

© Л.Н.Иванова, 2001
УДК 612.015:612.465

Л.Н.Иванова

АКВАПОРИНЫ ПОЧЕК: СТРУКТУРА, ФУНКЦИЯ, РЕГУЛЯЦИЯ

L.I.Ivanova

AQUAPORINES OF THE KIDNEYS: STRUCTURE, FUNCTION, REGULATION

г. Новосибирск, Россия

Введение. Молекулярные механизмы транс-мембранного движения воды долгое время оставались неясными, хотя уже с 1950-х годов на основе биофизического анализа осмотического тока воды через эпителий кожи лягушки и мембрану эритроцитов было сформировано представление о существовании водных пор, пронизывающих липидный бислой [Koefeed, Johnson, Ussing, 1953; Macey, 1970]. Было обнаружено, что в эпителии различных частей нефрона также находятся пути облегченного движения воды: в проксимальных канальцах, характеризующихся высокой проницаемостью, и в собирательных трубках, где водная проницаемость регулируется вазопрессином [Burg, 1972]. Ультраструктурные исследования эпителия собирательных трубок позволили выявить, что увеличение проницаемости, вызванное вазопрессином, сопровождается появлением в апикальной мембране кластеров частиц в результате слияния с мембраной везикул, содержащих агрегаты этих частиц [Ganote et al., 1968; Grantham et al., 1969; Harmanchi et al., 1980]. Предполагалось, что внутримембранные частицы представляют собой селективные водные каналы, обеспечивающие высокую проницаемость эпителия.

Прогресс в изучении молекулярной природы водных каналов был достигнут за последнее десятилетие после открытия в 1988 г. в лаборатории Питера Агри [Denker et al., 1988] внутримембранного белка CHIP-28 (channel-forming integral protein, 28 kDa). В 1991 г. была изолирована кДНК CHIP-28 [Preston, Argre, 1991], и вскоре использование комплекса современных биофизических и молекулярно-биологических методов позволило изучить его структуру, оценить специфическую локализацию и исследовать функциональные свойства [Preston et al., 1992; Fushimi et al., 1993]. CHIP-28 был функционально идентифицирован как белок водных каналов, аквапорин (AQP1). К настоящему времени клонировано семейство аквапоринов (более 10 белков и их разновидности), формирующих водные каналы в

клеточных мембранах у млекопитающих, амфибий, различных беспозвоночных животных, растений и бактерий [Chrispils, Arge, 1994; Knepper, 1994; Verkman et al., 1996]. Нумерация аквапоринов, начиная с CHIP-28—AQP1, связана с последовательностью их идентификации.

Структура аквапоринов. Аквапорины — небольшие гидрофобные трансмембранные белки массой от 26 до 34 kDa [Knepper, 1994; Verkman, Mitra, 2000]. Полипептидная цепь каждого мономера 6 раз пронизывает мембрану. N- и C-терминалы и две петли локализованы в цитоплазме клетки, 3 петли расположены внеклеточно. Биохимические и структурные исследования показали, что в мембране аквапорины формируют гомотетрамеры, при этом каждый мономер образует собственную функциональную водную пору. Предполагается, что тетрамерная структура необходима для стабилизации индивидуальных мономеров. Предсказанный диаметр одиночной поры соответствует диаметру молекулы воды, $\sim 3,8 \text{ \AA}$, что обуславливает высокую селективность водных каналов [Zhang et al., 1993]. Сиквенс аквапоринов млекопитающих различного типа показал, что их аминокислотная идентичность лежит в пределах 19–52% [Preston et al., 1994; Shi et al., 1995; Bai et al., 1996]. Соответственно структуре генов, гомологии аминокислотной последовательности и функции в настоящее время выделяют строго специфичные «аквапорины» (AQP1, 2, 4, 5, 6 и 8), проницаемые только для воды, и «акваглицеропорины» (AQP3, 7 и 9), помимо воды, пропускающие глицерин, мочевины и даже более крупные молекулы [Knepper, 1994; Verkman et al., 1996]. Отличительной особенностью акваглицеропоринов является наличие в их молекуле дополнительных 15–20 аминокислот в экстраклеточных петлях С и Е. Специфичность тканевой локализации белков-аквапоринов соответствует их индивидуальной роли в транспорте жидкости через различные типы эпителиальных клеток [Verkman, Mitra, 2000].

Почечные аквапорины. Локализация. В почке млекопитающих и человека экспрессируются по крайней мере 4 типа аквапоринов (AQP1, 2, 3 и 4), где они опосредуют быстрый транспорт воды через высоко проницаемый эпителий и играют ключевую роль в процессе осмотического концентрирования и разведения мочи [Knerper et al., 1996]. AQP1 экспрессируется не только в почке, но в большинстве исследованных органов и тканей. Для проксимальных канальцев и нисходящего колена петли Генле характерен чрезвычайно высокий уровень AQP1. Количественное определение AQP1 в изолированных сегментах почечных канальцев выявило необычайно высокий уровень экспрессии этого белка (более 20 млн копий на клетку в проксимальном канальце и даже более — в нисходящем сегменте петли Генле). Такой экстраординарный уровень хорошо коррелирует с очень высоким коэффициентом водной проницаемости, характерным для этих сегментов нефрона. AQP1 практически не выявлен в тонком и толстом восходящих сегментах петли Генле, слабо проницаемых для воды, в дистальных извитых канальцах и собирательных трубках. Субклеточная иммулокализация AQP1 — апикальная и базолатеральная мембраны [Nielsen et al., 1993; Maeda et al., 1995], что объясняет быстрый водный транспорт через оба барьера, образуемых плазматическими мембранами.

Особую роль в процессе осмотического концентрирования играет система собирательных трубок, водная проницаемость которых регулируется вазопрессинном (VP). В собирательных трубках выявлены 3 типа аквапоринов: AQP2, AQP3 и AQP4. Норзерн-блот анализ экспрессии мРНК AQP2 в различных органах показал, что этот тип AQP синтезируется только в почке [Fushimi et al., 1993]. AQP2 локализован в апикальной мембране и в субмембранных везикулах главных клеток на всем протяжении собирательных трубок [Nielsen et al., 1993; Yamamoto et al., 1995; Kishore et al., 1996]. Такая локализация полностью согласуется с шаттл-гипотезой, соответственно которой агрегаты частиц перемещаются из внутриклеточных везикул в апикальную мембрану путем VP-стимулированного экзоцитоза [Wade et al., 1981]. Челночный процесс перемещения AQP2 продемонстрирован в изолированных канальцах до и после обработки вазопрессинном [Nielsen et al., 1995; Knerper et al., 1996]. Уровень экспрессии AQP2 достигает 12 млн копий на клетку, что коррелирует с высокой проницаемостью эпителия собирательных трубок в присутствии VP [Knerper et al., 1996].

AQP3 экспрессируется не только в почке, но и в других тканях (желудочно-кишечном трак-

те, селезенке) [Ishibashi et al., 1994]. В почке AQP3 выявляется так же, как и AQP2, в главных клетках кортикального и медуллярного сегментов собирательных трубок, с преимущественной локализацией в основании внутренней медуллы. В отличие от AQP2 он локализован в базолатеральных мембранах и практически отсутствует в цитоплазматических везикулах [Echevarria et al., 1994; Ecelbarger et al., 1995; Yamamoto et al., 1995]. AQP3 относится к группе акваглицеропоринов и, помимо воды, проницаем для мочевины [Echevarria et al., 1995; Verkman, Mitra, 2000]. Характерной особенностью AQP3 является его высокая чувствительность к препаратам ртути, при этом блокада проницаемости полностью снимается дитиотриетолом [Echevarria et al., 1994].

В базолатеральных мембранах главных клеток собирательных трубок локализован и AQP4, экспрессирующийся также в мозге, легких и скелетных мышцах [Jung et al., 1994]. В почке область его распространения ограничивается $\frac{2}{3}$ внутренней медуллярной части собирательных трубок. Во внутриклеточных везикулах, как и AQP3, AQP4 выявляется слабо. Хотя AQP3 и AQP4 локализованы в базолатеральной мембране, AQP4 распределен примерно одинаково в латеральном и базальном домене, тогда как AQP3 преобладает в латеральных лабиринтах [Terris et al., 1995]. AQP4 уникален среди других водных каналов, поскольку транспорт воды через него не ингибируется соединениями ртути [Ma et al., 1996]. Водная проницаемость базолатеральных мембран в 4 раза выше, чем апикальной [Flamion, Spring, 1990], что может быть объяснено конституционным присутствием AQP3 и AQP4. В условиях антидиуреза, когда массивные потоки воды идут через клетку, высокая проницаемость аквапоринов базолатеральной мембраны собирательных трубок является необходимым условием предотвращения внутриклеточных компартментов от разведения [Strange, Spring, 1987].

Регуляция системы аквапоринов почки. Соответственно современным представлениям, факторы, способные влиять на концентрирующую функцию почек, проявляют свое действие путем модуляции состояния аквапоринов в собирательных трубках. Вазопрессин (VP) — единственный из известных гормонов, способный быстро повышать водную проницаемость эпителия. Его эффект в изолированных канальцах и *in vivo* начинает проявляться в течение 40 с и достигает максимума к 40–50 мин [Wall et al., 1992]. При длительном водном дефиците у животных и человека уровень VP в крови резко повышен и, соответственно, длительное время сохраняется высокая проницаемость эпителия собирательных трубок.

В регуляции трансэпителиального водного транспорта выделяют 2 независимых механизма, реализующих эффект VP различной длительности на аквапорины:

— быстрая регуляция водной проницаемости (30–40 мин), которая является следствием перемещения AQP2 из внутриклеточных везикул и их встраивания в апикальную мембрану и

— долгосрочная регуляция проницаемости собирательных трубок при ограничении приема воды в результате увеличения биосинтеза AQP2.

Быстрая регуляция проницаемости собирательных трубок, экспрессирующих AQP2, достаточно полно охарактеризована. С использованием количественной иммуно-электронной микроскопии и других методов показано непосредственное влияние VP на перемещение AQP2 из внутриклеточных везикул в плазматическую мембрану. Этот эффект реализуется через V_2 рецепторы и цАМФ-зависимое фосфорилирование аквапорина протеинкиназой A по серину-256 [Knepper et al., 1996; Nishimoto et al., 1999]. Удаление из инкубационной среды гормона или понижение его уровня в крови при водной нагрузке приводит к обратному перемещению AQP2 в везикулы. Встраивание AQP2 в мембрану и его возвращение в субмембранные везикулы являются независимыми процессами и определяются взаимодействием VP с PGE_2 . PGE_2 не влияет на фосфорилирование AQP2 и его встраивание в мембрану, индуцированное VP, но стимулирует эндоцитоз AQP2 и его возвращение в цитоплазматический пул [Fushimi et al., 1997; Zelenina et al., 2000]. 2-дневное введение крысам индометацина приводит к поразительному сдвигу AQP2 из фракции внутриклеточных везикул во фракцию плазматических мембран внутренней медуллы [Ecelbarger et al., 1997]. Пока остается неясным, какие именно мембранные протеины везикул, содержащих AQP2, участвуют в «фиксации», их перемещение и слияние с мембраной и какова роль цАМФ-зависимого фосфорилирования везикулярных белков в этом процессе.

Длительная регуляция AQP2 осуществляется на геномном уровне. У крыс, дегидратированных 24–48-часовой водной депривацией, в собирательных трубках значительно увеличивается уровень мРНК аквапорина 2 и количество белка как в мембране, так и в везикулах [DiGiovanni et al., 1994; Terris et al., 1996; Kishoge et al., 1996]. Сигналом, стимулирующим транскрипцию гена AQP2 в условиях дегидратации, является, очевидно, VP, поскольку повышение содержания мРНК AQP2 наблюдалось при длительном (5 сут) введении гормона крысам Браттлборо, лишенным эндогенного VP, и этот эффект полностью блокировался при од-

новременном введении VP и антагониста рецепторов V_2 [Fujita et al., 1995; Hayashi et al., 1996; Terris et al., 1996]. Долговременный эффект VP на транскрипционном уровне осуществляется так же, как и быстрый эффект благодаря включению аденилатциклазного механизма с V_2 -рецепторов. Образующийся цАМФ в 2–3 раза повышает активность промотора гена AQP2, который содержит как цАМФ-респонсивный элемент (CRE), так и другие cis-элементы (AP сайт и SP1 сайт). Взаимодействие этих элементов приводит к активации промотора гена AQP2 и накоплению белка AQP2 [Hozawa et al., 1996; Matsumura et al., 1997; Yasui et al., 1997]. Водная нагрузка сопровождается быстрым снижением содержания мРНК (на 50% за 20 мин) вследствие деградации [Sasaki et al., 1998]. Таким образом, один и тот же посредник — цАМФ-используется вазопрессинном при осуществлении как краткосрочного, так и долгосрочного эффектов. Другие факторы, модулирующие диурез (гипокалиемия, гиперкальциемия, обструкция уретры и различные лекарственные препараты), очевидно, также реализуют свое действие на проницаемость собирательных трубок через систему аквапоринов, но прямые доказательства получены лишь для лития, который вызывает диурез путем резкого снижения AQP2 в апикальной мембране [Marples et al., 1995].

Регуляция AQP3 менее изучена. Быстрого перемещения AQP3 из везикул в базолатеральную мембрану не установлено. Следы AQP3 в везикулярных структурах скорее всего отражают перемещение белка из аппарата Гольджи в мембрану в процессе биосинтеза [Yamamoto et al., 1994]. В то же время долгосрочная регуляция AQP3 со значительным увеличением количества белка в почечной медулле при водной депривации или при длительном введении VP четко продемонстрирована [Nielsen et al., 1993; Echevarria et al., 1994; Ecelbarger et al., 1995]. Активность промотора гена AQP3 возрастает под влиянием форболовых эфиров, но не цАМФ, однако, индукция экспрессии мРНК AQP3 не столь выражена, как AQP2 [Umenishi et al., 1996]. У крыс Браттлборо инфузия VP вызывала индукцию экспрессии AQP3 так же, как и AQP2. Вероятно, VP активирует не только V_2 , но и V_1 -рецепторы, сопряженные с системой Ca^{2+} — протеинкиназа C. Активация этой системы стимулирует транскрипцию AQP3, вероятно, через AP2-элемент в промоторе гена [Inase et al., 1995]. Таким образом, вазопрессин дает долгосрочный эффект в одних и тех же клетках собирательных трубок через две различные сигнальные системы, стимулируя транскрипцию генов AQP2 и AQP3 и на длительное время повышая

проницаемость для воды апикальной и базолатеральной мембран.

