© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.611-002.1/.3-053.3/.5:612.117.2:615.355Капотен

Р.Х.Умаров, Ф.Х.Иноятова, Ж.А.Султанов

ВЛИЯНИЕ КАПОТЕНА НА РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ ДЕТЕЙ С ГЕМАТУРИЧЕСКОЙ И СМЕШАННОЙ ФОРМАМИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

R.Kh.Umarov, F.Kh.Inoyatova, Zh.A.Sultanov

EFFECT OF KAPOTEN ON BLOOD RHEOLOGIC PROPERTIES IN CHILDREN WITH HEMATURIC AND MIXED FORMS OF GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра детских болезней, отдел биохимии Второго Ташкентского государственного медицинского института, г. Ташкент, Республика Узбекистан

РЕФЕРАТ

Цель работы — оценить эффективность применения капотена в восстановлении вязкоэластических свойств крови у детей с гематурической и смешанной формами хронического гломерулонефрита. Исследования проведены у 26 детей гематурической и 23 — смешанной форм хронического гломерулонефрита, получавших традиционную базисную терапию и с включением в нее капотена по 1–2 мг/кг ежедневно в течение 7–10 дней с учетом артериального давления. Реологические свойства крови оценивали по величине вязкости при различных скоростях сдвига и оценки физических параметров эритроцитов (электрофоретическая подвижность и «дзетта-потенциал»). Установлено повышение вязкости крови, замедление скорости ее сдвига, особенно при низких гидростатических давлениях, и снижение «дзетта-потенциала», электрофоретической подвижности эритроцитов при обеих формах патологии. В отличие от традиционной включение в нее капотена терапию ГН у детей с явлениями гипертензии приводит к восстановлению реологические и физико-химические свойства крови. Такие положительные сдвиги благоприятно влияют на клиническое течение заболевания. Это позволяет нам рекомендовать его включение в комплекс лечебных мероприятий ГН.

Ключевые слова: гломерулонефрит, хронический, капотен, реология, вязкость крови, скорость сдвига.

ABSTRACT

The aim of the work was to estimate the effectiveness of using Kapoten in order to restore the viscous-elastic features of blood in children with hematuric and mixed forms of chronic glomerulonephritis (GN). The investigations were performed in 26 children with hematuric and 23 with mixed form of chronic glomerulonephritis given a conventional basic treatment including Kapoten 1–2 mg/kg in during 7–10 days, with the arterial pressure taken into consideration. The rheologic properties of blood were estimated by the viscosity value in different rate of the shifts and by the evaluation of erythrocyte physical parameters (electrophoretic motility and «dzetta» potential). The increased viscosity of blood, deceleration of the shift rate, especially in lower hydrostatic pressures, a decreased «dzetta» potential, and electrophoretic motility of erythrocytes were established in both forms of disease. Unlike the conventional therapy, an inclusion of Kapoten into treatment of GN children with hypertension symptoms leads to the restoration of rheological and physico-chemical properties of blood. These positive changes have favorable effects on the clinical course of the disease. It allows Kapoten to be included into the complex of therapeutic measures for treatment of GN.

Key words: glomerulonephritis, inhibitors of angiotensin-converting enzymes, Kapoten, blood viscosity, shift velocity.

ВВЕДЕНИЕ

Гломерулонефрит (ГН) у детей по распространенности и тяжести исходов представляет собой серьезную медицинскую проблему. По данным ряда авторов [6, 7, 17], дети с различными формами ГН составляют более 20% всех нефрологических больных. Неблагоприятное течение ГН приводит уже в детском возрасте к почечной недостаточности, ранней инвалидизации больных и сокращению длительности жизни, что придает проблеме социальную значимость. Первичной локализацией патологического процесса при ГН является микроциркуляторное русло почек [2, 3, 5, 9].

В последние годы выявлена [5, 14, 16, 18, 20] эффективность включения в комплекс ле-

чебных мероприятий нефрогенной артериальной гипертензии ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в частности, капотена. Однако в литературе отсутствуют сведения о влиянии капотена на реологические свойства крови детей с гломерулонефритами.

Цель работы — оценить эффективность применения капотена в восстановлении вязкоэластических свойств крови у детей с гематурической и смешанной формами хронического гломерулонефрита.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ результатов обследования 49 детей, лечившихся в клинике детских болезней II ТашГосМИ с 1996 по 1999 гг. с хроническим гломерулонефритом (ХГН). Контрольную группу составили 16 практически здоровых детей.

