© Коллектив авторов, 1998
УДК 612.13:616.611-002-036.12-036.65

И.Г.Каюков, А.М.Есаян, А.Г.Кучер, Ю.А.Ермаков

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

I.G.Kayukov, A.M.Essaian, A.G.Kucher, Yu.A.Ermakov

THE ROLE OF FUNCTIONAL-HAEMODYNAMIC MECHANISMS IN THE CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS PROGRESSION

Научно-исследовательский институт нефрологии, курс нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, прогрессирование, функциональные механизмы.
Key words: glomerulonephritis, progression, functional mechanisms.

В настоящее время не вызывает сомнений, что основным путем прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН) является иммунный. Однако в последнее время активно обсуждаются и другие направления, по которым может развиваться данное заболевание. Условно их можно обозначить как функциональное (функционально-гемодинамическое) и метаболическое.

О роли функциональных факторов в прогрессировании нефропатий явно заговорили в конце 70-х — начале 80-х годов, хотя давно было известно, что у экспериментальных животных с хирургическим удалением значительной части почек неизбежно последующее развитие терминальной уремии с появлением протеинурии, усилением гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза. Основные представления о механизмах развития почечной недостаточности в такой ситуации были сформулированы B.M.Brenner и его сотрудниками [12, 16]. Предполагалось, что сокращение количества действующих нефронов в данном случае заставляет оставшиеся взять на себя их функцию. Тогда в отдельном нефроне неизбежно должны возрасти почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Повышенная фильтрационная нагрузка на клубочки приводит к появлению протеинурии. Развиваются гипертрофия клубочков и канальцев. Все это вместе в конечном итоге и вызывает усиление склероза. Гибель дополнительного количества клубочков вновь усиливает гемодинамическую нагрузку на сохранившиеся нефроны, и весь цикл повторяется заново (гипотеза гломерулярной гиперперфузии/гиперфильтрации).

Данная модель прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) была перенесена и на другие заболевания почек, не связанные с хирургическим удалением части почечной ткани, в том числе и на гломерулонефрит. При этом предполагалось, что гибель части нефронов вследствие иммунного конфликта запускает механизм гиперперфузии/гиперфильтрации, который и определяет дальнейшее нарастание ХПН. В частности, было отмечено прогрессирование почечной недостаточности у пациентов с признаками клинико-иммунологической ремиссии острого гломерулонефрита.

Тем не менее, для «вступления в силу» гиперперфузионно-гиперфильтрационной модели прогрессирования заболеваний почек необходим определенный уровень уменьшения массы функционирующей паренхимы органа. В хирургических экспериментальных моделях ХПН развитие терминальной уремии наблюдалось лишь при удалении $^5/_6$ или $^7/_8$ массы почек. В то же время, хорошо известно, что здоровые доноры почечного трансплантанта могут жить десятилетиями, не испытывая значительных неудобств [27]. У них очень редко отмечали появление минимальной протеинурии, иногда несколько большую частоту системной артериальной гипертензии (АГ) и порой развитие весьма умеренного фокального и сегментарного гломерулосклероза. Тем не менее, у подобных доноров практически никогда не наблюдали появление терминальной уремии, которая потребовала бы терапии поддерживающим гемодиализом. С другой стороны, хорошо известно, что при падении СКФ менее 25 мл/мин развитие уремии неизбежно, независимо от основной причины, вызвавшей заболевание почек.

Последующее развитие представлений о гемодинамической модели прогрессирования нефропатий привело к заключению о том, что не ги-

перперфузия и гиперфильтрация сами по себе ответственны за нарастание склерозирования в почечной паренхиме, а тесно связанная с гиперперфузией интрагломерулярная гипертензия [20].