Экспрессия AQP1, локализованного в проксимальных канальцах и нисходящих сегментах петель Генле, и AQP4, колокализованного с AQP3, не изменяется ни при остром, ни при длительном повышении уровня VP в крови.

Аквапорины в развивающейся почке. Известно, что в раннем возрасте почка млекопитающих не чувствительна к VP, и полная компетентность по отношению к этому гормону устанавливается к концу периода молочного вскармливания [Siga, Horster, 1991]. Очевидно, к этому времени должны быть сформированы все звенья внутриклеточных реакций, обеспечивающих физиологическую реакцию на гормон. Установлено, что у крыс в процессе развития возрастает экспрессия гена рецептора вазопрессина типа V_2 , увеличивается число рецепторов, изменяются их свойства [Соленов, Иванова, 1992, 1997; Hirasawa et al., 1994]. Сложный онтогенетический паттерн характерен для экспрессии гена α -субъединицы сопрягающего G_s -белка, рецепторных и каталитических свойств цАМФ-зависимой протеинкиназы [Иванова и др., 1990; Соленов и др., 1991; Зеленина и др., 1994]. Найдены изменения и в конечном звене цепи реакций, индуцируемых VP. Выявлено прогрессирующее нарастание экспрессии гена AQP2, формирующего водные поры в апикальной мембране клеток эпителия собирательных трубок. Количество белка AQP2 также возрастает, но корреляция с активностью гена AQP2 устанавливается лишь к концу периода молочного вскармливания [Solovov et al., 1999]. Процесс транслокации AQP2 из внутриклеточных везикул в мембрану в условиях дегидратации или действия dDaVP проявляется как у взрослых, так и новорожденных крыс, однако, у последних при этом не наблюдается увеличения осмоляльности мочи [Bonilla-Felix, Jiang, 1997], что дает основание прийти к заключению, что хотя экспрессия AQP2 играет значительную роль в развитии концентрирующей функции почек, но это не является главным лимитирующим фактором и необходимо формирование единой консолидированной системы, способной реализовать трансдукцию и реализацию сигнала VP.

Аквапорины и патология водного обмена. Для оценки вклада аквапоринов в патогенез различных нарушений водного обмена в настоящее время используются экспериментальные модели, у которых методом направленного трансгена «выбит» ген аквапорина определенного типа (нокаутные мыши) [Ma et al., 1999; Verkman, 1999]. У таких животных найдены множественные фенотипические отклонения, соответствен-

но, основной функции аквапоринов: дефект концентрирующей функции при нокауте гена AQP3, дефект продукции слюны у AQP5-нокаутов, нарушение водного баланса в мозге при нокауте гена AQP4, крайне низкая водная проницаемость в легочной ткани при нокауте AQP1 и AQP5. Экспрессия аквапорина в ткани в норме еще недостаточна для суждения о его физиологической или патогенетической роли. Например, хотя AQP4 экспрессируется, помимо мозга, почки и легкие, также в париетальных клетках желудка и плазмолемме скелетных мышц, нокаут гена AQP4 не сопровождается дисфункцией этих последних органов [Verkman, 1999].

В отличие от аквапоринов других типов, даже незначительные мутационные нарушения структуры AQP2 у человека и животных фенотипически четко проявляются в виде выраженного нефрогенного несахарного диабета. В 1994 г. впервые была описана редкая форма не сцепленного с X-хромосомой нефрогенного диабета, причиной которого явилась мутация в структуре AQP2 [Deen et al., 1994]. К настоящему времени у больных с нефрогенным диабетом выявлены более 25 мутаций различного типа, в результате которых либо полностью выключается ген AQP2, либо происходит задержка биосинтеза белка на уровне плазматического ретикула или аппарата Гольджи [Tamarappoo et al., 1994; Deen et al., 1995; Kamstead et al., 1999]. Приведенные в литературе случаи наследственного нефрогенного диабета были отнесены к аутосомно-рецессивному типу, а обнаруженные при этом мутации в молекуле AQP2 локализованы в разных сайтах и могли быть как одиночными, проявляющимися в гомозиготе, так и компаундами у гетерозигот [Van Lieburg et al., 1994; Bichet et al., 1995; Mulders et al., 1997]. Мутация в гене другого почечного аквапорина (AQP1) может не проявляться столь драматически, как при нарушении AQP2. Описаны 3 исключительно редких случая, когда у фенотипически совершенно здоровых субъектов была выявлена мутация в структуре AQP1, единственным проявлением которой оказалось снижение водной проницаемости эритроцитов [Preston et al., 1994].

Экспрессию AQP2 исследовали во многих экспериментальных моделях. Найдены повышение уровня мРНК AQP2 и содержание белка в почке крыс при циррозе печени, что обуславливало выраженный антидиурез. Введение препаратов лития, гипокалиемия, обструкция мочеточников и низкобелковая диета вызывали развитие полиурии. Оказалось, что в основе этого симптома лежит значительное снижение экспрессии AQP2 [Marples et al., 1995, 1996; Stands et al., 1996].

Экспрессия аквапоринов начинает использоваться в диагностических целях. Иммуногистохимическое выявление AQP2 оказалось необходимым для установления процента клеток, происходящих из собирательных трубок при аутосомно-доминантном поликистозе почек [Hayashi et al., 1997]. Иммуногистохимическое окрашивание AQP1 и AQP2 позволило определить, из какого сегмента нефрона происходит карцинома почек [Kageyama et al., 1996]. Изучается диагностическая ценность недавно обнаруженной экскреции AQP2 с мочой [Rai et al., 1997; Saito et al., 1997].

Значительное внимание уделяется поиску блокаторов аквапоринов для создания фармакологических препаратов, которые найдут применение в клинике для коррекции отека мозга, отека легких, в качестве средств для снижения внутричерепного и внутриглазного давления и т. д. [Verkman, Mitra, 2000]. С этой целью используется комплекс современных молекулярно-биологических методов, применяемых для изучения структуры и функции аквапоринов. Пока известно лишь одно соединение, ингибирующее транспорт воды через большинство аквапоринов. Это — сульфгидрильные производные ртути, но они слишком токсичны для использования *in vivo*.

Заключение. Несмотря на стремительный прогресс в изучении структуры и функции аквапоринов, остаются нерешенными многие вопросы. Мало известно о внутримолекулярных взаимодействиях и механизме проникновения воды через мономер. Неясно, какие особенности структуры определяют проницаемость молекулы акваглицеропорина для мочевины, глицерина и некоторых низкомолекулярных веществ. Необходимы исследования по идентификации взаимодействия как между аквапоринами и другими компонентами мембраны, так и между аквапоринами и цитоплазматическими белками. Хотя фенотипические проявления у нокаутных мышей дали возможность выявить функциональную роль аквапоринов в различных органах, но остаются практически не выясненными механизмы регуляции их биосинтеза, перераспределения и деградации. В то же время, изменение локализации, структуры, свойств и регуляции аквапоринов могут быть ведущими факторами в развитии многих патологических состояний, таких как неонатальная дисфункция легких, гипертония, отек мозга, сахарный диабет и др. Понимание функции и регуляции аквапоринов позволит разработать новые принципы коррекции нарушений водного гомеостаза как у детей, так и у взрослых.

© Ю.В.Наточин, 2001
УДК 612.014.462:[612.46+616.61-092]

Ю.В.Наточин

АУТАКОИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ И РАЗВИТИИ ДИСФУНКЦИЙ ПОЧКИ

Yu. V. Natochin

AUTOCOIDS IN THE REGULATION OF FUNCTIONS AND DEVELOPMENT OF RENAL DYSFUNCTIONS

Санкт-Петербург, Россия

Одним из основных постулатов классической физиологии является признание определяющего значения поддержания постоянства физико-химических параметров жидкостей внутренней среды, иными словами, водно-солевого гомеостаза, поскольку от этого зависит нормальное функционирование клеток любой системы организма. В докладе будет дано строгое определение термина гомеостаз, представлены новые данные, позволяющие оценить роль почки в этом процессе, охарактеризована функциональная организация системы регуляции, дефекты которой приводят к дисфункции почки, а компенсаторные возможности систем регуляции способствуют снижению неблагоприятных последствий патологического процесса. Особое внимание предполагается уделить соотношению в поддержании постоянства осмоляльности и ионного состава жидкостей внутренней среды трех основных компонентов системы регуляции — нервной системы, эндокринной системы и аутокоидов, местно образующихся и локально действующих физиологически активных веществ.

ГОМЕОСТАЗ. Во второй половине XIX в. К.Бернар ввел понятие о среде внешней, в которой живет организм, и внутренней среде, которая окружает каждую из клеток организма и предназначена для создания оптимальных условий их существования. В 1929 г. У.Кэннон предложил термин — гомеостаз. В современном понимании и применительно к рассматриваемой теме доклада гомеостаз — постоянство состава и объема жидкостей внутренней среды, что необходимо для оптимальных условий деятельности любой из клеток.

Гомеостаз касается именно внеклеточной жидкости, стабильности условий среды, окружающей клетки, но неприемлемо использование этого термина по отношению к внутриклеточной жидкости. Не может быть гомеостаза

клетки — ее возбуждение, активация, угнетение являются разными формами нормы физиологического состояния и в это время внутри клетки резко меняется концентрация ряда ионов и биологически активных веществ. Примером может быть изменение концентрации ионов кальция: в плазме крови концентрация свободных ионов Са удерживается очень жестко на уровне 1,15 ммоль/л, предел колебаний составляет лишь немногим более 1%. В клетке концентрация Ca^{2+} колеблется в пределах 10^{-7} – 10^{-8} моль, а при действии медиаторов или гормонов она временно может внутри клетки возрасти в десятки раз, поскольку Ca^{2+} относится к числу вторичных посредников в клетке.

В нашей лаборатории были исследованы некоторые физико-химические показатели сыворотки крови здоровых людей в обычных и экстремальных условиях, у пациентов при ряде патологических состояний. Оказалось, что наиболее строго системы регуляции контролируют осмоляльность внеклеточной жидкости, концентрацию в ней свободного Ca^{2+} , pH, более высока вариабельность концентрации ионов Na^+ , K^+ и других веществ. Вариабельность всех этих показателей растет при патологических и экстремальных условиях.

Особое значение поддержания постоянства осмоляльности крови обусловлено тем, что от него зависит объем клеток: растет осмоляльность крови — объем клетки уменьшается, наступает гипоосмия клетки набухают. При гиперосмии через водопроницаемую плазматическую мембрану из клетки оттекает вода во внеклеточную жидкость. Возрастает потребление воды человеком при отсутствии адекватной реакции почки, наступает гипоосмия и вода по водным каналам (аквапоринам) поступает в клетки, они набухают. Изменение объема клеток, естественно, изменяет ход метаболизма в клетке, меняет ее функциональное состояние,

реакцию на регулирующие внеклеточные воздействия.

ВАЗОПРЕССИН И АУТАКОИДЫ. Почки обеспечивают стабильность осмоляльности крови, реагируя на секрецию вазопрессина. Сигнал об осмоляльности крови от осморецепторов передается к нейронам ядер гипоталамической области. При гиперосмии эти нейроны активируются, в кровь человека секретируется аргинин-вазопрессин (антидиуретический гормон — АДГ). В базолатеральных мембранах клеток собирательных трубок имеются рецепторы вазопрессина. После взаимодействия вазопрессина с V_2 -рецепторами мембран в клетке увеличивается концентрация цАМФ, который активирует протеинкиназу А и в люминальную мембрану встраивается аквапорин 2. Итог — увеличение проницаемости клеток канальца для воды, усиление ее всасывания в кровь. Согласно этой общепринятой схеме, осмотический гомеостаз зависит от эффективности осморегулирующего рефлекса и концентрации в крови одного гормона — вазопрессина.

Однако один наш эксперимент поколебал эту схему. Опыты были проведены на изолированном мочевом пузыре лягушки, который участвует в осморегуляции у амфибий наряду с почками, а клетки его эпителия реагируют на АДГ так же, как и клетки эпителия собирательных трубок почек млекопитающих. АДГ увеличивает проницаемость клеток для воды в 50 раз и более. Через некоторое время физиологический раствор, содержащий АДГ, меняли на такой же чистый раствор, но без гормона. Возросшая проницаемость для воды медленно в течение 15–20 мин снижалась. Чтобы ускорить снижение проницаемости для воды, возникло предположение, что надо более энергично отмыть АДГ частыми сменами физиологического раствора. Результаты этих опытов оказались противоположными ожидаемым. Вначале проницаемость для воды стала снижаться, а затем увеличилась до значений, сопоставимых с действием АДГ. Для объяснения этой парадоксальной ситуации возникло предположение, что восстановление водонепроницаемости тоже является регулируемым процессом, клетки выделяют местно действующее физиологически активное вещество, восстанавливающее водонепроницаемость эпителия. Это предположение было проверено в опытах, где АДГ не добавляли, а каждые 10–15 мин сменяли физиологический раствор на свежий. Это привело к увеличению проницаемости для воды, как и после добавления АДГ. Нами было показано, что внутриклеточный молекулярный механизм повышения проницаемости тот же, что при действии АДГ — аккумуляция в клетке цАМФ сопровож-

дается возрастанием проницаемости и в люминальной мембране клетки происходит образование агрегатов внутримембранных частиц. Эти результаты позволили разработать представление о роли аутакоидов в регуляции проницаемости для воды. Биохимическая идентификация веществ, снижающих проницаемость для воды, показала, что клетки выделяют аутакоиды, которые представляют собой эйкозаноиды, в частности простагландин E_2 , E_1 . После добавления простагландинов E_2 , E_1 , $F_{2\alpha}$ к раствору у серозной оболочки проницаемость клеток для воды снижалась до нормальных низких значений.