У всех обследованных диагноз ставился на основании тщательного изучения анамнеза, данных клинико-лабораторных, биохимических, рентгенологических и ультразвуковых исследований почек (МС).

Из 49 детей с ХГН гематурическая форма диагностирована у 26 и смешанная — у 23 больных. В зависимости от вида лечения дети были разделена на 2 группы: 1-я группа, получавшие базисную четырехкомпонентную терапию; 2-й группе на фоне базисной терапии назначался капотен по 1—2 мг/кг ежедневно в течение 7—10 дней. Назначение капотена проводили с учетом артериального давления.

Лабораторные обследования включали проведение каждому больному клинических и биохимических анализов крови. Для диагностики поражения почек в динамике проводили общий анализ мочи по Нечипоренко, определяли суточную экскрецию белка. Характер лейкоцитурии уточняли путем дифференциального подсчета лейкоцитов мочевого осадка. О функциональном состоянии почек судили по уровню азотистых шлаков в крови, а именно по содержанию креатинина и мочевины. Фильтрационная способность почек определялась по суточному клиренсу эндогенного креатинина. Данные о нарушении канальцевых функций получали при исследовании концентрационной способности почек в пробе Зимницкого и канальцевой реабсорбции воды в пробе Реберга. Наряду с этим при необходимости проводили экскреторную урографию классическим способом, используя в качестве контраста раствор верографина и ультразвуковое сканирование почек.

Реологические свойства крови изучали путем определения вязкости крови, скорости ее сдвига, электрического пробоя мембраны эритроцитов и электрофоретической подвижности эритроцитов (ЭФП). Вязкость крови и скорости ее сдвига определяли при прикладывании соответствующего гидростатического давления (3, 8, 12, 16 мм вод. ст.) по модифицированной методике В.М.Удовиченко [19]. Электрический пробой мембран эритроцитов определяли помещением эритроцитов в среду с пониженной концентрацией Cl^- и выражали в мV; электрофоретическую подвижность эритроцитов определяли используя микрометр Столярова и выражали в $с^{-1} \times см^{-1}$, а «дзетта-потенциал» в МВ [21].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенные исследования показали значительные изменения реологических свойств крови по сравнению с показателями здоровых лиц. Величины вязкости крови при прикладываемых давлениях 4, 8, 12 и 16 мм вод. ст. возрастали соответственно статистически значимо на 181,8; 164,5; 142,7; и 104,1% при гематурической, на 192,4; 167,8; 158,2; и 99,0%, смешанной формах заболевания по отношению к значениям практически здоровых детей. При этом скорость сдвига крови снижалась также статистически значимо при возрастающих величинах прикладываемого давления в 2,06; 4,51; 2,43 и 1,37 раза гематурической и в 3,25; 3,50; 1,96 и 1,51 раза смешанной формах ХГН.

Текучесть крови в определенной степени зависит от заряда мембран эритроцитов, предотвращающего их аггрегацию [11, 12, 23]. При многих патологических состояниях отмечается снижении «дзетта-потенциала» и электрофоретический потенциал клеток, и, по мнению ряда исследователей [21, 23], является определяющим фактором аггрегируемости эритроцитов. В связи с этим, для расшифровки некоторых сторон механизма нарушений реологических свойств крови, нами были изучены физико-химические свойства мембран эритроцитов у детей с острой и хронической формами ГН. Установлено снижение электрофоретического потенциала и «дзетта-потенциала» мембран эритроцитов у детей при смешанной и нефритической формах ГН. Одновременно нами выявлено снижение величины электрического пробоя мембран эритроцитов, однако она изменяется в меньшей степени.

