S proteasomes // *Ann. Rev. Biochem.*—1996.—Vol. 65.—P. 801–847.
31. Cucuianu M., Manasia M., Spinu C. et al. Hemostatic variables in nephrotic patients // *Rom. J. Intern. Med.*—1991.—Vol. 29, № 1–2.—P. 55–64.
32. Deferrari G., Garibotto G., Robaudo C. et al. Protein and amino acid metabolism in splanchnic organs in metabolic acidosis // *Miner. Electrolyte Metab.*—1997.—Vol. 23, № 3–6.—P. 229–233.
33. DeFronzo R.A., Alvestrand A., Smith D. et al. Insulin resistance in uremia // *J. Clin. Invest.*—1981.—Vol. 67, № 2.—P. 563–568.
34. Delegge M.H., Kirby D.F. Nutrition and renal disease // *Practical Handbook of Nutrition in Clinical Practice* / Kirby D.F., Dudrick S.J. — CRC Press: Boca Raton—Ann Arbor—London—Tokyo, 1994.—P. 197–214.
35. Elzouki A.N., Lindgren S., Nilsson S. et al. Severe alpha1-antitrypsin deficiency (PIZ homozygosity) with membranoproliferative glomerulonephritis and nephrotic syndrome, reversible after orthotopic liver transplantation // *J. Hepatol.*—1997.—Vol. 26, № 6.—P. 1403–1407.
36. Gaillard M.C., Mahadeva R., Lomas D.A. Identification of DNA polymorphisms associated with the V type alpha1-antitrypsin gene // *Biochim. Biophys. Acta.*—1999.—Vol. 1444, № 2.—P. 166–170.
37. Garber A.J. Effects of parathyroid hormone on skeletal muscle protein and amino acid metabolism in the rat // *J. Clin. Invest.*—1983.—Vol. 71, № 6.—P. 1806–1821.
38. Garibotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure // *Nutrition.*—1999.—Vol. 15, № 2.—P. 145–155.
39. Garin E.H. Effect of lipoid nephrosis cytokine on glomerular sulfated compounds and albuminuria // *Pediatr. Nephrol.*—1995.—Vol. 9, № 5.—P. 587–593.
40. Gouin-Charnet A., Mourad G., Argiles A. Alpha2-macroglobulin protects some of the protein constituents of dialysis-associated amyloidosis from protease degradation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—1997.—Vol. 231, № 1.—P. 48–51.
41. Greiber S., Mitch W.E. Mechanisms for protein catabolism in uremia: metabolic acidosis and activation of proteolytic pathways // *Miner. Electrolyte Metab.*—1992.—Vol. 18, № 2–5.—P. 233–236.
42. Halkas A.C., Gaillard M.C., Thomson P.D. et al. Variants of alpha1-proteinase inhibitor in black and white South African patients with focal glomerulosclerosis and minimal change nephrotic syndrome // *J. Med. Genet.*—1998.—Vol. 35, № 1.—P. 6–9.
43. Hirschberg R., Kaysen G.A. Insulin-like growth factor I and its binding proteins in the experimental nephrotic syndrome // *Endocrinology.*—1995.—Vol. 136, № 4.—P. 1565–1571.
44. Hollenberg N.K. ACE inhibitors, AT₁ receptor blockers, and the kidney // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12.—P. 381–383.
45. Horl W.H., Stepinski J., Schafer R.M. et al. Role of proteases in hypercatabolic patients with renal failure // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 16, Suppl.—P. S37–S42.
46. Ikizler T.A. Biocompatibility and nutrition in hemodialysis // *Seminars in Dialysis.*—1998.—Vol. 11, № 1.—P. 7–9.
47. Kaplan A.A., Halley S.E., Lapkin R.A. et al. Dialysate protein losses with bleach processed polysulphone dialysers // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 47.—P. 573–578.
48. Kaysen G.A., Rathore V., Shearer G.C., Depner T.A. Mechanisms of hypoalbuminemia in hemodialysis patients. // *Kidney Int.*—1995.—Vol. 48, № 2.—P. 510–516.