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АУТАКОИДОВ. Представленные выше данные показали роль аутакоидов в регуляции водонепроницаемости клеток эпителия осморегулирующих органов. Естественно возникал вопрос о клиническом значении этих результатов. Нами были выполнены исследования в педиатрической и нефрологической клиниках. Одной из частых форм патологии у детей является ночной энурез, которым страдают от 15 до 28 % детей. Одна из гипотез объясняет этот дефект извращенным ритмом секреции вазопрессина — ночью он снижен и в результате наблюдается большой диурез, а из-за дефекта восприятия увеличенного поступления жидкости в мочевой пузырь во время глубокого сна наблюдаются эксцессы в форме энуреза. Наряду с таким вариантом патогенеза существует и иной. Результаты наших исследований показали, что у этих детей снижена реабсорбция ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, в результате почка выделяет больше ионов и осмотически связанной с ними воды, это обуславливает увеличение ночного мочеотделения. Снижение всасывания ионов клетками этих канальцев могло быть обусловлено недостаточной секрецией в кровь вазопрессина либо его неэффективным действием, если какие-то факторы препятствуют реакции клетки на гормон, такую роль могла играть избыточная секреция аутакоидов у этих пациентов: была выявлена усиленная секреция в почке простагландина E_2 .

Полученные результаты показали эффективность лечения пациентов с ночным энурезом десмопрессином, хороший результат у части детей наблюдался при их лечении блокаторами простагландинсинтазы, уменьшающими секрецию аутакоидов. Нами была высказана мысль о существовании специальной группы заболеваний аутокоидозов, патогенез которых основан на избыточной (или недостаточной) локальной секреции аутакоидов, что и определяет клиническую картину болезни. С другой стороны, выявлены заболевания, при которых усиление секреции аутакоидов играет компенсаторную роль

и помогает дольше сохранять функциональную эффективность почки. Оказалось, что на конечных стадиях ХПН секреция в почке простагландина E_2 снижает реабсорбцию ионов в толстом восходящем отделе петли Генле, что способствует увеличению диуреза, выделению конечных продуктов обмена и позволяет дольше сохранить жизнь пациентов до диализа.

Важное значение аутокоиды играют в обеспечении различных функций, в частности, в регуляции артериального давления. Вазоконстрикцию вызывают эндотелин, простагландин $F_{2\alpha}$, тромбоксан A_2 , в релаксации участвуют NO, простагландин I_2 , эндотелий гиперполяризующий фактор и др. Эти вещества регулируют тонус сосудов наряду с эфферентными нервами, ангиотензином II, катехоламинами, вазопрессином и т. п. Выявление множественности факторов, которые могут участвовать в регуляции функций почки, регуляции сосудистого тонуса выдвигают проблему взаимозависимости действия веществ на клетку, выбор стратегии лечения в зависимости от сдвига в

деятельности каждой из регулирующих систем для получения желательного результирующего эффекта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Представленные данные показывают, что в регуляции водного обмена важную роль играют аутокоиды, по-видимому, представляющие собой еще один уровень регуляций кроме нервной и эндокринной систем. В 90-х годах были открыты лептины, образующиеся в клетках белого жира вещества, сигнализирующие о состоянии пищевых депо, регулирующие центр аппетита. В докладе обсуждается вопрос о причинах определяющей роли аутокоидов в процессе эволюции в системах организма, имеющих отношение к воде и еде. Результаты исследований позволили показать значение аутокоидов в регуляции водно-солевого обмена в здоровом организме и при ряде форм патологии у человека.

Работа поддержана грантами РФФИ (99-04-49189 и 00-15-97803), ИНТАС (97-11404) и программы Интеграция (№ 326.68).

© Коллектив авторов, 2001
УДК 616.61-002-036.12-036.65-092

И.Е.Тареева, И.М.Кутырина, М.Ю.Швецов, Е.Б.Оконова, Е.С.Камышова

АНГИОТЕНЗИН II КАК ФАКТОР ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ НЕФРИТОВ

I.E.Tareeva, I.M.Kutyryna, M.Yu.Shvetsov, E.B.Okonova, E.S.Kamyshova

ANGIOTENSIN II AS A FACTOR OF PROGRESSION OF CHRONIC NEPHRITES

Москва, Россия

Механизмы прогрессирования гломерулонефритов (ГН) — одна из основных проблем современной нефрологии; ее важность определяется частотой заболевания лиц трудоспособного возраста и неуклонным развитием хронической почечной недостаточности (ХПН), а затем и терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей лечения диализом и трансплантацией почки. Целью изучения механизмов прогрессирования является разработка методов торможения прогрессирования, которые позволили бы остановить или хотя бы замедлить развитие ХПН и максимально продлить консервативный додиализный период болезни.

Прогрессирование ГН после воздействия различных начальных факторов определяют следующие процессы: пролиферация мезангиальных клеток, накопление мезангиального матрикса и поражение стенки капилляров клубочка, в первую очередь эндотелия и базальной мембраны (БМ), приводящие через активацию основных медиаторов — трансформирующего фактора роста бета (TGF β), ИЛ-1, ФНО α и ряда других — к склерозу интерстиция и гломерулосклерозу.

Эти достаточно стереотипные процессы могут быть вызваны иммунными и неиммунными механизмами.

Иммунные механизмы играют ведущую роль на начальных этапах болезни; неиммунные механизмы становятся ведущими при снижении функции почек.

Среди неиммунных механизмов прогрессирования основное значение придается гемодинамическим механизмам — артериальной гипертензии и внутриклубочковой гипертензии, метаболическим нарушениям; в последние годы большая роль отводится протеинурии.

Уникальным для заболеваний почек с их особым кровоснабжением является гемодинамический механизм прогрессирования, включающий в себя эффекты системной артериальной

гипертензии (АГ) и внутриклубочковой гипертензии.

Системная АГ повреждает почки двумя путями. С одной стороны, при стойкой АГ в результате хронической перегрузки, деструктивного воздействия гемодинамического фактора, а также пропитывания стенок сосудов плазменными белками в них происходят характерные изменения: гиперплазия интимы, ее гиалиноз и др. В результате деформации и утолщения стенок сосудов уменьшается их просвет, что способствует тромбозам и может привести к ишемии клубочков и развитию диффузного гломерулосклероза.

Второй путь, имеющий место лишь в условиях почечной патологии — нарушение ауторегуляции внутрпочечной гемодинамики, передача системного АД на клубочки. В физиологических условиях почки защищены от влияния системной АГ механизмом ауторегуляции; этот феномен заключается в повышении тонуса приводящей почечной артериолы в ответ на высокое системное АД, за счет чего повышенное АД не передается на клубочки; при этом прегломерулярные артерии и артериолы играют роль защитного барьера. Если склерозированные прегломерулярные сосуды теряют способность к изменению своего тонуса в ответ на повышение системного АД, то оно передается на клубочковые капилляры, способствуя развитию внутрпочечной гипертензии, проявляющейся феноменом гиперфилтрации, повреждающей почки.

Впервые феномен гиперфилтрации был изучен В.В.Бреннер, Т.Ностеттер и соавт., которые создали модель гемодинамического прогрессирования нефропатий. В условиях, когда число функционирующих нефронов снижено, оставшиеся начинают работать с повышенной нагрузкой, что обеспечивается сужением выносящей артериолы в результате снижения синтеза вазодилаторов (ПГ, оксида азота) и повыше-

ния синтеза вазоконстрикторов (эндотелина, тромбоспандина). При этом повышение внутриклубочкового давления можно рассматривать как извращенную компенсаторную реакцию, направленную на поддержание депурационной функции почек. Более поздние исследования показали, что эта ситуация может развиваться и у больных с нефропатиями без нарушения функции почек — вследствие патологической активации гормональных факторов. При одновременном наличии системной гипертензии эти эффекты суммируются.

Механизмы повреждающего действия внутриклубочковой гипертензии на почки разнообразны. Гидродинамическое поражение сосудистой стенки клубочка, приводящее к возникновению или усилению протеинурии, увеличение прохождения макромолекул через мезангий и пролиферация мезангиальных клеток — все это приводит к активации макрофагов и моноцитов, экспрессии широкого спектра цитокинов — факторов роста и в конечном счете — к накоплению компонентов внеклеточного матрикса и развитию гломерулосклероза.

Другим важным фактором прогрессирования нефритов является протеинурия. Многие десятилетия протеинурия рассматривалась лишь как маркер тяжести поражения почек. Однако в последние десятилетия клинические и экспериментальные исследования привели к установлению повреждающей роли протеинурии и определили основные механизмы этого повреждения, направленного на каналы и интерстиций. При нарушении проницаемости БМ белки, фильтрующиеся в повышенном количестве, поступают в просвет проксимального канальца, усиленно захватываются путем эндоцитоза клетками канальцевого эпителия и накапливаются в клетках. Перегрузка клеток белками приводит к набуханию и разрушению лизосом, разрывам в канальцевой БМ с выходом в интерстиций лизосомального содержимого, хемоаттрактантов (в том числе привлекающего моноциты белка MCP-1, а также RANTES), остеопонтина, цитокинов, что вызывает местный воспалительный процесс, с активацией макрофагов и фибробластов.

Процессы местного воспаления в определенной степени соответствуют природе того или иного белка. Наиболее токсичны альбумин, липопротеины, комплемент и комплексы трансферрина с железом. Имеются данные, что сама по себе перегрузка канальцевой жидкости альбумином и другими белками может нарушать регуляцию работы канальцевых клеток с выделением ими воспалительных и вазоактивных молекул в интерстиций; при этом значительно повышается синтез эндотелина канальцевыми

клетками. В некоторых экспериментальных моделях при развитии выраженной протеинурии проксимальные канальцы становятся основным местом синтеза эндотелина.

Ключевую роль в развитии системной АГ играет системный ангиотензин II (АII), а в гемодинамических нарушениях в почечных клубочках и вызываемой ими протеинурии имеет значение активация АII, вырабатываемого локально в ткани почки. Кроме того, выявлены и другие, потенциально повреждающие почки, эффекты АII — в том числе прямое действие на мезангиальные клетки, а также прямое (помимо протеинурии) действие на интерстиций — через повышение синтеза $TGF\beta$, что ведет, с одной стороны, к отложению патологических коллагенов матрикса (I и IV типа), а с другой — через повышение ингибиторов металлопротеиназ и снижение протеиназ — к уменьшению разрушения компонентов внеклеточного матрикса, и в целом — к его накоплению, т. е. к развитию тубулоинтерстициального склероза.

В связи с такой глобальной ролью активации АII в настоящее время признается, что фармакологическая блокада его эффектов является потенциальным способом защиты почки. Для этого используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокирующие его внутрипочечный синтез. Напомним, что АПФ переводит ангиотензин I в АII и разрушает обладающий сосудорасширяющим действием брадикинин; соответственно, блокада АПФ резко (хотя и не полностью, так как часть АII образуется под действием химазы и других протеаз) снижает внутрипочечный синтез АII и способствует накоплению в тканях брадикинина. Применяются различные препараты: каптоприл, эналаприл и др.

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях показано, что эти препараты не только снижают системное АД, но и уменьшают внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию и выраженность протеинурии особенно при ограничении приема натрия, а также блокируют факторы роста. И главное, в многолетних многоцентровых плацебо-контролируемых исследованиях (MDRDS, REIN, AIPRI) показано, что длительное применение ингибиторов АПФ (иАПФ) тормозит развитие и прогрессирование ХПН, значимо удлиняя срок жизни больных до диализа. Так, в исследовании AIPRI (больные с исходной СКФ 44,9 мл/мин) длительность жизни до начала диализа больных, получавших беназеприл, превысила на 4 года длительность жизни больных, получавших плацебо. В исследовании REIN у больных с высокой исходной протеинурией

(5, 6 г/сут) и величине СКФ 47,3 мл/мин, получавших рамиприл, ТПН наступила через 6,65 лет, а у получавших плацебо — через 3,06 года, т. е. препарат вдвое удлинит срок додизальной жизни больных.

Мы оценили влияние иАПФ на АД, внутриклубочковую гемодинамику, функцию почек и протеинурию более, чем у 200 больных с ХГН. Способность тормозить развитие почечной недостаточности было оценено в рандомизированном исследовании у 52 больных с хроническим ГН на фоне корригированного АД. Для этого 26 больных получали иАПФ и 26 — традиционную гипотензивную терапию (ингибиторы Са, бета-блокаторы и др.). Больные обеих групп в период обследования имели нормальные цифры АД, не отличались по возрасту, длительности заболевания и АГ, выраженности протеинурии. Срок наблюдения составил 44 мес; темп прогрессирования оценивали по времени до удвоения уровня креатинина крови или развития ХПН. За время наблюдения в леченной иАПФ группе удвоение креатинина или ТПН наступили у 5 больных — у 4 с протеинурией, превышающей 3 г/сут и у 1 — с меньшими значениями протеинурии; в контрольной группе — соответственно, у 7 и 3 больных, т. е. в 2 раза чаще.

Лечение иАПФ у части пациентов приводит к побочным явлениям, иногда достаточно серьезным. Первые два — гиперкалиемия и повышение креатинина сыворотки — чаще наблюдаются у больных с уже имеющейся ХПН и у людей пожилого возраста, почему эти две категории относятся к группам риска. Кашель связан с повышением уровня брадикинина, ангионевротический отек — с аллергической реакцией.

Противопоказания к назначению иАПФ включают в себя стеноз обеих почечных артерий, беременность и др.

Стремление уменьшить побочные эффекты и сделать блокаду АП более полной (как мы говорили выше, часть АП образуется из АІ под действием не АПФ, а химазы и других протеаз) привело к разработке другой группы препаратов — блокаторов тканевых рецепторов АП (БРА). Экспериментальные данные и отдельные клинические наблюдения показали, что БРА (лозартан, ирбесартан и др.) влияют на гемодинамику и

протеинурию так же, как иАПФ. Длительных контролируемых исследований, которые позволили бы оценить влияние БРА на прогрессирование нефропатий, пока нет.

Мы провели лечение лозартаном в течение 3–6 мес 13 больным с хроническим ГН, с исходной протеинурией $3,81 \pm 0,92$ г/сут и уровнем креатинина $1,5 \pm 0,2$ мг/дл, сравнив (в рандомизированном проспективном исследовании) результаты с результатами лечения 13 аналогичных больных ингибиторами АПФ. Снижение АД наступило в обеих группах к концу 1 мес лечения и сохранялось в последующие месяцы. Существенное снижение протеинурии у больных, леченных лозартаном, отмечено к 3-му мес терапии (с $3,81 \pm 0,92$ до $2,06 \pm 0,69$ г/сут, $p < 0,05$), и продолжалось до 6 мес. Улучшение внутриклубочковой гемодинамики, оцениваемой по величине почечного функционального резерва (ПФР), отмечено у 4 из 7 больных со сниженным ПФР (при лечении иАПФ — у 4 из 12). Побочного действия препарата не отмечено ни в одном случае.