Традиционная терапия (ТТ) гематурической формы ХГН статистически значимо уменьшала вязкость крови больных при давлениях 4, 8, 12 и 16 мм вод. ст. на 33,3; 33,75; 28,0 и 25,0% по отношению к исходному уровню. Однако, несмотря на это изучаемые показатели оставались выше значений нормы на 90,9; 75,2; 74,7 и 53,1%, соответственно прикладываемым давлениям. Включение капотена в этот комплекс ле-

чебных мероприятий еще более снижало вязкость крови больных: по отношению к значениям группы больных, получавших базисное лечение, на 27,8; 18,9; 13,3 и 4,0%, соответственно прикладываемым давлениям. Однако эти значения все еще превышали нормативные показатели на 37,9; 42,8; 51,4 и 48,0%. Наблюдаемое под влиянием различных видов терапии снижение вязкости крови больных гематурической формы ХГН приводило к ускорению скорости сдвига крови. Так, при величинах прикладываемого давления 4, 8 и 12 мм вод. ст. скорость сдвига крови возросла под влиянием базисной терапии на 120,7; 225,3 и 143,3%, существенно не изменяясь при давлении 16 мм вод. ст. Вместе с тем включение в комплекс лечебных мероприятий гематурической формы ХГН капотена, не влияя на показатели скорости сдвига при низких значениях прикладываемого давления, несколько замедлили ее при высоких давлениях (на 30,3; 32,8 и 48,1% по сравнению с исходным уровнем).

Исследование вязкоэластических свойств крови детей смешанной формой ХГН показало, что под влиянием базисной терапии при прикладываемых давлениях 4, 8, 12 и 16 мм вод. ст. они снизились по сравнению с исходным уровнем на 23,3; 30,8; 26,3 и 14,1%, соответственно. Однако, эти показатели все еще превышали значения нормы на 124,2; 86,8; 90,3 и 70,9%. Включение капотена в комплекс лечебных мероприятий смешанной формы ХГН еще больше уменьшало вязкость крови по сравнению с показателями группы детей, получавших базисное лечение. Несмотря на такое снижение вязкость крови все еще статистически значимо была выше нормативных значений на 47,0; 27,3; 41,7 и 30,1%, соответственно. Снижение вязкости под влиянием проводимой терапии приводило к ускорению скорости сдвига, особенно при низких величинах прикладываемого давления. При значениях прикладываемого давления 4, 8 и 12 мм вод. ст. скорость сдвига под влиянием базисной терапии возросла на 57,8; 89,1 и 52,1% по сравнению с исходным уровнем, а при включение в нее капотена на 169,2; 150,7 и 23,5%, соответственно. Полученные результаты указывают на существенное ускорение кровотока в обменных и отводящих микрососудах под влиянием капотена.

Традиционно-базисная терапия гематурической формы ХГН не оказывала определенного влияния на физические параметры мембран эритроцитов. Величины электрофоретической подвижности эритроцитов и «дзетта-потенциала» мембран эритроцитов все еще статистически значимо отличались от значений практически здоровых детей на 39,7 и 39,6%. Назначение капотена повышало электрофоретическую подвижность эритроцитов на 24,6% и «дзетта-потенциал» на 20,0% по сравнению с исходным уровнем. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги эти значения статистически значимо были ниже показателей нормы на 23,4 и 23,8%.

Традиционная терапия смешанной формы ХГН увеличивала физические характеристики мембран эритроцитов. Но, несмотря на это, величины электрофоретической подвижности эритроцитов и «дзетта-потенциала» все еще были ниже нормы на 39,0 и 40,4%. Включение в этот комплекс лечебных мероприятий капотена повышало заряд мембран эритроцитов: электрофоретическая подвижность и «дзетта-потенциал» эритроцитов возрастали на 22,2 и 23,3%. Однако, несмотря на такие положительные сдвиги, эти показатели статистически значимо оставались ниже значений нормы на 32,4 и 32,8% при включении капотена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследованиями ряда авторов [7, 10, 13] у больных хроническим гломерулонефритом показано снижение продукции простациклина и значительное повышение уровня тромбоксана. Показано, что оба простаноида синтезируются в коре почек, подвергающейся наибольшим поражениям при гломерулонефрите [15]. Если к этому добавить повышение активности ренина плазмы и содержания альдостерона, наблюдающейся у больных с ГН, то становится очевидной ситуация, при которой создаются дополнительные и очень существенные условия для задержки натрия и воды в организме, для развития артериальной гипертонии у данных больных.