Структурно-функциональные изменения в почках у больных с ХГН весьма сложны. Здесь приходится учитывать не только потенциальные гемодинамические сдвиги, но и, в первую очередь, возможность продолжения вялотекущего иммунного конфликта, наличие или отсутствие которого на практике определить весьма непросто. Могут повлиять на течение заболевания и метаболические нарушения, и изменения транспортных процессов в нефроне (см. ниже). Тем не менее, оценка состояния почечного кровообращения у таких пациентов наводит на некоторые предположения. В целом, для ХГН еще в доазотемической стадии заболевания характерно несколько меньшее уменьшение почечного плазмотока по сравнению с СКФ. Фильтрационная фракция при этом обычно несколько снижается. Подобные сдвиги особенно характерны для ХГН с нефротическим синдромом, где величина почечного плазмотока может даже оказаться супернормальной (абсолютная почечная гиперемия) [4]. Полагают также, что высокобелковое питание, свойственное современному человеку, также способствует развитию почечной гиперперфузии и гиперфильтрации и, в конце концов, отрицательно сказывается на исходах хронических заболеваний почек [10]. Отсюда можно предположить, что в данной ситуации интраренальная гипертензия, вызванная гиперперфузией, может включиться в прогрессирование ХПН у таких больных задолго до уменьшения массы функционирующей паренхимы до критического уровня (более чем на $^3/_4$). Существенно и то, что при ХГН, в отличие от экспериментальных моделей почечной недостаточности с хирургическим удалением части ткани почек, нефроны страдают неравномерно. Кроме того, следует учитывать особенности структурно-функциональной организации почек. Например, афферентные артериолы глубоких клубочков могут отходить не только от кортикальных радиальных артерий, но и от дуговых, в которых уровень гидростатического давления намного выше. Все это может привести к локальным изменениям почечного кровотока и нарастанию интрагломерулярной гипертензии со всеми ее отрицательными последствиями в отдельных группах нефронов. Примером может служить преимущественное повреждение клубочков юкстамедуллярной зоны при фокально-сегментарном гломерулосклерозе.

Роль функционально-гемодинамической модели прогрессирования нефропатий (в том числе и ХГН) в настоящее время едва ли может оспариваться [11]. К большим достижениям современной нефрологии и патофизиологии почек следует отнести уточнение механизмов, с помощью которых хроническая гемодинамическая травма почек непосредственно вызывает развитие гломерулярного или интерстициального склероза. Решающим фактором в данном процессе является появление на этом фоне протеинурии и активация экспрессии цитокинов и факторов роста. В норме, в почках, как и в других органах, существует баланс между выработкой и деградацией основных компонентов соединительной ткани (ламинин, коллагены различных типов, фибронектин и т. д.). Увеличение продукции этих белков, также как и замедление темпов их распада, неизбежно будет вызывать накопление основных компонентов соединительной ткани, которое и составляет основу фиброза [29]. Для реализации первого механизма формирования гломерулярного и (или) интерстициального фиброза должна произойти активация почечных фибробластов и увеличение их числа. Пролиферация мезангиальных и интерстициальных клеток давно описана у больных с ХГН. При этом, можно считать доказанным, что при хронических нефропатиях происходит не только активация почечных фибробластов, но и трансформация многих дифференцированных клеток почек в фибробластоподобные (фибропластическая трансдифференциация). При этом многие клетки, в том числе мезангиальные, подоциты, интерстициальные, гладкомышечные и тубулярные начинают активно продуцировать компоненты экстрацеллюлярного матрикса. В основе запуска данного процесса, по-видимому, лежит протеинурия, точнее повышение пассажа белковых молекул через гломерулярные базальные мембраны в условиях повышенной гемодинамической нагрузки на клубочек. В ситуации гемодинамической травмы значительное повышение локальной генерации ангиотензина II в ответ на повреждение эндотелия может привести к увеличению числа неселективных пор гломерулярной мембраны с большим диаметром, что, в свою очередь, усилит проникновение через них белковых молекул, в том числе цитокинов и факторов роста [26]. Повышение доставки данных биологически активных веществ, по-видимому, может создать условия и для увеличения их экспрессии in situ. Все это должно усиливать пролиферацию клеток и приобретение ими свойств фибробластов. В развитии гломерулярного склероза наибольшее значение, скорее всего, имеют такие цитокины, как фактор роста тромбоцитарного происхождения (PDGF), основной фактор роста фибробластов (bFGF),

эпидермальный фактор роста (EGF), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), а также низкие дозы трансформирующего фактора роста (TGFβ). Напротив, большие количества TGFβ оказывают антимитотическое действие на мезангиальные клетки [17].

Значимость гемодинамических механизмов в прогрессировании ХГН косвенно подверждается сведениями о замедлении темпов нарастания ХПН, по крайней мере, у части пациентов с этим заболеванием на фоне длительного применения малобелковой диеты (0,6 г белка на 1 кг массы тела). Наиболее существенное значение в ренопротекторном действии ограничения белка в рационе в данной ситуации приписывают именно ее гемодинамическим эффектам, сводящимся, скорее всего, к уменьшению дилатации афферентной артериолы и возможно некоторому расширению эфферентной [8, 9].