Таким образом, эта группа препаратов представляется перспективной, хотя широко рекомендовать их пока не стоит — до появления результатов больших исследований. Следует сказать, что противопоказания для назначения БРА таковы же, как для иАПФ.

Упомянем еще об одном аспекте блокады РАС в целом. Имеются указания, что активность АП и, соответственно, скорость прогрессирования ГН связаны с полиморфизмом гена АПФ, а именно — выше у лиц с DD-генотипом. В наших наблюдениях скорость прогрессирования ГН не зависела от генотипа АПФ, однако после 3-месячного лечения иАПФ- и БРА-протеинурия снизилась только у лиц с II- и ID-генотипами; после 6 мес лечения эта разница исчезла.

Таким образом, системный и локально-почечный гормон ангиотензин II можно рассматривать как основной, стержневой фактор прогрессирования почечной недостаточности. Его воздействие осуществляется через изменения системной и внутривисцеральной гемодинамики, через влияние на протеинурию и за счет прямых пролиферативного и иммуномодулирующего эффектов.

© Я.Ю.Багров, 2001
УДК 616-005.98-092

Я.Ю.Багров

ОТЕКИ: ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Ya. Yu. Bagrov

EDEMAS: PATHOGENESIS AND CLINICAL PHYSIOLOGY

Санкт-Петербург, Россия

В споре между каузалистами и кондиционалистами механизмы образования отеков были бы серьезным доводом в пользу последних. Ни один из известных механизмов ретенции натрия и воды и даже их комбинация не приводят однозначно к появлению отеков. Для этого нужен целый комплекс условий, оценить которые позволяет лишь углубленное клиническое наблюдение. Анализ всей совокупности признаков болезни с учетом реакции органов, непосредственно не участвующих в болезни, составляет суть клинической физиологии. При таком подходе исследуют не только механизм развития болезни, но и условия выживания, т. е. способности жить при наличии болезни. Фрагменты понимания механизма образования и стабилизации генерализованных отеков с позиции клинической физиологии излагаются ниже.

Отеки при заболеваниях почек. В этом разделе речь идет прежде всего о нефротическом синдроме (НС). Одним из важнейших достижений в изучении отеков при этом состоянии является выделение экстраренальных и интра-ренальных механизмов их возникновения и стабилизации [3]. Эти механизмы могут функционировать как последовательно, так и одновременно. В первом случае говорят о первичной и вторичной ретенции натрия. Каскад экстраренальных реакций включает симпатическую и ренин-ангиотензиновую системы, альдостерон и вазопрессин. Активация их происходит в результате гиповолемии, связанной с потерей белка и гипоальбунемией. Однако даже полный набор всех необходимых компонентов далеко не всегда завершается развитием отеков. Результат зависит от целого ряда дополнительных условий — состояния сосудистой стенки и интерстиция, скорости кровотока, соотношения альбуминов и глобулинов в плазме крови. Самопроизвольное исчезновение отеков связано либо со снижением активности патологического процесса в почках, либо (чаще!) от акти-

вации натрийуретической системы, главным компонентом которой являются предсердный натрийуретический фактор (ПНФ). Он обладает сосудорасширяющим и натрийуретическим свойством, обусловленным активацией гуанилатциклазы с образованием внутриклеточного посредника циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) [5]. Достаточно частое ускользание почки от действия ПНФ обычно бывает связано с усиленным ферментативным распадом цГМФ. Если патологический процесс в почках продолжается, то ведущую роль в развитии отеков приобретают внутрипочечные механизмы. Они могут быть частично идентичны внепочечным, так как почки обладают собственной симпатической нервной системой и системой образования ангиотензина II [1]. В ретенции натрия и воды могут также участвовать вещества, образующиеся в почках в результате патологических процессов, так называемые ау-такоиды. Это эндотелин I, тромбоксан A_2 , простагландин H_2 , разнообразные цитокины. Есть в почечной ткани и свои эндогенные натрийуретики — уродилатин, простагландин E_2 , оксид азота (NO). Двойную роль играют вещества типа брадикинина. Подавляя реабсорбцию натрия и расширяя сосуды, они усиливают фильтрацию белка. Повышенное прохождение белка через клубочковую мембрану и снижение его содержания в крови способствует гиперфильтрации и нередко увеличению почечного кровотока. Снижение кровотока возникает при отеке паренхимы и нефросклерозе. Важным компонентом внутрипочечных механизмов ретенции натрия является усиленная реабсорбция белка, которая в то же время способствует прогрессированию болезни. Ретенция натрия при НС всегда имеет активный характер, так как при любой степени поражения паренхимы почка в состоянии обеспечить отрицательный баланс натрия. Доказательством этого является отсутствие отеков при ХПН, что в значительной степени определяется появлением в крови

натрийуретических веществ, в частности, эндогенных ингибиторов Na⁺, K-АТФазы [2]. Активация этих так называемых дигиталисоподобных натрийуретиков, обычно пропорциональна убыли количества нефронов. Есть данные об участии в процессе активации натрийуретического фактора ангиотензина II.

Отеки при недостаточности кровообращения. Существенным отличием отеков при недостаточности кровообращения (НК) от нефротических отеков является сохранение нормального количества нефронов при значительно сниженном их кровоснабжении. Почечный кровоток при НК снижен в большей степени, чем клубочковая фильтрация. В результате повышения фильтрационной фракции содержание белка и онкотическое давление в околоканальцевых капиллярах растет, что в сочетании со снижением гидростатического давления создает условия для усиленной реабсорбции в проксимальном канальце. Помимо этих, так называемых физических факторов реабсорбции она испытывает стимулирующее влияние симпатической нервной системы и ангиотензина II. Причинами активации симпатической и ренин-ангиотензиновой систем, а также усиленной секреции альдостерона и вазопрессина являются импульсы с барорецепторов зоны высокого давления. Как и при НС, механизмы ретенции натрия при НК имеют активный характер. Даже усиление реабсорбции в проксимальном канальце, связанное с физическими факторами, обусловлено вазоконстрикцией. Таким образом, усиленная реабсорбция натрия и воды вызвана не самим снижением сердечного выброса и замедлением кровотока, характерного для большинства форм НК, а с механизмами его компенсации. Роль вазопрессина при НК определяется его действием на почечные сосуды, стимуляцией транспорта хлорида натрия в толстой восходящей петле Генле и, возможно, в собирательных трубках. Роль альдостерона в задержке натрия при НК относительно невелика из-за снижения доставки жидкости к дистальному сегменту. Она резко возрастает при слипчивом перикардите и при трикуспидальной недостаточности, приводящих к портальной гипертензии.

Отеки при циррозе печени. Понимание механизмов развития отеков при циррозе печени претерпело, пожалуй, наибольшую эволюцию [4]. Эти механизмы носят исключительно экстраренальный характер. Гиповолемия при циррозе печени возникает лишь на стадии появления асцита и не может объяснить ретенцию натрия в ранние периоды заболевания. В последние годы было показано, что гиповолемия при циррозе печени является относительной и связана не с потерей жидкости, а с неадекватным расширением сосудистого русла в результате усиленного образования NO. В какой мере оно связано с изменениями почечной паренхимы и в какой с портальной гипертензией пока не ясно.

Заключение. Можно прийти к выводу, что, несмотря на значительные различия между механизмами образования отеков при заболеваниях почек, НК и циррозе печени, их объединяет активный характер ретенции натрия. При любом состоянии почек они не теряют способности обеспечивать отрицательный баланс натрия, доказательством чего служит эффективность экзогенных и эндогенных натрийуретиков. Поведение почек при отеках является проявлением их повышенной, а не пониженной функции, цель которой — компенсация нарушений гемодинамики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Di Bona G.F., Herman P.Y., Sawin L.L. Neural control of renal function edema-forming states // Am. J. Physiol.—1988.—Vol. 254.—P. R1017–R1024.
2. Doris P.A., Bagrov A.Ya. Endogenous sodium pump inhibitors and blood pressure regulation: an update on recent progress // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.—1998.—Vol. 218.—P. 156–167.
3. Palmer B.F., Alpern R.Y. Pathogenesis of oedema formation in the nephrotic syndrome // Kidney Int. 1997. Vol. 251. Suppl. 59.—P. S21–S27.
4. Schrier R.W., Arvo V., Bernardi M. et al. Peripheral arterial vasodilatation hypothesis: a proposal for the water retention in cirrhosis // Hepatology.—1988.—Vol. 8, № 5.—P. 1151–1157.
5. Tulassay T., Rascher W., Lang et al. Atrial natriuretic peptide and other vasoactive hormones in nephrotic syndrome // Kidney Int.—1987.—Vol. 31.—P. 1391–1395.

© А.Н.Шишкин, 2001
УДК 616-003.821-07-037:612.465

А.Н.Шишкин

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗ ПРИ ВТОРИЧНОМ (АА) АМИЛОИДОЗЕ

A.N.Shishkin

CLINICO-MORPHOLOGICAL COMPARISON AND PROGNOSIS IN SECONDARY (AA) AMYLOIDOSIS

Санкт-Петербург, Россия

Амилоидоз — системный процесс, сложное нарушение белкового и углеводного обмена, характеризующееся экстрацеллюлярным отложением особого гликопротеида, различного по своему происхождению. По сути, амилоидоз не является отдельным заболеванием, а термином для описания болезней, которые имеют общую особенность: внеклеточное депонирование патологических нерастворимых фибриллярных белков в органах и тканях.

АА (вторичный вариант амилоидоза) наиболее распространен и наиболее известен врачам. В отличие от первичного, наследственного, и старческого амилоидоза он развивается на фоне какого-либо заболевания. Клинические наблюдения, а также литературные данные свидетельствуют о том, что таким основным заболеванием может быть любое хроническое заболевание, инфекционное, инфекционно-аллергический или опухолевый процесс. Частота амилоидоза в популяции точно не установлена — приводятся лишь единичные данные о возможности поражения от 0,1% до 6,6% населения при анализе аутопсий.

Вопрос о том, при каких заболеваниях развивается амилоидоз, до конца не выяснен, хотя обычно по-прежнему в первую очередь называют туберкулез и ревматоидный артрит. Следует помнить о сохраняющейся возможности образования амилоида при хронических заболеваниях — остеомиелите, бронхоэктатической болезни и других хронических легочных заболеваниях (несмотря на успехи целенаправленного лечения), сифилисе, а также лимфогранулематозе, опухолях паренхимы почки, легкого, неспецифическом язвенном колите, болезнях Крона и Уиппла, затяжном септическом эндокардите и других, более редких заболеваниях (например, при медуллярном раке щитовидной железы). Несомненно, заболеваемость амилоидозом населения различных стран зависит от распространения названных заболеваний. В настоящее время наиболее частыми причинами развития вторичного ами-

лоидоза являются ревматоидный артрит, хронические заболевания легких, туберкулез, остеомиелит, опухоли.

Нами было проведено клинко-морфологическое исследование 67 пациентов с вторичным амилоидозом. Кроме общепринятых клинко-функциональных методов, у всех пациентов исследовали уровень β_2 -микроглобулина (β_2 -МГ) в крови и моче и проводили прижизненное морфологическое исследование почек с использованием световой и у 18 пациентов — электронной микроскопии. Для гистологической диагностики амилоидоза использовали окраску конго красным с одновременным просмотром препарата в поляризованном свете для выявления двояколучевого преломления. Кроме того, была прослежена судьба 93 человек со вторичным амилоидозом, в среднем, в течение 5,8 лет (медиана — 4,5 года). Анализ выживаемости был выполнен согласно методике S.J.Cutler и F.Ederer.

По нашим данным, более частое развитие амилоида было на фоне хронических неспецифических заболеваний легких (20%), ревматоидного артрита (28%), остеомиелита (ОМ) (15%), опухолевых поражений (9%). У значительного числа больных (28%) причина амилоидоза не была установлена.

Предпринимались различные попытки найти универсальный дифференциально-диагностический признак, который мог быть положен в основу классификации амилоидоза. В 40–50-е годы амилоидоз классифицировали по его органному распределению, в 60–70-е — в основу классификации амилоидоза положен принцип наличия или отсутствия «причинного» фактора. По этой классификации выделяют пять основных групп амилоидоза: идиопатический (первичный), наследственный (генетический), приобретенный (вторичный, реактивный), старческий и локальный. Современная классификация амилоидоза основана на характере белков — предшественников плазмы, которые формируют фибриллярные де-

позиты. Эти плазменные белки разнообразны и не связаны между собой, однако все они образуют амилоид с общей бета-фибрилярной структурой. Выделяют AL-амилоидоз (первичный), AA-амилоидоз (вторичный и при периодической болезни), AF-семейный, AS-старческий, AE-локальный, AN-диализный.

Патогенетический подход в оценке амилоидоза ни в коей мере не отвергает поиск его причин. Если учесть и то обстоятельство, что при обнаружении амилоидоза часто встает вопрос о выборе тактики лечения, то для практического врача рабочей классификацией является деление амилоидоза на первичный, вторичный, наследственный и старческий. Однако, как уже упоминалось, окончательной классификации амилоидоза еще нет. Не до конца определились классификационные группы, это особенно относится к амилоидозу, связанному с диализом, трактуемому некоторыми авторами как самостоятельная разновидность первичного амилоидоза, другими — как вариант вторичного амилоидоза.

Обычно AA-амилоидоз возникает через несколько лет после начала основной болезни. По данным В.В.Серова, у 98% больных от начала основного заболевания до выявления амилоидоза проходит не менее 2 лет и лишь у 2% больных — менее 1 года. Следует, однако, помнить, что длительность течения основного заболевания до развития амилоидоза удается установить далеко не всегда. У большинства больных амилоидоз распознается в поздней стадии заболевания, и нередко больные не помнят начала основной болезни. Каких-либо особенностей в клинической картине или течении амилоидоза в зависимости от характера основного заболевания отметить не удается.