Необходимо далее отметить, что резкий сдвиг соотношения простациклин/тромбоксан в сторону последнего при хроническом гломерулонефрите способствует активации тромбоцитов, их агрегации, прилипанию к стенке поврежденных сосудов с образованием многочисленных тромбов. Последние, наряду с выделением агрегирующими тромбоцитами серотонина и ряда других вазоактивных соединений, ведут, как известно, к дальнейшему нарушению функций клубочков, коркового и модулярного кровообращения со всеми вытекающими последствиями. Значение этих сдвигов многократно увеличивается, если учесть, что наряду с клубочковыми и мезангиальными клетками, тромбоциты являются главным источником тромбоксана и что их количество резко возрастает в очагах воспалительной инфильтрации при гломерулонефрите.

Следует отметить, что гемодинамика в системе микроциркуляции существенным образом

влияет на доставку к тканям кислорода и питательных веществ, обеспечивающих их нормальное функционирование. Изменения диаметра приводящего, обменного и отводящего отделов микроциркуляторного русла больных ГН, замедление скорости кровотока, наличие бессосудистых зон и сладж-феномена в микрососудах снижают транскапиллярный обмен, т.е. развивается «капилляротоксическая недостаточность» [3, 12, 23]. При этом нарушается пластическое и энергетическое обеспечение тканевых структур, развивается гипоксия тканей и активация мембранодеструктивных процессов в них.

Как уже отмечалось, текучесть крови в определенной степени зависит от заряда мембран эритроцитов, предотвращающих их аггрегацию [11, 12, 21]. При многих патологических состояниях отмечается снижении «дзетта-потенциала» и электрофоретический потенциал клеток, и по мнению ряда исследователей, является определяющим фактором аггрегируемости эритроцитов. Выявленные нами изменения физических параметров мембран эритроцитов, на наш взгляд, связаны многими факторами. Так, согласно литературным данным [1, 8, 10, 22], в механизме снижения заряда эритроцитарных мембран важная роль принадлежит увеличению концентрации холестерина, фибриногена и глобулинов. Действительно, выявленная нами у больных гиперхолестеринемия и возрастание уровня грубодисперсных белков совпадает с низкими значениями электрофоретического потенциала и «дзетта-потенциала». Значительное накопление этих соединений в плазме крови детей ГН приводит к обволакиванию ими эритроцитов, уменьшая заряд силы их электростатического отталкивания и способствуя образованию тем самым межэритроцитарных сшивок. С другой стороны, увеличение содержания холестерина и уменьшение уровня фосфолипидов в эритроцитарных биомембранах также способствует изменению их заряда. Наряду с этим отложение гиалиновых структур в эндотелие сосудов при ГН, способствуя изменению их поверхностного заряда одновременно со снижением электрического заряда мембран эритроцитов, приводит к оседанию их на дне сосудов и обусловливает еще большее замедление кровотока.

Положительное действие традиционной терапии на реологические свойства крови в определенной степени связаны применением антиагрегантов, существенно уменьшающих гемостаз. В то же время сохранение нарушений реологических свойств крови диктует необходимость поиска новых средств коррекции. Более эффективным в этом плане оказался капотен.

На наш взгляд, полученные положительные результаты были связаны специфическими свойствами данного препарата. Согласно данным литературы [14, 16, 18, 20], антигипертензивный эффект капотена связан с влиянием на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, т. е. прерыванием одного из ключевых звеньев в каскаде биохимических реакций, составляющих суть функционирования данной системы.

Полученные положительные сдвиги приводили к более быстрому купированию процесса, более выраженно нормализовалось АД, исчезали отеки, протеинурия, что видимо, связано с улучшением почечного кровотока и клубочковой фильтрации под влиянием ИАПФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, гематурическая и смешанная формы хронического ГН у детей характеризуются гипервязкостью крови, замедлением скорости ее сдвига, снижением электрофоретической подвижности эритроцитов, их заряда. Под влиянием базисной терапии, исходно нарушенные реологические свойства крови физические параметры мембран эритроцитов имели тенденцию к восстановлению. Включение в нее капотена существенно повышала заряд мембран эритроцитов. Это на наш взгляд, приводило к улучшению реологических свойств крови, уменьшению образования агрегатов эритроцитов в сосудах и ускорению кровотока.

Включение капотена в традиционную терапию ГН у детей с явлениями гипертензии приводит к восстановлению реологические и физико-химические свойства крови. Такие положительные сдвиги благоприятно влияют на клиническое течение заболевания. Это позволяет нам рекомендовать его включение в комплекс лечебных мероприятий ГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Азизова О.А., Ройтман Е.В., Дементьева Н.И. и др. Влияние свободно-радикальных процессов на гемокоагуляцию и фибринолиз // Гематол. и трансфузиол.—1997.—№ 6.—С. 3–6.

2. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 4.—С. 23–27.

3. Волощенко А.А., Талалаев С.В. Новый подход к выяснению гистофизиологических процессов в почечных клубочках. Сообщение 1. Функциональная роль капиллярной сети // Нефрология.—1999.—Т. 3, № 2.—С. 30–33.

4. Григлевки Р.Е. Участие свободных радикалов в преобразованиях эндотелиального простациклина и окиси азота // Новости фармации и медицины.—1997.—№ 1–2.—С. 2–8.

5. Дядык А.И., Багрий А.Э., Лебедь И.А., Яровая Н.Ф. Влияние ИАПФ на гипертрофию левого желудочка сердца у больных ХГН с выраженной почечной недостаточностью // Тер. арх.—1997, № 6.—С. 24–27.

6. Игнатова М.С. Распространенность заболеваний органов мочевой системы у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии.—2000.—№ 1.—С. 24–29.

7. Игнатова М.С., Вельтишев Ю.Е. Детская нефрология. — Л.: Медицина, 1989.

8. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения.—СПб.: Питер, 1999.—С. 291–360.

9. Коэн А., Наст С. Иммуноопосредованные гломерулопатии. Воспалительные, метаболические и другие заболевания почек, токсическое поражение почек // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.—С. 117–142.

10. Лоскутова В.Л., Чупрова А.В. Связь нарушений фосфолипидной активации свертывания крови с глиперлипидемией при первичном нефротическом синдроме у детей // Педиатрия.—2000.—№ 2.—С. 105–108.

11. Мчедлишвиди Г.И. Структура кровотока — ведущий фактор реологических свойств крови в микрососудах, устройство оценок диаметров микрососудов // Материалы III Всесоюз. симпозиума: «Телевизионная микроскопия и исследовании сердечно-сосудистой системы».—Л., 1990.—С. 57–66.

12. Мчедлишвиди Г.И. Микроциркуляция крови.—Л.: Наука, 1989.—280 с.

13. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Марков Х.М. и др. Тромбоцитарный оксид азота у детей с заболеваниями почек // Педиатрия.—2000.—№ 1.—С. 7–9.

14. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. ИАПФ лечение поражения почек различной этиологии // Русск. мед. журн.—1998.—№ 24.—С. 1533–1540.

15. Смит Д., Дефронцо Р.А. Инсулин, глюкалонитиреоидные гормоны // Почечная эндокринология / Под ред. М.Дж.Данн.: Пер. с англ.—М.: Мир, 1987.—С. 481–559.

16. Сайдлиев А.А. Влияние капотена и празозина на центральную и внутрисердечную гемодинамику у больных нефрогенной гипертонией: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Ташкент, 1997.—27 с.

17. Теблоева Л.Т. Актуальные вопросы детской нефрологии // Педиатрия.—1997.—№ 6.—С. 4–8.

18. Туренина Е.В. Дифференциальное лечение ИАПФ больных с артериальной гипертензией в зависимости от состояния почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Волгоград, 1996.—С. 24.

19. Удовиченко В.И. Усовершенствованный вискозиметр Коупли для определения вязкости в малых пробах крови в термостабильных условиях // Пат. физиол.—1978.—№ 1.—С. 73–76.

20. Фадеева И.И., Максимов А.И. Допплерография сосудов почек в изучении влияния ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) на почечный кровоток при гломерулонефритах у детей // Совр. пробл. педиатрии // Мат. VIII съезда педиатрии России.—М., 1998.—С. 208.

21. Харамоненко С.С., Ракитянская А.А. Электрофорез клеток крови в норме и патологии.—Минск: Беларусь, 1974.—135 с.

22. 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.

23. Bauer C., Wuillemin W. Blood, plasma proteins, coagulation, fibrinolysis and thrombocyte function / Greger R., Windhorst U.: Comprehensive human physiology: from cellular mechanisms to integration.—Berlin, 1996.—P. 1651–1679.

24. Chien S. Role of blood cells in microcirculatory regulation // Microvasc. Res.—1985.—Vol. 29, № 2.—P. 128–150.

Поступила в редакцию 02.08.2001 г.