Другим терапевтическим подходом является применение ингибиторов ангиотензин I превращающего фермента (АПФ). Подобные препараты также способны уменьшать выраженность клубочковой гипертензии, скорее всего, за счет подавления вазоконстрикторного влияния ангиотензина II на выносящую артериолу. Кроме того, уменьшение образования ангиотензина II способствует увеличению коэффициента гломерулярной ультрафильтрации и уменьшает экспрессию ряда цитокинов, способных усиливать пролиферацию клеток и выработку ими основных компонентов мезангиального матрикса. В настоящее время нефрологами во всем мире целенаправленно наблюдаются уже наверное более 2000 больных, получающих терапию АПФ-ингибиторами с целью торможения нарастания ХПН в течение многих месяцев и даже лет [1, 3, 7, 19, 22, 23 и мн. др.]. Результаты подобных наблюдений, среди которых имеются и многоцентровые контролируемые исследования типа AIPRI [22], однозначно свидетельствуют о том, что по крайней мере у части больных с ХГН АПФ-ингибиторы могут существенно уменьшить темпы развития азотемии. Следует, однако, отметить, что возможность замедления прогрессирования заболевания при назначении малобелковой диеты или АПФ-ингибиторов доказана в основном для пациентов с отчетливыми проявлениями азотемии (концентрация сывороточного креатинина около 0,2 ммоль/л или более). С другой стороны, и наши данные [3], и результаты других авторов свидетельствуют, что применение эналаприла или его аналогов может реально замедлить прогрессирование ХПН только у больных с концентрацией сывороточного креатинина до 0,6 ммоль/л. При более высоких степенях ХПН применение малобелковой диеты или АПФ-ингибиторов с целью торможения скорости нарастания ХПН уже не имеет смысла.

Приведенные выше сведения о состоянии почечной гемодинамики у больных с ХГН в доазотемическом периоде заставляют задуматься о целесообразности включения АПФ-ингибиторов и ограничения пищевого белка уже на этом этапе заболевания. Тем не менее вопрос о возможности использования малобелковой диеты и ингибиторов ангиотензин I конвертирующего энзима с целью замедления прогрессирования ХПН у таких пациентов (при отсутствии системной гипертензии или выраженной протеинурии) пока остается открытым. На практике однако значительная часть больных с ХГН без азотемии получают АПФ-ингибиторы для коррекции имеющейся нефрогенной гипертонии или уменьшения почечной потери белка.

Имеющиеся данные о физиологических эффектах ангиотензина II на почки и фармакодинамики АПФ-ингибиторов позволяют выделить следующие механизмы их нефропротективного действия.

Гемодинамические:

— дилатация прегломерулярных и постгломерулярных сосудов с преимущественным расширением эфферентной артериолы.

Негемодинамические:

— подавление образования и экспрессии цитокинов и факторов роста (PDGF, TGFβ и др.);
— подавление пролиферации клеток мезангия;
— уменьшение пассажа макромолекул через мезангий;
— подавление сократимости клеток мезангия;
— подавление образования мезангиального матрикса;
— подавление транспорта в проксимальных канальцах;
— уменьшение встраивания пор большого диаметра в базальные мембраны гломерулярных капилляров;
— снижение протеинурии;
— подавление формирования гломеруло(нефро)склероза.

В реализации многих воздействий АПФ-ингибиторов определенное значение, по-видимому, имеет и способность этих препаратов уменьшать деградацию брадикинина (ангиотензин I превращающий фермент известен также как кининаза II) и усиливать биосинтез почечных простагландинов [18].

Арсенал средств, подавляющих активность ангиотензин I превращающего фермента, в настоящее время достаточно широк (табл. 1). Многие из них уже зарекомендовали себя как

Таблица 1

Наиболее распространенные АПФ-ингибиторы

Препарат	Форма выпуска	Средняя доза
Каптоприл* (Капотен, Тензиомин и др.)	Таблетки 12,5; 25; 50 мг	12,5—50 мг
Эналаприл* (Ренитек, Энап и др.)	Таблетки 2,5; 5; 10; 20 мг	5—10 мг
Рамиприл* (Тритаце)	Таблетки 1,25; 2,5; 5; 10 мг	2,5—5 мг
Беназиприл* (Лотензин)	Таблетки 5; 10; 20 мг	5—15 мг
Лизиноприл* (Даприл)	Таблетки 5; 10; 20 мг	5—20 мг
Периндоприл (Престариум)	Таблетки 4 мг	–
Моэксприл (Моэкс)	Таблетки 7,5; 15 мг	–
Спираприл (Ренпресс)	Таблетки 6 мг	–
Хинаприл (Аккупро)	Таблетки 5; 10; 20 мг	–
Цилазаприл (Инхибейс)	Таблетки 1; 2,5; 5 мг	–

* Есть сведения об эффективности в плане замедления прогрессирования ХПН.