При вторичном амилоидозе амилоид можно найти почти во всех органах и тканях, однако следует отметить преимущественное поражение паренхиматозных органов — селезенки, почек, надпочечников и печени. В зависимости от интенсивности отложения амилоида этих органах выделяют нефропатический, эпинефропатический, гепатопатический и смешанный типы амилоидоза. Нefропатический тип составляет не менее 90% случаев вторичного амилоидоза, т. е. речь идет о преимущественном поражении почек. Этот вариант болезни является наиболее известным. В настоящее время в течении нефропатического амилоидоза различают несколько стадий (форм, периодов). Выделяют четыре стадии течения вторичного амилоидоза нефропатического типа: I — латентную, или скрытую; II — протеинурическую; III — нефротическую и IV — азотемическую.

В латентную (скрытую) стадию амилоидоза нефропатического типа среди клинических проявлений доминирует симптоматика основного заболевания, на фоне которой появляются признаки

поражения почек — непостоянная протеинурия, микрогематурия, лейкоцитурия. Часто наблюдается гепатомегалия, но она обусловлена скорее основным заболеванием, чем амилоидозом. Лабораторные данные малоспецифичны.

Протеинурическая стадия нефропатического амилоидоза по сравнению с предыдущей имеет более четкие клинические признаки. В протеинурической стадии также ярко представлены проявления основного заболевания, однако ведущим признаком становится постоянная протеинурия. Из других проявлений мочевого синдрома следует отметить микрогематурию, цилиндрурию и лейкоцитурию. Морфологической основой клинических проявлений служит амилоидоз гломерул, стромы и сосудов пирамид и интермедиарной зоны в сочетании с гиалиново-капельной и жировой дистрофией эпителия канальцев.

Основным признаком следующей стадии является нефротический синдром, для которого, как известно, характерны высокая протеинурия, гипо- и диспротеинемия, гиперлипидемия и отеки. Протеинурия на этой стадии может достигать высоких цифр — 19–33 г/л. Встречается лейкоцитурия, гематурия, цилиндрурия. Концентрационная функция почек чаще сохранена, у части больных отмечается умеренное снижение скорости клубочковой фильтрации и креатининемия.

В азотемической стадии амилоидоза почек имеет место картина азотемической интоксикации, нередко сочетающейся с гипертензией, отеками, гепатомегалией. Мочевой синдром выражается в значительной протеинурии, резком снижении относительной плотности мочи; азотовыделительная функция почек нарушена. Характерны гипопропротеинемия, увеличение α - и β -фракций глобулинов, умеренная гиперлипидемия, анемия, высокая СОЭ и лейкоцитоз. При морфологическом исследовании почек находят выраженный амилоидоз более чем в 75% клубочков, атрофические изменения канальцев и склероз стромы.

По нашим данным, период развития амилоидного поражения почек до возникновения нефротического синдрома (НС) составил $3,4 \pm 0,5$ года. Давность НС до 1 года была у 27 (40,3%) больных, от 1 до 3 лет — у 18 (26,9%), от 3 до 5 лет — у 9 (13,4%) и более 5 лет — у 13 (19,4%). У большинства больных НС при амилоидозе развивался довольно быстро на фоне респираторной вирусной инфекции, рецидива основной болезни, после переохлаждения. У 27% пациентов каких-либо причин быстрого развития НС мы не установили. У большинства больных (74,7%) отмечен полный, развернутый НС. У 45,5% пациентов суточная протеинурия носила селективный характер, у 18,2% — средней степени селективности, у 36,3% — неселективная. Артериальная гипертензия наблюдалась у 22 больных (32,8%). Хрониче-

ская почечная недостаточность выявлена у 26 пациентов (38,6%). Обращало на себя внимание сохранение и даже усугубление всех признаков НС при развитии функциональной недостаточности почек.

При исследовании липидного обмена отмечено наиболее значительное и стабильное повышение уровня триглицеридов — $2,89 \pm 0,63$ ммоль/л по сравнению с контролем ($1,66 \pm 0,04$). Гиперхолестеринемия наблюдалась у 80% больных. Наличие нормального или даже пониженного уровня общего холестерина свидетельствовало о тяжелом и распространенном амилоидозе, как правило, с признаками вовлечения в процесс печени. В целом, уровень холестерина и липидных фракций не отличался от уровня этих показателей при НС другой этиологии (гломерулонефрит, диабетическая нефропатия). У 24 пациентов был изучен уровень диеновых конъюгатов, который составил $3,5 \pm 0,36$ мкмоль/л против $1,3 \pm 0,5$ мкмоль/л в контрольной группе. Наиболее высокий их уровень отмечался при сочетании НС с артериальной гипертензией и при развитии азотемической стадии почечной недостаточности — соответственно, $4,6 \pm 0,54$ мкмоль/л и $5,9 \pm 0,75$ мкмоль/л.

При амилоидозе эпинефропатического типа нередко на фоне протеинурии, а иногда и без предвестников, начинают преобладать симптомы поражения надпочечников: развивается слабость, быстрая утомляемость, резкая адинамия, расстройство со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, понос). Эпинефропатический амилоидоз протекает тяжело и сравнительно быстро заканчивается летально. Но даже тогда, когда амилоидоз надпочечников не ведет к развитию картины аддисоновой болезни, имеется опасность острой недостаточности надпочечников. Любое воздействие (травма, малая хирургическая операция, интеркуррентная инфекция и т. д.) может привести к надпочечниковому кризу и гибели больного. Поэтому диагностика амилоидоза эпинефропатического типа приобретает большое значение.

При вторичном амилоидозе в ряде случаев амилоид в большом количестве откладывается преимущественно в печени. В таких случаях принято говорить о гепатопатическом типе амилоидоза, или об «амилоидозе печени». Как известно, печень довольно часто вовлекается в процесс при амилоидозе, амилоид в печени находят у 60% больных, но при вторичном амилоидозе по сравнению с первичным поражением печени встречается относительно редко. Клиническая симптоматика вторичного амилоидоза гепатопатического типа в отношении признаков поражения печени не имеет каких-либо особенностей. Наиболее характерна гепатомегалия, сочетающаяся с гепатолиенальным синдромом. Гепатомегалия сопровождается болями, чувством тяжести в правом подреберье, желтухой, метеоризмом и др.,

т. е. симптомами, характерными для гепатопатии любой этиологии. Более надежный признак, который позволяет думать о гепатопатическом амилоидозе, — это сочетание поражения печени и почек. По нашим данным, сочетание поражений печени и почек наблюдалось в 65% случаев. Таким образом, клиническая картина вторичного амилоидоза богата симптомами, что связано как с возможностью многообразных проявлений тех заболеваний, при которых развивается амилоидоз, а также с особенностями поражения внутренних органов (прежде всего почек) амилоидом.

Морфологическая картина ткани почки характеризовалась отложением амилоидных масс и воспалительными изменениями интерстициальной ткани.

Поражение амилоидом клубочков сочеталось с его отложением в канальцах в 46,0% наблюдений. Дистрофические поражения канальцев различной степени выраженности выявлялись у всех пациентов. Значительная атрофия эпителия канальцев определялась у 68,6% больных; в 86,0% — определялись различной величины лимфогистиоцитарные инфильтраты, в 20,9% — отек интерстиция, в 62,7% случаев наблюдался корковый и в 47,7% — мозговой интерстициальный склероз. Явления гиалиноза или фиброэластоза артериол отмечены у 68,0% пациентов; периваскулярный склероз — у 36,5%.

При клинико-морфологическом сопоставлении выявлена корреляция между протеинурией нефротического уровня и степенью атрофии канальцев, а также тяжестью интерстициального склероза. Тубулоинтерстициальные изменения различной степени выраженности определялись в 97,0% случаев. Большую частоту тубулоинтерстициального компонента у больных амилоидозом подтверждали данные исследования β_2 -МГ. Было выявлено повышение уровня β_2 -МГ в моче до $1,92 \pm 0,40$ мг/л по сравнению с контролем ($0,12 \pm 0,03$ мг/л), что коррелировало с величиной суточной протеинурии.

В девяти случаях оценку морфологических изменений проводили в динамике. Повышение уровня креатинина коррелировало с увеличением амилоидно-сморщенных клубочков и выраженностью интерстициального фиброза. У 2 больных не отмечалось прогрессирования амилоидных отложений. Клинически у них наблюдалась ремиссия НС.

На возможное нарушение перитубулярного кровотока, приводящее к ишемии клубочков, указывали данные электронно-микроскопического исследования, свидетельствовавшие о сдавлении коллагеновыми волокнами канальцев, расширении цистерн зернистой эндоплазматической сети с потерей рибосом, появлении вакуолей с содержанием вещества средней электронной плотности, по-видимому, белковой природы. Базальные мембраны клубочков в большинстве слу-

чаев были неизменными, но иногда отмечалось их некоторое утолщение. Во всех случаях мы наблюдали различной степени деструкцию малых отростков подоцитов: от их повышенной функциональной активности до сегментарного или тотального слипания педикул. Выявлялись отложения амилоида и в мезангиальной области. О достаточно выраженных и стойких нарушениях микроциркуляции свидетельствовали изменения лимфатических капилляров. При электронной микроскопии биоптатов почек у 10 пациентов с амилоидозом и НС во всех случаях в эндотелиоцитах лимфатических капилляров было резкое расширение цистерн эндоплазматической сети, заполненных фибриллами амилоида. Встречались разрушающиеся эндотелиоциты. Отдельные лимфатические капилляры были коллабированы и сдавлены прорастающими коллагеновыми волокнами.

Не было отмечено корреляций между степенью отложения амилоида в клубочке и полнотой развития НС. По-видимому, в ряде случаев имел место преимущественно подоцитарный механизм развития массивной протеинурии, о чём свидетельствует и достаточно высокий процент селективной протеинурии — 40%.

Данные статистического анализа свидетельствуют также о том, что прогноз амилоидной нефропатии при вторичном характере амилоидоза одинаков у мужчин и у женщин и менее благоприятен в тех случаях, когда она впервые проявляется в возрасте после 30 лет и протекает с клиническими симптомами генерализации амилоидоза, особенно при сочетании нефропатии с диареей и/или гипотонией. В последнем случае средняя продолжительность жизни больных, рассчитанная на основании таблиц дожития, от момента выявления постоянной протеинурии оказалась самой низкой — 4,6 года.

При АА-амилоидозе вторичного характера 5- и 10-летняя выживаемость составляет, по данным разных исследователей, от 80 до 40% и от 45 до 0%, соответственно, и значительно превышает выживаемость при наследственной форме АА-амилоидоза. Как оказалось, ближайший прогноз вторичного амилоидоза (по показателям 5-летней выживаемости) одинаков независимо от типа предрасполагающего заболевания, в то время как отдаленный (10-летняя выживаемость) определяется характером течения предрасполагающего заболевания, существенно улучшаясь при возможности его эффективной терапии и особенно излечения. Подтверждением этому служили, хотя и немногочисленные, примеры регрессии клинических симптомов вторичного амилоидоза (ремиссии НС) после радикального лечения бронхоэктазов, туберкулеза, остеомиелита и опухоли, а также показатели 10-летней выживаемости, которые были явно выше у больных с ремиссией предрасполагающего заболевания по

сравнению с пациентами, у которых амилоидоз протекал на фоне непрерывно рецидивирующих атак предрасполагающего заболевания.

Все параметры, имеющие потенциальное прогностическое значение, были подвергнуты множественному регрессионному анализу для определения статистической значимости каждого в выявлении риска наступления «почечной смерти». Множественный регрессионный анализ показал, что наибольшее прогностическое значение имели следующие показатели: морфологические — фиброэластоз артерий, атрофия канальцев, гиалиноз артериол; клинические — возраст пациента, клубочковая фильтрация, продолжительность нефротического синдрома, уровень гемоглобина крови, β_2 -микроглобулин плазмы. Уровень триглицеридов крови, β_2 -микроглобулин мочи, креатинин крови, периваскулярный склероз, гиалиноз артериол имели тенденцию к наличию связи с наступлением «почечной смерти» у больных с амилоидозом ($0,05 \leq p < 0,1$). Суточная потеря белка, мочевины крови, пол пациента не оказывали значимого влияния на прогноз больных с амилоидозом почек.

5-летняя выживаемость в группе больных амилоидозом составила 42%, а 10-летняя — 0.

Анализ причин смерти показывает, что, примерно, у 72% больных основной причиной летального исхода была уремия, лишь в 1 случае смерть наступила вследствие синдрома нарушенного всасывания. В отличие от наследственной формы АЛ-амилоидоза (при которой в 100% случаев причиной смерти является амилоидоз), при вторичном амилоидозе в структуре причин смерти ощутимый удельный вес (28%) составляли причины, не связанные с амилоидозом, такие как прогрессирование подлежащего заболевания или его осложнения. Особенности течения вторичного амилоидоза, продолжительность и прогноз зависят не только от характера основного заболевания и осложнений, а также от особенностей лечебных мероприятий. Так, по данным большинства исследователей, использование глюкокортикостероидов по поводу основного заболевания ускоряет прогрессирование амилоидоза. Наличие опухоли, распространенного лимфогранулематоза также определяют злокачественность течения и плохой прогноз.

Амилоидная нефропатия при вторичном амилоидозе имеет неуклонно прогрессирующее течение, в большинстве случаев с последовательной сменой стадий: протеинурической, НС, ХПН. У 19% больных ХПН наступает непосредственно за протеинурической стадией, минуя стадию НС, однако это не отражается на показателях выживаемости.

Своевременная ранняя диагностика амилоидоза, знание его клинико-морфологических особенностей необходимо для правильного выбора тактики ведения этих пациентов.

© Н.Н.Смирнова, З.В.Светлова. 2001
УДК 616-002.8:616.61-008.6-053.2/5

Н.Н.Смирнова, З.В.Светлова

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ

N.N.Smirnova, Z.V.Svetlova

FUNCTION OF THE KIDNEYS IN CHILDREN WITH MUCOVISCIDOSIS

Санкт-Петербург, Россия

Большая распространенность муковисцидоза (МВ), возрастание частоты этого наследственного заболевания в последние годы и тенденция к увеличению продолжительности жизни больных благодаря адекватной терапии стимулируют исследования интимных механизмов патогенеза МВ. В клинической картине этого заболевания преобладают изменения со стороны дыхательной и пищеварительной систем. У небольшой части больных на первый план выступает поражение печени. Изменения структуры и функции почек при МВ изучены значительно меньше.

Открытие специфического белка — трансмембранного муковисцидозного переносчика хлора (ТМПХ), аномальная структура которого из-за генной мутации лежит в основе МВ, послужило практической предпосылкой для изучения механизмов секреции тубулярного эпителия.