49. Kaysen G.A., Rathore V. Derangements of protein metabolism in chronic renal failure // *Blood Purif.*—1996.—Vol. 14, № 5.—P. 373–381.
50. Kaysen G.A., Yeun J., Depner T. Albumin synthesis, catabolism and distribution in dialysis patients // *Miner. Electrolyte Metab.*—1997.—Vol. 23, № 3–6.—P. 218–224.
51. Kimmel P.L., Phillips T.M., Simmens S.J. et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients // *Kidney Internat.*—1998.—Vol. 54, № 1.—P. 236–244.
52. King A.J., Kehayias J.J., Roubenoff R. et al. Cytokine production and nutritional status in hemodialysis patients // *Internat. J. Artif. Organs.*—1998.—Vol. 21, № 1.—P. 4–11.
53. Kishore N., Wahal P.K., Patney N.L. et al. Alpha1-antitrypsin deficiency in nephrotic syndrome // *J. Indian Med. Assoc.*—1988.—Vol. 86, № 3.—P. 61–62.
54. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease // *New Engl. J. Med.*—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657–1666.
55. Konishi Y., Okamura M., Konishi M. et al. Enhanced gene expression of scavenger receptor in peripheral blood monocytes from patients on cuprophane haemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 6.—P. 1167–1172.

56. Kopple J.D., Levey A.S., Greene T. et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the modification of diet in renal disease study // *Kidney Internat.*—1997.—Vol. 52, № 3.—P. 778–791.
57. Kopple J.D. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure // *J. Nutr.*—1999.—Vol. 129.—Suppl. 1S.—P. 247S–251S.
58. Krieg R.J., Jr., Santos F., Chan J.C.M. Growth hormone, insulin-like growth factor and the kidney // *Kidney Internat.*—1995.—Vol. 48, № 2.—P. 321–336.
59. Larsson J., Akerlind I., Permerth J., Hornqvist J.-O. The relation between nutritional state and quality of life in surgical patients // *Eur. J. Surg.*—1994.—Vol. 160, № 6–7.—P. 329–334.
60. Lesourd B.M., Mazari L. Immune responses during recovery from protein — energy malnutrition // *Clin. Nutr.*—1997.—Vol. 16, Suppl. 1.—P. 37–46.
61. Loudon J.D., Roberts R.R., Goodship T.H.S. Acidosis and nutrition // *Kidney Internat.*—1999.—Vol. 56, Suppl. 73.—P. S85–S88.
62. Marcus R.G., Cohl E., Uribarri J. Middle molecule clearance does not influence protein intake in hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1998.—Vol. 31, № 3.—P. 491–494.
63. Medina R., Wing S.S., Goldberg A.L. Increase in levels of polyubiquitin and proteasome mRNA in skeletal muscle during starvation and degeneration atrophy // *Biochem. J.*—1995.—Vol. 307.—P. 631–637.
64. Memoli B. Cytokine production in haemodialysis // *Blood Purification.*—1999.—Vol. 17, № 2–3.—P. 149–158.
65. Mitch W.E., Maroni B.J. Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia // *Amer. J. Kidney Dis.*—1999.—Vol. 33, № 1.—P. 176–179.
66. Mitch W.E., Medina R., Greiber S. et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the ATP-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes // *J. Clin. Invest.*—1994.—Vol. 93.—P. 2127–2133.
67. Mitch W.E., Price S.R. Protein degradation by proteasomes: molecular mechanisms of muscle catabolism // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12, № 1.—P. 13–15.
68. Morita Y., Ikeguchi H., Nakamura J. et al. Complement activation products in the urine from proteinuric patients // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—2000.—Vol. 11, 4.—P. 700–707.
69. Os I., Skjorten F., Svalander C., Berge E. Alpha1-antitrypsin deficiency associated with hepatic cirrhosis and IgA nephritis // *Nephron.*—1997.—Vol. 77, № 2.—P. 235–237.
70. Owen W.F., Jr., Lew N.L., Lin Y. et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentrations as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis // *New Eng. J. Med.*—1993.—Vol. 329, № 14.—P. 1001–1006.