Таблица 2

Режим дозирования АПФ-ингибиторов, назначаемых с целью замедления прогрессирования ХПН при заболеваниях почек

При наличии АГ	При отсутствии АГ
Назначение минимальной (пробной) дозы	Назначение пробной дозы
Постепенное повышение дозы до «нормализации» АД	Постепенное повышение дозы до минимальной терапевтической
Постепенное снижение достигнутой дозы при сохранении «нормального» уровня АД до выявления «поддерживающей»	Сохранение достигнутой дозы в качестве «поддерживающей»
Сохранение установленной «поддерживающей» дозы	

препараты, действительно способные замедлить темпы нарастания ХПН при заболеваниях почек, в том числе и при ХГН. Следует заметить, что в нефрологии с этой целью испытываются все новые и новые виды таких лекарств, поэтому данные, представленные в табл. 1, не следует считать полными и окончательными. Кроме того, данные последней графы табл. 1, представляющие наиболее часто используемые суточные дозировки АПФ-ингибиторов, назначаемых пациентам с почечной патологией для замедления прогрессирования ХПН, весьма условны. Режим дозирования этих препаратов в каждом конкретном случае индивидуален.

Хотя большинству врачей АПФ-ингибиторы известны в основном как гипотензивные средства, необходимо иметь в виду, что они способны затормозить прогрессирование ХПН и у больных с заболеваниями почек, не сопровождающимися АГ. В последнем случае положительный эффект достигается прежде всего за счет селективного уменьшения интрагломерулярной гипертензии. Режим дозирования АПФ-ингибиторов в том и другом случае, правда, несколько различается (табл. 2).

У некоторых практических врачей (в том числе и нефрологов) до сих пор бытует мнение о чрезвычайной опасности назначения АПФ-ингибиторов при заболеваниях почек. Этому во многом способствуют неграмотные и устаревшие инструкции, прилагаемые многими фармацевтическими фирмами-изготовителями к соответствующим препаратам. Естественно, что абсолютно безопасных лекарств не существует. Имеются побочные действия и у АПФ-ингибиторов. Тем не менее, точка зрения о большой частоте осложнений при применении данных препаратов у больных с заболеваниями почек лишена сколько-нибудь серьезных оснований. Например, мнение о том, что АПФ-ингибиторы могут спровоцировать резкое падение функции почек у пациентов с нефропатиями (в том числе и с ХГН) не подверждается ни результатами повседневной клинической практики, ни данными весьма серьезных контролируемых исследований. Например, в уже упоминавшемся исследовании AIPRI в группе больных с ХПН, длительно принимавших беназеприл, быстрое нарастание азотемии отмечено в меньшем числе случаев, чем в контрольной (пациенты получающие обычную гипотензивную терапию) [22].

Столь же необоснованно предубеждение о способности АПФ-ингибиторов значительно увеличивать протеинурию. Такое осложнение на практике встречается крайне редко. Напротив, применение АПФ-ингибиторов само по себе может снизить экскрецию белка на 30—50% [1, 19, 25]. Причем у больных с нефротическим синдромом наиболее отчетливо антипротеинурическое действие этих лекарств проявлялось при одновременном назначении низконатриевой диеты (суточное поступление натрия 50—100 ммоль) [25].

При назначении АПФ-ингибиторов пациентам с заболеваниями почек наиболее серьезно следует относиться к возможности появления гиперкалиемии, которая, однако, редко бывает значительно выраженной и обычно купируется при снижении дозы, отмене препарата или назначении диуретиков. Возможность развития всех остальных побочных эффектов (сыпь, кожный зуд, ангионевротический отек, кашель и т. д.) ингибиторов ангиотензин I превращающего энзима у пациентов с заболеваниями почек практически такая же, как и у больных с другой патологией.