Известно, что с мочой выделяется только 1% профильтрованного клубочками хлора. 99% реабсорбируется в разных сегментах нефрона. Наряду с реабсорбцией доказано существование механизмов секреции ионов хлора. В клеточных культурах и в интактных почечных канальцах млекопитающих обнаружены специализированные «хлор-секретирующие» клетки. Несмотря на их малочисленность, эти клетки служат модуляторами интенсивности тубулярной реабсорбции. Секреция иона хлора тесно связана с обработкой ионов гидрокарбоната, натрия, калия и кальция в нефроне. Секреция хлора доказана в нескольких сегментах нефрона почки крысы и кролика, на клеточных культурах почки собаки породы *Madin-Darby Canine* (МДСК). Блок трансмембранных транспортеров универсален и обеспечивает секрецию хлора в секреторных клетках других тканей, в частности — в легких.

Поскольку процессы трансмембранного переноса хлора и других электролитов в основном энергозависимы, а их интенсивность тесно связана со структурно-функциональным состояни-

ем биомембраны, представляется важным сопоставить показатели парциальных функций нефрона с состоянием системы свободно-радикального окисления у больных с МВ, организм которых существует в условиях хронической прогрессирующей гипоксии. Одним из основных механизмов обработки натрия и калия в почечных канальцах служит мембранный фермент — АТФаза. Известно, что в базолатеральной мембране тубулярного эпителия представлена альфа-1-субъединица энзима. Эндогенным ингибитором альфа-1-Na/K-АТФазы является эндогенный дигиталис-подобный фактор маринобуфагенин (МБГ). МБГ признан «ренальным гликозидом», дающим натрийуретический и вазоконстрикторный эффект.

Комплекс исследований включал определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определение клиренсов (С) мочевины, натрия, калия, хлора, кальция и фосфора, расчет величин экскретируемых фракций (ЕF) электролитов, определение суточной экскреции титруемых кислот и ионов аммония. Для оценки системы свободно-радикального окисления измеряли: уровень в плазме малонового диальдегида (МДА), концентрацию токоферола, сульфгидрильных групп, суммарную супероксиддисмутазоподобную активность плазмы, а также окислительную активность церулоплазмина. Этот комплекс дает представление о соотношении активности перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, что характеризует уже реализованные процессы деструкции мембраны при гипоксии и (или) воспалении. Кроме того, мы определили состояние перекисного окисления белков (ПОБ) — спонтанное и Fe^{++} — стимулированное по общепринятым методикам в трех фотометрических диапазонах — 270, 363 и 370 нм. Активность ПОБ — многофункциональный показатель; применительно к условиям гипоксии и воспаления ПОБ дает представление о готовности клеточной мембраны к деструкции.

Концентрацию МБГ в плазме и величину его суточной экскреции с мочой определяли в

лаборатории высокоочищенных биопрепаратов ИЭФ и Б им. И.М.Сеченова РАН (А.Я.Багров и соавт.). Принцип метода этого определения сводится к выделению МБГ-иммунореактивной субстанции методом жидкостной хроматографии с последующим определением способности МБГ ингибировать Na/K-АТФазу, полученную из почки крысы, где, как известно, вырабатывается только альфа-1-изоформа Na/K-АТФазы.

В основную группу обследованных вошли 48 больных с МВ в возрасте от 8 до 18 лет. Большинство больных имели наиболее частую в нашем регионе мутацию ТМРХ — дельта-F-508. Клинически в основном диагностирована смешанная форма, легкое и среднетяжелое течение МВ. В качестве групп сравнения обследованы 15 практически здоровых детей 10–14 лет, 9 детей — с хроническим пиелонефритом в стадии стойкой ремиссии и 5 детей — с хроническими неспецифическими заболеваниями легких (ХНЗЛ) вне активности воспаления и без признаков дыхательной недостаточности.

При исследовании парциальных функций почек в обычном режиме (без нагрузки) привлекли внимание несколько показателей. У больных с МВ СКФ составила $145,2 \pm 8,05$ мл/мин $1,73 \text{ м}^2$, что достоверно превышает уровень фильтрации как у здоровых детей ($120,6 \pm 8,4$), так и в группах сравнения: у детей с ХНЗЛ — $104,2 \pm 9,05$, при пиелонефрите — $108,7 \pm 8,02$ мл/мин. Клиренс мочевины при МВ составил $84,8 \pm 6,5$ мл/мин. У здоровых он равнялся $62,9 \pm 6,6$, при ХНЗЛ — $61,0 \pm 5,3$, при пиелонефрите — $57,4 \pm 7,3$ мл/мин. Клиренсы натрия, калия и хлора при МВ, в среднем, были несколько выше, чем у здоровых детей, однако статистические различия не достоверны. Клиренс кальция у больных с МВ, в среднем, в 3 раза превышал этот показатель у здоровых ($1,68 \pm 0,11$ и $0,62 \pm 0,07$, соответственно. То же относится к EF_{Ca} : при МВ — $1,23 \pm 0,08$, у здоровых — $0,60 \pm 0,07\%$. Интересно, что в группах сравнения у детей с пиелонефритом и при ХНЗЛ клиренс и экскретируемая фракция кальция также были значительно выше нормы. Определенный интерес представляет соотношение концентраций натрия и

калия в плазме крови, косвенно отражающее минералокортикоидную функцию надпочечников. В группе здоровых детей среднее значение этого показателя равнялось $33,4 \pm 0,608$, у больных с МВ — $12,53 \pm 2,0$, при ХНЗЛ — $18,1 \pm 3,6$, при пиелонефрите — $13,26 \pm 3,35$. Большие колебания этого индекса у детей с хронической патологией можно расценивать как снижение резервной функции надпочечников разной степени.

В системе антиоксидантной защиты при МВ наиболее значимо низкое содержание токоферола — $0,196 \pm 0,007$ против $0,232 \pm 0,006$ у здоровых. Показатели ПОБ демонстрируют высокий уровень спонтанных показателей ($0,093 \pm 0,012$ против $0,058 \pm 0,008$ у здоровых при 270 нм) при снижении реакции на стимуляцию ионами железа ($0,147 \pm 0,011$ против $0,208 \pm 0,015$ у здоровых).

Активность МБГ в плазме крови и уровень его экскреции с мочой у больных с МВ достоверно ниже, чем у здоровых детей и в обеих группах сравнения: МБГ плазмы $0,263 \pm 0,040$, МБГ в суточной моче $0,654 \pm 0,068$ усл. ед., что вдвое ниже соответствующих показателей в других группах.

Предварительный корреляционный анализ между активностью МБГ в моче и другими изученными показателями у здоровых детей не выявил достоверных связей с парциальными функциями нефрона. У больных с МВ достоверные линейные связи выявлены между активностью МБГ в моче и концентрацией креатинина плазмы, реабсорбцией воды, клиренсом натрия, калия и кальция, а также с экскрецией ионов аммония и с содержанием токоферола в крови. Можно предположить, что у больных с МВ блок трансмембранных транспортеров функционально ограничен, максимальная нагрузка приходится на Na/K-АТФазу.

Таким образом, наши данные подтверждают предположение о том, что при МВ почки не остаются интактными. Они выполняют компенсаторную роль в поддержании электролитного баланса организма и при этом сами обнаруживают дефекты в механизмах трансмембранного транспорта.

© Н.Д.Савенкова, 2001
УДК 616.61-008.6-053.2/5

Н.Д.Савенкова

СИНДРОМ ФАНКОНИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

N.D.Savenkova

THE FANCONI SYNDROME IN CHILDREN

Санкт-Петербург, Россия

Проблема синдрома Фанкони у детей остается актуальной в связи с многообразием причин, особенностями механизма развития и течения его клинико-лабораторного симптомокомплекса при наследственных и приобретенных заболеваниях, серьезным прогнозом.

Синдром Фанкони характеризуется клинико-лабораторным симптомокомплексом, включающим гипофосфатемический рахит с гипокальциемией, фосфатурией, кальцийурией, проксимальный канальцевый гиперхлоремический метаболический ацидоз II типа с гипокалиемией, глюкозурию, гипераминоацидурию.

История вопроса, терминология. Заболевание впервые описано де Тони (1933), Дебре (1934), Фанкони (1936). В литературе используется следующая терминология: синдром де Тони-Дебре-Фанкони, глюко-амино-фосфат-диабет, глюкофосфатаминовый диабет, почечный нанизм с витамин-D-резистентным рахитом, но чаще — синдром Фанкони.

Для обозначения изменений костной системы, определяемых при синдроме Фанкони, применяется терминология: рахитоподобная остеопатия, рахитоподобный синдром, рахит гипофосфатемический с гипокальциемией, витамин-D-резистентный рахит, вторичный рахит.

Этиология. Выделяют наследственные и приобретенные варианты синдрома Фанкони [Вельтишев Ю.Е., Барашнев Ю.И., 1988; Наточин Ю.В., 1997; Foreman J., Segal S., 1987; Chesney R.W., 1989].

Этиология синдрома Фанкони (по R.W.Chesney, 1989)

- Наследственный
- Идиопатический (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный, X-сцепленный)
- Цистиноз (аутосомно-рецессивный)
- Болезнь Вильсона (аутосомно-рецессивный)
- Синдром Lowe — окулоцереброренальный (X-сцепленный рецессивный)
- Галактоземия (аутосомно-рецессивный)
- Тирозинемия (аутосомно-рецессивный)

Наследственная фруктозная интолерантность (аутосомно-рецессивный)

Нефронофтиз-медуллярная кистозная болезнь (аутосомно-рецессивный, аутосомно-доминантный)

Приобретенный

Отравление солями тяжелых металлов (свинец, кадмий, ртуть, уран)

Лекарственный (антибиотики: тетрациклин, гентамицин, цефалоспорины, стрептомицин)

Химикаты (молеиновая кислота, лизол, нитрофураны)

Злокачественные опухоли (множественная миелома)

Гиперпаратиреозидизм, дефицит витамина D

Почечные болезни

Нефротический синдром (в том числе фокально-склерозирующий гломерулонефрит)

Почечная трансплантация

Балканская нефропатия

Кроме указанных заболеваний, синдром Фанкони встречается при амилоидозе, синдромах Sjogren, Fanconi-Bickel, Cytochrome C-oxidase deficiency.

Патогенез. Синдром Фанкони — генерализованная проксимальная тубулопатия. При синдроме Фанкони установлено нарушение функции почечных проксимальных канальцев, характеризующееся недостаточной реабсорбцией аминокислот, глюкозы, фосфатов и бикарбонатов.

Механизм развития синдрома Фанкони различен при каждом заболевании, его обуславливающим. Синдром Фанкони при накоплении цистина в клетках проксимальных канальцев почек при цистинозе имеет иной патогенез, чем при синдроме Лоу, нефронофтизе Фанкони, приеме нефротоксичных антибиотиков, нефротическом синдроме.

Различные дефекты метаболизма клеток и транспорта в клеточных мембранах, ферментных систем проксимальных канальцев почек приводят к синдрому Фанкони у детей [Нато-

чин Ю.В., 1982, 1991; Вельтишев Ю.Е., 1989; Morris A. et al, 1995].

Синдром Фанкони возникает вследствие недостаточности митохондриальных ферментов тканевого дыхания, структурно-функциональных митохондриальных нарушений, так называемая митохондриальная дисфункция при проксимальной тубулопатии [Вельтишев Ю.Е.; Темин П.А., 1998; Клембовский А.И., 2000; Naudet P. et al, 1994; Morris A. et al, 1995].

Клиника. Различают полный и неполный симптомокомплекс синдрома Фанкони у детей. Полный клинико-лабораторный симптомокомплекс синдрома Фанкони у детей характеризуется: D-резистентным гипофосфатемическим рахитом с гипокальциемией, повышением активности щелочной фосфатазы, фосфатурией, кальцийурией, при котором выражены X-образная деформация нижних конечностей, деформация грудной клетки, черепа; проксимальным канальцевым гиперхлоремическим метаболическим ацидозом с гипокалиемией — II типа; гипераминоацидурией (всех классов); глюкозурией.

При неполном симптомокомплексе вначале отсутствуют глюкозурия или аминокислотурия, но присоединяются в дальнейшем течении заболевания.

При синдроме Фанкони рахит гипофосфатемический с гипокальциемией, фосфатурией и кальцийурией протекает в условиях выраженного почечного канальцевого метаболического ацидоза, что определяет тяжелые костные деформации, задержку роста.

У детей с синдромом Фанкони диагностируют полиурию, полидипсию, повышение температуры тела, обусловленное метаболическим ацидозом, отставание в психомоторном развитии, задержку роста, остеопороз. Дети предъявляют жалобы на боли в костях, возможны переломы костей.

Особенности синдрома Фанкони при наследственных заболеваниях у детей. Болезнь де Тони-Дебре-Фанкони. Идиопатический синдром Фанкони, болезнь де Тони-Дебре-Фанкони (с аутосомно-рецессивным, аутосомно-доминантным или X-сцепленным типом наследования) проявляется симптомами, характерными для синдрома Фанкони.

Первые проявления заболевания отмечают в конце первого или начале второго года жизни ребенка в виде задержки психомоторного развития, гипотрофии, необъяснимых подъемов температуры тела, полиурии, полидипсии, эпизодов обезвоживания, мышечной гипотонии, рахитоподобной остеопатии, резистентной к лечению витамином D. Гипофосфатемический рахит с гипокальциемией и повышением актив-

ности щелочной фосфатазы, диагностируемый у детей в конце первого или в начале второго года жизни, резистентен к витамину D. С возрастом ребенка рахитические деформации костей скелета, остеопороз прогрессируют, приводя к костной инвалидизации. Течение заболевания — прогрессирующее с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН) уже к 10–14 годам.

Синдром Фанкони при галактоземии. Галактоземия характеризуется врожденным нарушением обмена углеводов, при котором вследствие дефицита галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы нарушено превращение галактозо-1-фосфата в глюкозо-1-фосфат. Заболевание проявляется у новорожденных после приема молока. Ведущие симптомы: рвота, анорексия, диарея, гипотрофия, гипогликемия, гепатомегалия, спленомегалия, желтуха, в последующем катаракта, ведущая к слепоте. При отсутствии лечения у младенцев возникает летальный исход вследствие печеночной недостаточности, инфекционных осложнений (сепсис).