71. Pereira B.J., Dinarello C.A. Role of cytokines in patients on dialysis (editorial) // *Int. J. Artif. Organs.*—1995.—Vol. 18, № 6.—P. 293–304.
72. Peters T. Albumin metabolism // *Advan. Prot. Chem.*—1985.—Vol. 37.—P. 161–245.
73. Ralston D.R., Marsh C.B., Lowe M.P., Wewers M.D. Antineutrophil cytoplasmic antibodies induce monocyte IL-8 release. Role of surface proteinase-3, alpha1-antitrypsin, and Fc gamma receptors // *J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 100, № 6.—P. 1416–1424.
74. Ramjee G., Coovadia H.M., Adhikari M. Sodium dodecyl sulphate polyacrylamide gel electrophoresis of urinary proteins in steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in children // *Pediatric Nephrology.*—1994.—Vol. 8, № 6.—P. 653–656.
75. Remuzzi G., Ruggenenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 51, № 1.—P. 2–15.
76. Roccatello D., D'Alfonso S., Peruccio D. et al. Induction of mRNA for tumor necrosis factor α in hemodialysis // *Kidney Internat.*—1993.—Vol. 43, Suppl. 39.—P. S144–S148.
77. Ruggenenti P., Mosconi L., Vendramin G. et al. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome // *Amer. J. Kidney Dis.*—2000.—Vol. 35, № 3.—P. 381–391.
78. Sanaka T., Shinobe M., Ando M. et al. IGF-1 as an early indicator of malnutrition in patients with end-stage renal disease // *Nephron.*—1994.—Vol. 67.—P. 73–81.
79. Schettler V., Wieland E., Methe H. et al. Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes // *Nephrology, Dialysis, Transplantation.*—1998.—Vol. 13, № 10.—P. 2588–2593.
80. Schofield C., Ashworth A. Why have mortality rates for severe malnutrition remained so high? // *Bull. World Health Organ.*—1996.—Vol. 74, № 2.—P. 223–229.
81. Sherman R.A., Cody R.P., Rogers M.E., Solanchick J.C. The effect of dialyzed reuse on dialysis delivery // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 24, № 6.—P. 924–926.
82. Sun X., Kaysen G.A. Albumin and transferrin synthesis are increased in H4 cells by serum from analbuminemic or nephrotic rats // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 5.—P. 1381–1387.
83. Teschner M., Paczek L., Schaefer L. et al. Lovastatin ameliorates depressed intraglomerular proteolytic activities in experimental nephrotic syndrome // *Research in Experimental Medicine.*—1994.—Vol. 194, № 6.—P. 349–356.
84. Torun B., Chew F. Protein-energy malnutrition / *Modern Nutrition in Health and Disease*. (8th ed.) / Shils M.E., Olson J.A., Shike M.—Williams and Wilkins, 1994.—P. 950–976.
85. Umpleby A.M., Russell-Jones D.L. The hormonal control of protein metabolism // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*—1996.—Vol. 10, № 4.—P. 551–570.
86. Van der Niepen P., Allein S., Verbelen D. Muscle metabolism in uremia and the effect of amino acid supplementation // *Nephron.*—1998.—Vol. 79, № 4.—P. 387–398.
87. Vaziri N.D., Gonzales E.C., Shayestehfar B., Barton C.H. Plasma levels and urinary excretion of fibrinolytic and protease inhibitory proteins in nephrotic syndrome // *J. Lab. Clin. Med.*—1994.—Vol. 124, № 1.—P. 118–124.
88. Walser M. Dialysis and protein malnutrition // *Kidney Internat.*—1999.—Vol. 56, № 1.—P. 353.
89. Wing S.S., Haas A.L., Goldberg A.L. Increase in ubiquitin-protein conjugates concomitant with the increase in proteolysis in rat skeletal muscle during starvation and atrophy denervation // *Biochem. J.*—1995.—Vol. 307.—P. 639–645.

Поступила в редакцию 18.12.2000 г.