Функциональные механизмы, потенциально способные участвовать в прогрессировании ХГН, не ограничиваются только внутриклубочковой гипертензией. В частности, в наших исследованиях было показано существенное прогностическое значение характеристик кальций-фосфорного гомеостаза у пациентов с данным заболеванием. Чем выше оказывалось выделение кальция с мочой за сутки при ХГН, тем больше времени должно пройти до выявления азотемии. Включение таких параметров (по отдельности не достигавших заданного уровня достоверности), как суточная экскреция и концентрационный индекс фосфора по крайней мере не ухудшало надежности стохастической модели, причем уровень суточной экскреции фосфора влиял обратно по сравнению с выведением кальция, а воздействие концентрационного индекса фосфора было аналогичным последнему. Кроме того, мы [5, 6], как и многие авторы, обнаружили у пациентов с ХГН значительную степень гипокальцийурии, особенно выраженную при нефротическом синдроме, и смогли показать, что она, скорее всего, определяется нарастанием фракционной реабсорбции кальция. При этом, суточная экскреция кальция с мочой у больных, которые должны достичь азотемии в течение ближайших пяти лет, оказалась значимо ниже, чем у тех, кому это не угрожало (1,78±0,03 и 2,54±0,14 ммоль/сут, соответственно; $p<0,04$). Наконец, при ремиссии ХГН, в частности, при ликвидации нефротического синдрома, выделение кальция с мочой существенно нарастало [5].

Результаты этих наблюдений отчетливо свидетельствуют, что в доазотемической стадии ХГН одна канальцевая клетка может транспортировать намного больше кальция и перегружаться им со всеми вытекающими отсюда отрицательными последствиями. Такие данные в сочетании с указаниями на высокую прогностическую значимость характеристик почечной экскреции кальция у пациентов с ХГН могут быть серьезным аргументом в пользу действительного участия изменений почечного транспорта этого катиона в прогрессировании заболевания.

Отдельным вопросом являются механизмы нарастания тубулярного транспорта кальция у больных с ХГН. Можно допустить, что неизбежно возникающие в почках при ХГН структурные изменения, в частности интерстициальный отек и склероз, приводят к частичной ишемии канальцев, что, согласно имеющимся патофизиологическим данным, должно сопровождаться увеличением входа кальция в тубулярные клетки.

Подобный механизм несколько похож на тот, которому приписывается важное значение в развитии экспериментальной ОПН [28,31]. Однако важная роль почек в поддержании гомеостаза кальция позволяет рассматривать и иной путь развития перегрузки клеток почечных канальцев данным элементом у больных с ХГН. При паренхиматозных повреждениях почек, в том числе и ХГН, может нарушиться переход 25(OH)Д3 в 1,25(OH)Д3, происходящий в проксимальных извитых канальцах с помощью фермента 1-α-гидроксилазы, активность которой, в свою очередь, контролируется паратгормоном (ПТГ). 1,25(OH)Д3 является основным регулятором всасывания кальция в кишечнике. При снижении продукции активного метаболита Д3 кишечная абсорбция кальция падает. Уровень ионизированного кальция начинает уменьшаться, что стимулирует секрецию ПТГ. В этой связи существенно, что по крайней мере ХГН с нефротическим синдромом, действительно, зачастую выявляли ту или иную степень снижения ионизированного кальция в плазме крови, уменьшения уровня 1,25(OH)Д3, в том числе его физиологически значимых, несвязанных форм, всасывания кальция в кишечнике и нарастания концентрации ПТГ [13, 15]. Последнее, с одной стороны, увеличивает гидроксилирование 25(OH)Д3, повышая концентрацию активной формы холекальциферола, с другой, — оказывает стимулирующее влияние на реабсорбцию кальция в почках. Такой механизм компенсации дефицита кальция в организме может срабатывать до тех пор, пока почки в ответ на стимуляцию ПТГ способны наращивать продукцию 1,25(OH)Д3 и увеличивать реабсорбцию кальция. Тем не менее, эти процессы неизбежно должны привести к тому, что у больных с ХГН клетки соответствующего отдела нефрона, скорее всего соединительного канальца, ответственного за реабсорбцию кальция в почках, оказываются перегруженными транспортируемым катионом.

Любой из двух рассмотренных путей увеличения входа кальция в тубулярные клетки у пациентов ХГН, наряду с вероятностью уменьшения активности базолатерального АТФазного насоса или Na/Ca-обменника, удаляющих избыток этого катиона, может привести к нарастанию концентрации свободного кальция в цитозоле. Последнее за счет активации фосфолипаз, протеаз, гидролаз и нарушений функций цитоскелета будет способствовать повреждению и даже гибели клеток, тем самым усиливая проявления тубулоинтерстициального компонента.

С точки зрения важности усиления тубулярного транспорта кальция в прогрессировании ХГН, представляются целесообразными попытки назначения блокаторов кальциевых каналов (БКК) для замедления прогрессирования заболевания.