Диагностически значимо обнаружение в моче галактозы и отсутствие активности галактозо-1-фосфат-уридилтрансферазы в эритроцитах. Поражение почек соответствует таковому при синдроме Фанкони с галактозурией.

Лечение, предусматривающее перевод ребенка на безмолочное вскармливание заменителями молока, улучшает прогноз.

Синдром Фанкони при наследственной фруктозной интолерантности. Причина заболевания заключается в дефиците ферментов фруктозо-1-монофосфат-альдозазы и фруктозо-1,6-дифосфат-альдозазы, в результате чего возникает блок в обмене фруктозы. После введения в рацион грудного ребенка фруктовых соков или овощей, подслащенных молочных смесей появляются рвота, диарея, гипогликемия, сонливость. Развитие синдрома Фанкони (ацидоз, гипофосфатемия, аминокислотурия), гиперурикемии наблюдали через несколько минут после употребления фруктозосодержащей диеты [Chesney R.W., 1989].

При обследовании детей с непереносимостью фруктозы выявляют: гипогликемию, фруктоземию, фруктозурию, аминокислотурию (повышение молочной и пировиноградной кислот), протеинурию, лактацидемию, метаболический ацидоз, гиперурикемию, сахар в кале.

С лечебной целью назначают диету с исключением продуктов, содержащих фруктозу (сахар, мед, яблоки, груши, арбуз, морковь).

Прогноз благоприятный при своевременном введении фруктозоисключающей диеты.

Синдром Фанкони при тирозинемии. При тирозинемии основной дефект заключается в де-

фиците оксидазы-р-гидроксифенилпировиноградной кислоты, приводящий к тирозинемии и тирозинурии. Заболевание проявляется в первые месяцы жизни. Различают острую и хроническую форму. Синдром Фанкони (витамин D резистентный рахит, метаболический ацидоз, генерализованная гипераминоацидурия, глюкозурия) с тирозинемией, тирозинурией, гипогликемией диагностируют при хронической форме заболевания.

В связи с развитием цирроза печени и синдрома Фанкони прогноз неблагоприятный.

Синдром Фанкони при нефропатическом цистинозе. Цистиноз — аутомно-рецессивное заболевание. Цистиноз характеризуется высокой внутриклеточной концентрацией аминокислоты цистина, аккумулирующегося преимущественно в лизосомах клеток, в результате транспортировка цистина от лизосом до цитоплазмы нарушается. Цистиноз — одна из наиболее частых наследственных причин синдрома Фанкони. Патогенез тубулярного дефекта, характерного для синдрома Фанкони, M. Baum (1998) объясняет следующим образом. Накопление цистина в клетках проксимальных канальцев приводит к низкой внутриклеточной концентрации фосфата, что определяет критическую роль в уменьшении внутриклеточной АТФ и дыхательной дисфункции. M. Baum (1998) полагает, что при цистинозе строго ограничена продукция АТФ клетками проксимальных канальцев почек. При внутриклеточном накоплении цистина в проксимальных канальцах нарушается реабсорбция глюкозы, аминокислот, фосфатов, бикарбонатов.

В первые 6–8 мес жизни ребенка цистиноз протекает бессимптомно. У детей раннего возраста диагностируют гипофосфатемический рахит с гипокальциемией, резистентный к витамину D, фосфатурию, кальциурию, глюкозурию, гипераминоацидурию, проксимальный канальцевый гиперхлоремический метаболический ацидоз с гипокалиемией (II типа).

Дети с синдромом Фанкони при цистинозе отстают в росте и развитии. Медулярный нефрокальциноз, цистин-уролитиаз характерны для цистиноза. Поражение почек при цистинозе проявляется симптомокомплексом синдрома Фанкони в сочетании с тубулоинтерстициальной нефропатией (лейкоцитурия, гематурия, протеинурия) и цистин-уролитиазом. У детей с цистинозом обнаруживают кристаллы цистина в радужной оболочке, роговице, лейкоцитах крови. При биопсии выявляют внутри- и внеклеточные отложения кристаллов цистина в тубулоинтерстициальной ткани почек, печени, селезенке, ЖКТ, лимфоузлах, костном мозге. Детям при цистинозе в диете ограничивают

белковые продукты, богатые серосодержащими аминокислотами. M. Baum (1998) считает, что лечение пациентов гормоном роста увеличивает транспорт фосфатов в канальцах, следовательно, устраняет угрозу уменьшения внутриклеточной АТФ и дыхательную дисфункцию.

Прогноз серьезный вследствие развития цистин-уролитиаза и прогрессирования синдрома Фанкони и тубулоинтерстициальной нефропатии в ХПН уже к 10–12 годам жизни ребенка.

Синдром Фанкони при окулоцереброренальном синдроме Lowe. Синдром Лоу (Lowe) характеризуется поражением почек (синдром Фанкони), центральной нервной системы (генерализованная мышечная гипотония, метаболическая энцефалопатия, умственная отсталость), глаз (катаракта, глаукома, косоглазие, нистагм, микрофтальмия, экзофтальмия, сужение зрачка). Заболевание наследуется X-сцепленно рецессивно. Ген синдрома Lowe кодирует протеин, который высоко гомологичен инозитной полифосфат-5-фосфатазе [Attree O. et al, 1992]. Предполагается, что синдром Lowe является врожденным нарушением метаболизма инозитного фосфата.

Клиника. Почечные симптомы обусловлены проксимальной канальцевой тубулопатией и соответствуют таковым при синдроме Фанкони. Вспышки гнева, эпизоды гипертермии, одышки и шумного ацидотического дыхания, которые ассоциируются с некомпенсированным метаболическим ацидозом, генерализованная мышечная гипотония, умственная отсталость, тяжелый гипофосфатемический рахит с гипокальциемией, резистентный к витамину D₃, изменения глаз, приводящие к слепоте, определяют фенотип больного ребенка с окулоцереброренальным синдромом. Глюкозурия при синдроме Фанкони, обусловленном синдромом Лоу, может быть непостоянной, а гипераминоацидурия генерализованной (всех классов).

Прогноз заболевания неблагоприятный. Летальный исход в детском возрасте возможен в результате прогрессирующей почечной недостаточности, ацидемической комы с отеком легких, мозга, инфекционных осложнений.

Синдром Фанкони при синдроме Fanconi-Bickel. Синдром Fanconi-Bickel описан G. Fanconi, H. Bickel в 1949 г., характеризуется гепатомегалией, нефромегалией, накоплением гликогена в гепатоцитах и клетках проксимальных канальцев почек, проявляется гипогликемией, галактозной интолерантностью, ренальным синдромом Фанкони. Доказано аутомно-рецессивное наследование. Прогноз заболевания неблагоприятный, вследствие прогрессирования гепаторенального синдрома.

Синдром Фанкони при болезни Вильсона-Коновалова. Болезнь Вильсона-Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация), в основе которой лежит повреждение печени, почечных канальцев, базальных ганглиев в результате нарушения в организме метаболизма меди (нарушение синтеза белка церулоплазмينا — переносчика меди). Заболевание начинается у детей в 10–12 лет. Отложение меди в почечных канальцах ведет к развитию синдрома Фанкони, прогрессирующего в ХПН. Диагностируют биохимические признаки поражения печени (подострая или хроническая печеночная недостаточность), деструктивное поражение головного мозга (снижение интеллекта, дизартрия, хореоатетозные движения, ригидность мышц). Прогноз серьезный.

Нефронофтиз Фанкони — медулярная кистозная болезнь, кистозная тубулоинтерстициальная нефропатия со вторичным пери- и интрагломерулярным склерозом. Первые признаки заболевания диагностируют к 3–5 годам в виде полиурии, полидипсии, отставания физического развития, анемии и синдрома Фанкони. Заболевание медленно прогрессирует в ХПН в детском возрасте.

Неонатальный синдром Фанкони и лактацидоз вследствие дефицита комплекса III дыхательной цепи (цитохром С оксидазы). J. Biervliet и соавт. (1977) описаны митохондриальная миопатия в ассоциации с лактацидемией, синдромом Фанкони и доказан дефект митохондриального энергетического метаболизма, который заключается в дефиците цитохром С оксидазы [Foreman J., Segal S., 1987].

A. Morris и соавт. (1995) продемонстрировали наблюдение 3 пациентов с неонатальным синдромом Фанкони и лактат-ацидозом вследствие дефицита комплекса III дыхательной цепи.

Митохондриальная дисфункция играет роль при ряде наследственных синдромов Фанкони, протекающих с метаболическим ацидозом и лактат-ацидозом (повышение молочной и пировиноградной кислот в крови), гипогликемией, снижением карнитина, антиоксидантной активности. Диагностически значимыми являются результаты биопсии скелетной мышцы и почки.

Приведенные данные показывают гетерогенность наследственного синдрома Фанкони, течение и исход которого различны.

Лечение синдрома Фанкони. Трудности лечения синдрома Фанкони связаны с отсутствием специфической патогенетической терапии ряда наследственных заболеваний, лежащих в его основе.

Целесообразно соблюдение диеты с ограничением мясных продуктов, введение продуктов,

богатых калием, фосфором, кальцием. Для пациентов с галактоземией, тирозинемией, фруктозной интолерантностью важное значение имеет соблюдение диеты. Детям не следует ограничивать прием жидкости.

С целью коррекции метаболического ацидоза используют 4% или 2% раствор натрия гидрокарбоната (из расчета 3–5 мл/кг в сутки, либо показатель $BE \times \frac{1}{3}$ массы тела), суточную дозу делят на 4 и вводят каждые 6 ч внутривенно, ректально или через рот, а также цитратные смеси (раствор Шоля, блемарен, уралит, магурлит), щелочные минеральные воды, которые позволяют снизить дозу натрия гидрокарбоната.

Наблюдаемые нами у пациентов с синдромом Фанкони эпизоды гипертермии, шумного ацидотического дыхания, обусловленные метаболическим ацидозом, быстро купировались внутривенным или ректальным введением натрия гидрокарбоната.

В терапии гипофосфатемического рахита с гипокальциемией применяют фосфатный буфер (смесь Олбрайта или Жоли), препараты кальция и витамина D₃, а также комбинированные препараты, содержащие кальций, фосфор и витамин D₃ и его активные метаболиты (среди которых оксидевит — 1- α -оксивитамин D₃, альфакальцидиол — 1- α -гидроксивитамин D₃, кальцитриол 1,25 дигидроксивитамин D₃). Терапию проводят под контролем содержания кальция, фосфора, щелочной фосфатазы в крови, кальция, фосфора в суточной моче.

Для лечения остеопороза при синдроме Фанкони, наряду с препаратами кальция, фосфора и витамина D₃, привлекает внимание кальцитонин лосося (микальчик) для интраназального или парентерального введения, который ингибирует резорбцию костной ткани, увеличивает минеральную плотность кости, снижает костные боли и частоту переломов. Однако сообщений о применении кальцитонина лосося при синдроме Фанкони нам не встретилось. Мы применяли кальцитонин лосося в комбинации с препаратами кальция, фосфора и витамина D₃, пациентам с гипофосфатемическим рахитом и гипокальциемией (фосфат диабете) и почечным канальцевым метаболическим ацидозом I типа (синдроме Батлера-Олбрайта) с положительным эффектом. Исследования терапевтической эффективности и безопасности кальцитонина лосося (как компонента сочетанной терапии) при синдроме Фанкони у детей должны быть продолжены.

В последние годы детям с наследственным синдромом Фанкони назначают гормон роста. Как считают D. Wilsson (1989), M. Baum (1998),

раннее введение гормона роста пациентам с наследственным синдромом Фанкони предотвращает транспортный дефект фосфатов в проксимальном канальце и прогрессирование костных деформаций.

При синдроме Фанкони у пациентов с цистин-уролитиазом и нефрокальцинозом используют оральный и локальный хемолитиаз, коротковолновую литотрипсию. Оральный хемолитиаз осуществляется с помощью D-пеницилламина и препарата Thiola, локальный хемолитиаз — методом чрескожной нефростомии, вводя в зону обнаружения конкрементов растворы N-ацетилцистеина или Thiola с последующим чрескожным удалением частиц [De Temple R., 1989].

Детям с галактоземией назначают оротовую кислоту для улучшения обмена галактозы.

При развитии ХПН у детей с синдромом Фанкони проводят гемодиализ и трансплантацию почки.

Учитывая патогенетическую роль митохондриальных дисфункций при синдроме Фанкони у детей, в настоящее время проводится медикаментозная коррекция кофакторами ферментных реакций энергетического обмена (карнитин, никотинамид, рибофлавин), переносчиками электронов дыхательной цепи митохондрий (коэнзим Q, янтарная кислота, цитохром C), антиоксидантами (витамины E, C), димефосфоном, снижающим лактат ацидоз [Вельтишев Ю.Е., Юрьева Э.М., 1998; Николаева Е.А., 1999; Клембовский А.И., 2000].

Разумная тактика лечения синдрома Фанкони различной этиологии улучшает прогноз и продлевает жизнь обреченных детей.

© К.М.Сергеева, Т.Е.Заячникова, 2001
УДК 612.61-07-053.2/.5:616.379-008.64-055.26/.28

К.М.Сергеева, Т.Е.Заячникова

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

K.M.Sergeeva, T.E.Zayachnikova

THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN CHILDREN BORN FROM MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS

Санкт-Петербург, Россия

Проведено исследование функции почек у 60 детей в возрасте от 3 до 15 лет, родившихся у матерей, страдающих сахарным диабетом инсулинзависимым (I типа) и у 14 — инсулиннезависимым (II типа). Группу сравнения составили 22 ребенка от 15 матерей, больных хроническим гломерулонефритом (ХГН), верифицированным морфологическим исследованием биоптата почки. Контрольную группу составили 22 пациента в возрасте от 7 до 15 лет, больных сахарным диабетом I типа.

Оценку функционального состояния почек проводили методом радиоизотопной ренографии (РРГ). При анализе ренограмм использовали вычисления эмпирических параметров ($T_{\text{макс.}}$, $T_{1/2 \text{ макс.}}$) и расчетных показателей (секреторная мощность, общая концентрационная способность, минутная секреция, минутная экскреция) по методу Kueger R.P. и Winter C.C. Определение скорости клубочковой фильтрации, реабсорбируемой фракции воды, концентрации креатинина, мочевины, ионов натрия, калия, хлора и неорганических фосфатов в крови и моче проведено с использованием стандартных методик. На основании полученных данных биохимического исследования, проведен расчет параметров парциальных почечных функций по методу Ю.В.Наточина. Рассчитаны показатели клиренса мочевины, натрия, калия, хлора и фосфатов; фракционной экскреции ионов натрия, калия, хлора; дистальной реабсорбции натрия, хлора; дистальной секреции калия и канальцевой реабсорбции неорганических фосфатов.

Статистическую обработку материалов проводили с использованием пакета прикладных программ многофакторного линейного регрессионного анализа (пакет SSP фирмы IBM).

Сопоставление результатов ультразвуковой нефрометрии показало достоверное повышение

относительных размеров почек у детей, рожденных женщинами, больными диабетом, по сравнению с таковыми в двух других группах. Так, объем почек относительно массы тела у них составил для правой почки — $1,85 \pm 0,05$, для левой — $1,92 \pm 0,05$ против аналогичных данных у детей от матерей, больных ХГН и составивших $1,57 \pm 0,07$ и $1,77 \pm 0,07$ ($p < 0,01$), у детей, страдающих диабетом I типа — $1,55 \pm 0,1$ и $1,76 \pm 0,1$, соответственно. Наибольшие размеры почек ($\text{см}^3/\text{кг}$ массы тела) отмечены у детей при инсулиннезависимом диабете матери: $2,1 \pm 0,12$ — для правой и $2,11 \pm 0,11$ — для левой почки против $1,85 \pm 0,05$ и $1,92 \pm 0,06$ при инсулинзависимом. Видимо, увеличение объема почек, расцениваемое как критерий диабетической фетопатии, сохраняется и в постнатальном периоде у детей от матерей, больных диабетом. Гипертрофия почек в данной группе детей, возможно, является результатом структурной перестройки почки в антенатальном и постнатальном периоде под влиянием изменений почечной гемодинамики, нарушения функционального равновесия между мезангиальными структурами и капиллярами клубочков в ответ на метаболические, гормональные и микроциркуляторные нарушения, наблюдающиеся при сахарном диабете матери. Обнаружены прямые значимые корреляционные зависимости относительных объемов почек детей от инсулинзависимой формы диабета матери ($r=0,6$, $p < 0,05$), а также ожирения матери ($r=0,45$) и заболевания ее острым пиелонефритом во время беременности, что расценено как дополнительные факторы риска гипертрофии почек у детей данной группы.

Анализ результатов радиоизотопной ренографии показал наличие функциональных изменений почти у половины пациентов от матерей, больных сахарным диабетом (47,1%), что, примерно, соответствует таковым в группе де-

тей, больных диабетом (45,5%), и значительно превосходит данные у детей от матерей с хроническим гломерулонефритом, у которых изменения на ренограммах фиксировались в 15,8%. В двух первых группах отмечались однотипные изменения на ренограммах. Так, нарушения секреторного сегмента составили у детей от матерей с диабетом и у детей, больных диабетом, 45% и 20%, соответственно, в то время как у детей от матерей, больных ХГН, обнаружены исключительно нарушения экскреторно-транспортного сегмента кривой РРГ. Средние значения $T_{\text{макс}}$ в основной группе составили $3,6 \pm 0,1$ для правой почки и $3,6 \pm 0,08$ — для левой, против данных в группе детей от матерей с гломерулонефритом, составивших $2,9 \pm 0,2$ и $3,0 \pm 0,2$, соответственно ($p < 0,05$), и у детей, больных диабетом — $2,5 \pm 0,2$ и $3,8 \pm 0,5$. Значения $T_{1/2 \text{ макс}}$ у детей от матерей с диабетом также достоверно выше, чем у детей от матерей с ХГН ($7,4 \pm 0,5$ — для правой и $7,4 \pm 0,4$ — для левой почки против $5,9 \pm 0,5$ и $4,9 \pm 0,6$, соответственно; $p < 0,05$) и сопоставимо с таковыми в группе детей, больных диабетом ($7,2 \pm 0,8$ и $6,8 \pm 0,7$; $p < 0,05$). Результаты корреляционного анализа показали наличие достоверных зависимостей величины $T_{\text{макс}}$ и $T_{1/2 \text{ макс}}$ от заболевания матери сахарным диабетом I типа ($r = 0,6 - 0,9$), а также $T_{1/2 \text{ макс}}$ от дозы инсулина во время беременности матери ($r = 0,9$, $p < 0,01$). Обнаружены отрицательные корреляционные связи между величиной $T_{\text{макс}}$ и заболеванием матери ХГН.

Выявлен широкий спектр корреляционных зависимостей расчетных показателей ренограмм, характеризующих отдельные функции почек. Наиболее значимыми из них являются прямая связь показателя минутной секреции с наличием сахарного диабета I типа у матери, связь показателя минутной экскреции с диабетом II типа у матери и диабетической фетопатией у ребенка в периоде новорожденности и ожирения в постнатальном периоде; обратная зависимость показателя общей концентрационной способности от относительных объемов почек у детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом. Можно заключить, что имеют место различия в патогенезе почечного дизэмбриогенеза, обусловленного разными типами сахарного диабета матери во время беременности, что находит выражение в неоднородности функциональных изменений на ренограммах потомства женщин, больных диабетом I и II типов.

При анализе парциальных функций почек у детей исследуемых групп обнаружено, что величина минутного диуреза и скорость клубочковой фильтрации в группе детей от матерей, больных диабетом, достоверно выше таковых у

детей от матерей с ХГН и составляет $0,67 \pm 0,03$ и $117,9 \pm 6,5$ мл/(мин · $1,73 \text{ м}^2$) против $0,5 \pm 0,05$ и $107,7 \pm 9,9$ ($p < 0,01$ и $p < 0,05$, соответственно). Сопоставление аналогичных показателей у детей, больных сахарным диабетом I типа, показало достоверные отличия минутного диуреза, который составил у последних $0,98 \pm 0,08$ ($p < 0,01$), в то время как скорость клубочковой фильтрации достоверно не отличалась у пациентов этих групп ($118,6 \pm 16,4$, $p > 0,05$). Следует отметить прямую корреляционную зависимость показателя клубочковой фильтрации от относительных размеров почек у обследованных детей ($r = 0,46$, $p < 0,05$).

Реабсорбируемая фракция воды у детей от матерей, больных диабетом, составила $99,2 \pm 0,05\%$, что достоверно не отличается от таковой у детей, рожденных женщинами с ХГН ($99,3 \pm 0,06\%$, $p > 0,05$), и превышает значение показателя у больных диабетом детей ($98,8 \pm 1,2\%$, $p < 0,05$). Из широкого спектра корреляционных связей реабсорбируемой фракции воды следует выделить обратную зависимость от объема левой почки и $T_{\text{макс}}$ левой почки, по данным ренографии ($r = 0,3 - 0,6$, $p < 0,05$). Данный факт можно объяснить более сложным эмбриогенезом левой почечной вены, который значительно чаще подвержен изменениям под влиянием неблагоприятных факторов антенатального развития (Н.А.Лопаткин, А.В.Людско) и, следовательно, является косвенным признаком влияния сахарного диабета матери на эмбриогенез плода.

Оценку параметров внутрипочечных процессов проводили в условиях физиологического водно-питьевого режима, что не позволило точно установить топику поражения различных отделов нефрона, которая достигается при максимальном водном диурезе. Однако получены данные, позволяющие утверждать о наличии у детей обследуемой группы тубулярной дисфункции, выражающейся в нарушении почечного транспорта отдельных веществ. Отмечено статистически достоверное снижение экскреции натрия с мочой, снижение клиренса натрия, повышение фракционной экскреции и дистальной реабсорбции натрия в группе детей, рожденных женщинами, больными сахарным диабетом, при сопоставлении аналогичных показателей в группе детей от матерей с ХГН. Описанные изменения в первой группе детей имели общие тенденции с таковыми у больных диабетом детей, что объясняется единством повреждающего влияния метаболических нарушений, свойственных сахарному диабету, на канальцевый аппарат почек у пациентов этих групп.

Аналогичные тенденции отмечаются при анализе показателей транспорта хлоридов и

фосфатов в нефроне. Обнаружено снижение экскреции хлора и неорганических фосфатов, снижение клиренса и дистальной экскреции хлоридов, повышение клиренса фосфатов и экскретируемой фракции хлора, снижение показателя канальцевой реабсорбции фосфатов у детей от матерей, больных диабетом, при сопоставлении данных показателей в группе детей от матерей, больных гломерулонефритом ($p < 0,05$). Показатели транспорта хлора и фосфатов у детей первой группы были сопоставимы с таковыми у пациентов, больных сахарным диабетом.

Несколько отличаются особенности «обработки» ионов калия в нефроне. Так, экскреция калия с мочой снижена у детей основной группы по сравнению с данными в группах сравнения ($p < 0,05$); клиренс, фракционная экскреция и дистальная секреция калия были достоверно выше аналогичных показателей у детей, рожденных от матерей с ХГН ($p < 0,05$). Можно предположить, что хронический гломерулонефрит матери, являясь неблагоприятным фактором почечного эмбриогенеза, приводит к возникновению тубулярной дисфункции, которая выражается в нарушении транспорта калия.

Результаты анализа корреляционных взаимоотношений между показателями парциальных функций почек у детей от матерей, больных сахарным диабетом, показали, что величина клиренса эндогенного креатинина находится в прямой достоверной зависимости от величин реабсорбируемой фракции воды ($r = 0,83$), дистальной секреции калия ($r = 0,45$), клиренса натрия ($r = 0,5$) и канальцевой реабсорбции фосфатов ($r = 0,47$), а также в обратной корреляционной зависимости от экскретируемой фракции калия ($r = -0,58$) и дистальной реабсорбции натрия ($r = -0,39$). Выявлены прямые значимые корреляционные зависимости показателя клиренса натрия от дистальной секреции калия ($r = 0,92$), экскретируемой фракции ($r = 0,64$) и дистальной реабсорбции натрия ($r = 0,63$), от канальцевой реабсорбции фосфатов ($r = 0,43$), а также — отрицательная корреляционная зависимость от дистальной реабсорбции хлора ($r = -0,81$). Обнаружено, что величина дистальной реабсорбции натрия находится в прямой корреляционной зависимости от дистальной реабсорбции хлора ($r = 0,53$) и в обратной — от реабсорбируемой фракции воды ($r = -0,81$). Кроме того, величина экскретируемой фракции натрия коррелирует прямо с экскретируемой фракцией калия ($r = 0,69$) и обратно с дистальной реабсорбцией хлора ($r = -0,72$). Выявлены прямые корреляции показателя дистальной секреции калия с экскретируемой фракцией ка-

лия ($r = 0,47$) и реабсорбцией фосфатов ($r = 0,45$), а также обратные корреляции с дистальной реабсорбцией хлора ($r = -0,86$). Экскретируемая фракция калия имеет отрицательные корреляционные зависимости от канальцевой реабсорбции воды ($r = -0,56$) и реабсорбции фосфатов ($r = -0,3$). Таким образом, при анализе корреляционных зависимостей между парциальными функциями почек у детей от матерей, больных сахарным диабетом, отмечается широкий спектр достоверных связей, отражающих клубочково-канальцевые взаимоотношения у данных пациентов.

По результатам сопоставления показателей парциальных функций почек у детей, рожденных женщинами, больными разными типами сахарного диабета, отмечается статистически достоверная разница между рядом показателей в группе детей от матерей, больных сахарным диабетом II типа, по сравнению с таковыми у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом I типа. Так, показатели клиренса эндогенного креатинина, мочевины, натрия, калия и фосфатов достоверно ниже ($p < 0,05$) у детей от матерей, больных сахарным диабетом II типа, а величины клиренса хлора и реабсорбции фосфатов, напротив, выше в данной группе по сравнению с таковыми у детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом I типа ($p < 0,05$). По результатам корреляционного анализа выявлены прямые значимые зависимости между наличием у матери сахарного диабета II типа и дистальной реабсорбцией хлора ($r = 0,46$) и обратные связи со скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,48$), клиренсом натрия ($r = -0,46$) и дистальной реабсорбцией калия ($r = -0,41$). Основываясь на гетерогенности патогенетических механизмов возникновения разных типов сахарного диабета и анализе показателей парциальных функций у детей в зависимости от типа диабета матери во время беременности, можно предположить наличие различий в механизмах повреждающего действия метаболических нарушений при разных типах сахарного диабета матери на нефрогенез плода, которые приводят к разным типам тубулярных дисфункций.

Из представленных в настоящем сообщении результатов исследований очевидно, что изменения ряда показателей парциальных функций, характеризующих интенсивность транспорта натрия, хлора, фосфатов в дистальном и проксимальном отделах нефрона у детей, антенатальный период жизни которых протекает на фоне сахарного диабета матери, имеют общие тенденции с таковыми у больных диабетом детей. Это позволяет предположить единый механизм повреждающего действия метаболических и гормональных нарушений, свойственных са-

харному диабету на канальцевый аппарат почки. Данное предположение согласуется с результатами исследований последних лет (Т.В.Савельева), которые показали факт соответствия фосфолипидного спектра цитомембран эритроцитов у новорожденных с диабетическими фетопатиями таковому у их больных диабетом матерей. Утверждается, что усиление процессов перекисного окисления липидов, обусловленное перенесенными плодом и новорожденным гипоксией и гипогликемией, способствует накоплению лизоформ, что может служить пусковым механизмом развития патологических изменений функциональных систем организма. Общность ответных реакций мембранных структур позволяет предполагать, что модификация липидного спектра происходит не только в эритроцитах, но и других клетках органов и систем организма, в частности в мембранах клеток почечных канальцев, приводя к их нестабильности.

Полученные данные, на основании анализа парциальных функций почек, позволяют предположить отличия патогенеза почечных дисплазий у детей при разных типах диабета матери, что соответствует положению о гетерогенности патогенетических механизмов сахарного диабета. Показано, что у детей, рожденных от матерей с диабетом I типа, в большей степени нарушен транспорт хлоридов и фосфатов, а у детей от матерей с диабетом II типа — нарушен транспорт натрия и калия.

Специфичность повреждающего действия диабета матери на тубулярный аппарат почек плода подтверждается однотипностью канальцевых дисфункций у обследуемой группы пациентов с таковыми у детей, больных сахарным диабетом, и наличием достоверных отличий параметров парциальных функций почек у детей, генетически предрасположенных к нефропатиям в силу заболевания матери хроническим гломерулонефритом.