Данные препараты, действительно, обладают отчетливым влиянием на различные стороны деятельности почек (табл. 3). Их действие во многом сходно с эффектами АПФ-ингибиторов, но и существенно отличается от последних.

Однако попытки назначения БКК с целью замедления прогрессирования ХПН (в том числе и при ХГН) дали противоречивые результаты. Одни авторы находили в такой ситуации положительный эффект от нифедипина, сравнимый с влиянием каптоприла [33]. В других исследованиях, в частности выполненных и в нашем институте, сколько-нибудь заметного влияния нифедипина на темпы прогрессирования ХПН зарегистрировано не было. Более того, результаты мета-анализа многих опубликованных работ по влиянию данного препарата на течение диабетической нефропатии дали свидетельства скорее его отрицательного воздействия [32].

Подобные расхождения результатов, скорее всего, можно объяснить очень большим числом фармакодинамических эффектов БКК, что резко осложняет прогноз конечного влияния данных препаратов на течение заболевания почек у конкретного пациента. В частности, следует учитывать, что в отличие от АПФ-ингибиторов большинство БКК (кроме верапамила) расширяют в основном афферентную артериолу и только при наличии ее повышенного тонуса (см. табл. 3). Последнее наблюдается при наличии системной АГ. Поэтому «почечный» эффект БКК зависит от их системного гемодинамического действия. Иначе говоря, ожидать замедления прогрессирования заболевания почек при применении БКК можно тогда, когда при их назначении системное артериальное давление нормализуется. Если применение данных средств привело к некоторому снижению системного артериального давления, но не нормализовало его, то влияние БКК на функцию почек может оказаться отрицательным. В такой ситуации расширение прегломерулярных сосудов будет способствовать «переносу» повышенного системного артериального давления на сосуды почек, увеличивая тем самым интрагломерулярную гипертензию и способствуя дальнейшему прогрессированию заболевания. В данном случае положительный цитопротекторный эффект БКК (в том числе и связанный с уменьшением перегрузки тубулярных клеток кальцием) может нивелироваться.

Имеющиеся к настоящему времени данные, по-видимому, не позволяют считать изолированное назначение БКК достаточно эффективным путем замедления скорости прогрессирования ХПН при гломерулонефрите. Однако нельзя не согласиться и с тем, что дальнейшее изучение многообразных свойств этих препаратов может способствовать разработке новых терапевтических подходов, которые смогут реально содействовать замедлению темпов развития почечной недостаточности [24]. В частности, было показано, что подключение недигидропиридиновых БКК (верапамил, дилтиазем) усиливает положительное влияние АПФ-ингибиторов на течение диабетической нефропатии [19].

На сегодняшний день при использовании БКК в лечении больных с ХГН, по-видимому, целесообразно учитывать следующие положения:

— не следует назначать блокаторы кальциевых каналов с целью замедления прогрессирования заболеваний почек больным без вторичной артериальной гипертензии;

— при назначении БКК пациентам с заболеваниями почек необходимо стремиться к нормализации АД;

— есть основания пытаться комбинировать БКК и АПФ-ингибиторы (АПФ-ингибитор и верапамил?).

По-видимому, в прогрессировании ХГН, как и других нефропатий могут участвовать и изменения гомеостаза, и почечного транспорта неорганического фосфора. Неоднократно показывалась, в частности, возможность замедления прогрессирования ХПН при использовании малобелковой диеты с дополнительным ограничением поступления фосфора [14]. Роль изменений ренального транспорта данного элемента в ускорении нарастания ХПН однако остается противоречивой. В частности, обнаруживались более высокие темпы прогрессирования ХПН при больших уровнях выделения фосфора [30]. С другой стороны, мы выявили относительно более высокую почечную экскрецию фосфора у пациентов

Таблица 3

Механизмы влияния блокаторов кальциевых каналов на прогрессирование нефропатий

Гемодинамические	Негемодинамические
Дилатация афферентной артериолы при наличии повышения ее тонуса (верапамил расширяет как афферентную, так и эфферентную артериолы)	Уменьшение аггрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов Уменьшение митогенного эффекта PDGF и тромбина Уменьшение пролиферации клеток мезангия и образования мезангиального матрикса Уменьшение пассажа макромолекул через мезангий Подавление образования свободных радикалов Уменьшение перегрузки почечных клеток кальцием и препятствие образованию кальцификатов в паренхиме почек Уменьшение тубулярного транспорта натрия Уменьшение протеинурии Препятствие развитию гломеруло(нефро)склероза

с хроническим пиелонефритом и умеренной ХПН по сравнению с больными с ХГН, у которых скорость нарастания почечной недостаточности обычно больше [3]. При ХГН влияние изменений почечного транспорта фосфора, по-видимому, зависит от тяжести повреждений в почках. Если в целом больные с ХГН в доазотемическом периоде имеют шанс достичь азотемии раньше при более высоких уровнях ренального выведения фосфора, то у пациентов с заведомым развитием азотемии в течение 5 лет гиперфосфатурия становится благоприятным прогностическим признаком [5]. Вопрос о непосредственных механизмах повреждающего действия сдвигов в почечном транспорте фосфора на паренхиму органа при ХГН остается открытым.

Еще одним функциональным фактором, возможно оказывающим неблагоприятное влияние на прогрессирование ХПН у больных с ХГН, является развитие интерстициального отека почек. Его формирование может быть связано с иммуновоспалительными изменениями в ткани почек, лежащими в основе данного заболевания. Кроме того, при ХГН с нефротическим синдромом в начальной фазе накопления жидкости под влиянием активации ренин—ангиотензин—альдостероновой системы, увеличения секреции антидиуретического гормона и подавления реализации атриального натрийуретического пептида, вследствие гипоальбуминемии и возможной начальной гиповолемии, легко могут оказаться превышенными дренажные возможности прямых сосудов внутреннего мозгового вещества, не имеющего лимфотока. В любом случае, сжатие отеком тубулярных структур вызовет повышение интратубулярного гидростатического давления в вышележащих отделах канальцев, что неизбежно нарушит баланс сил Старлинга в гломерулярных капиллярах и может способствовать усилению проявлений интрагломерулярной гипертензии за счет чисто механических воздействий.

Таким образом, патогенез ХГН определяется сложной комбинацией механизмов, в которой функционально-гемодинамические факторы занимают свое, определенное место. Существенно, что уже сейчас понимание роли этих механизмов дает нефрологам довольно эффективные средства для замедления прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дятлова С.В., Шишкин А.Н. Эднит (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента) в лечении больных эссенциальной гипертензией и хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 3.—С. 51—57.

2. Есаян А.М., Каюков И.Г., Титова В.А. Влияние ингибитора ангиотензин-1 конвертирующего фермента — эналаприла на темпы прогрессирования хронической почечной недостаточности у больных с различной степенью нарушений функционального состояния почек // Тер. арх.—1995.—№ 6.—С. 57—59.

3. Есаян А.М., Могильнер А.Б., Каюков И.Г., Ермаков Ю.А. Диагностическое значение определения экскреции неорганического фосфора у больных гломерулонефритом и пиелонефритом в стадии хронической почечной недостаточности // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 53—55.

4. Каюков И.Г., Дегтерева О.А., Никогосян Ю.А. и др. Функциональное состояние почек при нефротическом синдроме // Нефротический синдром / Ред. С.И. Рябов.—СПб.:Гиппократ, 1992. — С.181—196.

5. Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А. и др. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 66—72.

6. Каюков И.Г., Эмануэль В.Л., Старикова И.О. О патогенезе нарушений почечного транспорта кальция при гломерулонефрите // Урол. нефрол.—1986.—№ 1.—С. 25—28.

7. Кутырина И.М., Тареева И.Е., Герасименко О.И. и др. Использование ингибиторов ангиотензипревращающего фермента при хронических диффузных заболеваниях почек // Тер. арх.—1995.—Т. 67, № 5.—С. 20—24.

8. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 39—46.

9. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 2.—С. 79—84.

10. Ренц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология. Международный нефрологический семинар, II.—М., 1997.—С. 162—172.

11. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх.—1996.—Т. 68, № 6.—С. 5—10.

12. Anderson S., Meyer T.W., Brenner B.M. The role of haemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease // J. Urol.—1988.—Vol. 133, № 3.—P. 363—368.

13. Auwerx J., De Keyser L., Bouillon R. et al. Decreased free 1,25-dehydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome // Nephron.—1986.—Vol. 42, № 2.—P. 231—235.

14. Barzotti G., Morelli E., Guiducci A. et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low phosphorus diet // Nephron.—1982.—Vol. 30, № 2.—P. 310—313.

15. Bernard D.B. Extrarenal complication of the nephrotic syndrome // Kidney Int.—1988.—Vol. 33, № 6.—P. 1184—1202.

16. Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury or ablation // Am. J. Physiol..—1985.—Vol. 3, № 2.—P. F324—F327.

17. Floege J., Grone J.-H. Progression of renal failure: what is the role of cytokines // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1575—1586.

18. Hollenberg N.K. ACE inhibitors, AT 1 receptor blokers, and the kidney // Nephrol. Dial. Transplant.-1997.—Vol. 12.—P. 381—383.

19. Kamper A.-L., Strandgaard S., Leyssac P.P. Late outcome of a controlled trial of enalapril treatment in progressive chronic renal failure. Hard end-points and influence of proteinuria // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 7.—P. 1182—1188.

20. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease // New Engl. J. Med.—1988.—Vol. 318, № 25.—P. 1657—1666.

21. Lash J.P., Barkis G.L. Effects of ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined on progression of diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, Suppl. 9.—P. 56—62.

22. Mann J.F.E. Ace Inhibition in chronic renal failure: a step forward // Nephrol. Dial. Transplan.—1996.—Vol. 11, № 6.—P. 932—933.

23. Mashio G., Alberi D., Janin G. Effect of the angiotensin converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficience // New Engl. J. Med.—1996.—Vol. 334.—P. 939—945.

24. Mene P. Calcium channel blockers: what they can and what they can't do // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12.—P. 25—28.

25. Ponticelli C., Passerini P. Treatment of the nephrotic syndrome associated with primary glomerulonephritis // Kidney Int.—1994.—Vol. 46.—P. 595—604.

26. Remuzzi G., Ruggenenti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression // Kidney Int.—1997.—Vol. 51, № 1.—P. 2—15.

27. Saran R., Marshall S.M., Madsen R. et al. Long-term follow-up of kidney donors: a longitudinal study // Nephrol. Dial. Transplant.—1997.—Vol. 12, № 8.—P. 1615—1621.

28. Schrier R.W., Burke T.J. New aspects in pathogenesis of acute renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.—1994.—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 9—14.

29. Strutz F. Novel aspects of renal fibrogenesis // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 9.—P. 1526—1532.

30. Tzanatos-Exarchou H., Agroyannis B., Kautsicos D. et al. Urinary phosphate and progression of renal failure // XXVIth Congress of the EDTA-ERA (abstr.).—Vienna.—1990.—P. 93.

31. Vencatachalam M.A., Weinberg J.M., Mechanisms of cell injury in ATP depleted proximal tubules // Nephrol. Dial. Transplant.—1994 .—Vol. 9, Suppl. 4.—P. 15—21.

32. Weidmann P., Schneider M., Bohlen L. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, Suppl. 9.—P. 39—45.

33. Zucchelli P., Zuccala A., Borghi M. et al. Long-term comparision between captopril and nifedipine in progression of renal insufficience // Kidney Int.—1992.—Vol. 42.—P. 452—458.

Вниманию нефрологов и врачей диализа!

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА, созданная в 1996 году, является межрегиональным общественным объединением, преследующим цель всемерно содействовать развитию нефрологии как отрасли науки и практической медицины.

АССОЦИАЦИЯ объединяет специалистов в области нефрологии и диализа.

АССОЦИАЦИЯ решает задачи поддержки научных исследований в нефрологии, совершенствования организации нефрологической помощи, содействия обмену профессиональной информацией.

АССОЦИАЦИЯ обеспечивает защиту законных профессиональных и авторских прав ее членов.

Все члены АССОЦИАЦИИ, своевременно уплачивающие членские взносы:

- регулярно получают журнал «НЕФРОЛОГИЯ» без дополнительных расходов на подписку;
- освобождаются от расходов по публикации тезисов одного доклада или конспекта лекций в сборниках трудов конференций и других научных мероприятий, организуемых АССОЦИАЦИЕЙ;
- имеют возможность получать консультации у ведущих специалистов филиала ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА (на базе НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) по интересующим их научным и практическим вопросам нефрологии и диализа.

Желающих вступить в АССОЦИАЦИЮ просим выслать заявление на имя председателя Правления, засл. деят. науки РФ, проф. С.И.Рябова.

Членский взнос за 1997 год установлен в размере 90 тыс. руб., который необходимо выслать почтовым переводом на адрес АССОЦИАЦИИ Асановой Ирине Ивановне или перечислить на расчетный счет:
№ 000 700 002 в КБ «Московский деловой мир» филиал Санкт-Петербургский,
корр. счет № 800 161 094 в ЦРКЦ ЦБ РФ по СПб, БИК 044 030 894,
ИНН 7813094079 с формулировкой перечисления
«Членский взнос (ФИО) за 1997 год, НДС не облагается».

Адрес Ассоциации: **197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17**