© А.Ш.Румянцев, 1997
УДК 616.611-002.2-07

А.Ш.Румянцев

МОЧЕВАЯ ЭКСКРЕЦИЯ СРЕДНИХ МОЛЕКУЛ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

URINE EXCRETION OF MIDDLE MOLECULES IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

Мочевую экскрецию средних молекул (СМ) изучали у 47 больных ХГН без нарушения функции почек и 70 больных с ХПН. Использовали метод микроколоночной хроматографии. Выявили увеличение мочевого клиренса средних молекул даже в фазе ремиссии ХГН. Увеличение клиренса средних молекул боле чем в 1,5 раза в динамике свидетельствовало об обострении ХГН. При нормальных значениях клубочковой фильтрации повышение уровня СМ в крови обусловлено в первую очередь увеличением скорости их генерации, на начальных этапах ХПН — снижением мочевого клиренса, а в дальнейшем — сочетанием обеих причин. Эти особенности следует учитывать при выборе тактики детоксикационной терапии.

Ключевые слова: средние молекулы, интоксикация, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

Urine excretion of middle molecules was studied in 47 patients with chronic glomerulonephritis with the normal renal function and in 70 patients with chronic renal failure. The gel chromatographic method on microcolumn was used. Increased urine clearance of the middle molecules was noted even at the phase of remission of chronic glomerulonephritis. The increased clearance of middle molecules more than 1,5 times in dynamics pointed to activity of nephritis. The higher level of middle molecules in blood with normal glomerular filtration rate is due first of all to an increse of their generation rate, at the initial stage of chronic renal failure — to decreased urine clearance and later to a combination of the both causes. These features should be taken into account when choosing the measures of detoxication therapy.

Key words: middle molecules, intoxication, chronic glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Интоксикация является одним из самых часто встречающихся синдромов в практике терапевта. Клинически под этим термином обычно понимают совокупность таких симптомов, как лихорадка, анорексия, боли различной локализации, слабость, тахикардия и т. д. Патофизиологической основой интоксикации являются метаболические нарушения, возникающие вследствие воздействия патологического агента и приводящие к срыву специфических функций, выполняемых клеткой. Наличие этих метаболических и клинических изменений в той или иной мере присуще любому состоянию, определяемому, как болезнь. Наиболее ярко они представлены при инфекционных заболеваниях, системных поражениях соединительной ткани, а также при поражении органов, обеспечивающих детоксикацию организма. К последним, в частности, относятся почки. Подобный подход позволяет понять выявленное при хроническом гломерулонефрите (ХГН) нарушение всех видов обмена веществ [12], что, впрочем, зачастую не сопровождается сколько-нибудь значимой симптоматикой. Более того, основное заболевание может длительно манифестировать лишь изолированным мочевым синдромом. Однако какой бы минимальной ни была активность нефрита, он неизбежно приводит к развитию хронической почечной недостаточности (ХПН) [6]. Следовательно, крайне важно иметь возможность ранней, доклинической оценки степени тяжести течения ХГН.

Известно, что между данными морфологического и клинико-лабораторного обследования больных далеко не всегда прослеживается четкий параллелизм [11], что затрудняет своевременную диагностику обострения ХГН. Проведение повторных биопсий — технически

сложная задача, необходимость разрешения которой вызывает определенные сомнения. В связи с этим необходимо включение в план обследования пациентов с заболеваниями почек дополнительных лабораторных показателей, на основании которых можно было бы судить о стабильности течения ХГН, а также осуществлять контроль за проводимой терапией.

Общепризнано, что интегральным показателем эндогенной интоксикации является уровень в крови средних молекул (СМ) [3,4]. Это химически гетерогенная группа веществ, в основном пептидной природы, с относительной молекулярной массой от 300 до 5000. Среди них не менее 30 известных биологически активных соединений, в том числе вазопрессин, нейротензин, окситоцин, ангиотензин, АКТГ, глюкагон, кальцитонин, секретин, эндорфины и др. [15].

В отечественной литературе в последние годы часто используется термин «вещества низкой и средней молекулярной массы». Поскольку в дальнейшем речь пойдет именно о веществах средней молекулярной массы, а также потому, что термин СМ традиционно используется в зарубежной литературе, мы не склонны его изменять.

Показано, что СМ присутствуют в плазме здоровых людей, но в небольших количествах. К причинам их аккумуляции относят увеличение скорости генерации, а также нарушение выделительной функции почек. Роль СМ активно изучалась в основном при ХПН, а также у пациентов, получающих лечение гемодиализом. Ряд авторов считают, что определенные хроматографические фракции СМ играют самостоятельную роль в развитии уремической интоксикации [5,14]. К сожалению, практически отсутствует информация о том, как меняется мочевой клиренс СМ при прогрессировании ХГН, в связи с чем и предпринята настоящая работа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 117 больных с морфологически подтвержденным диагнозом мезангиально-пролиферативного ХГН, в том числе 66 мужчин и 51 женщину в возрасте от 17 до 53 лет. Больные были распределены на группы в зависимости от тяжести ХПН: 1-я группа — 47 пациентов без ХПН, 2-я группа — 27 пациентов с ХПН IIа стадии, 3-я группа — 26 пациентов с ХПН IIб стадии, 4-я группа — 17 пациентов с ХПН IIIа стадии. Стадию ХПН определяли по С.И.Рябову и Б.Б.Бондаренко [10]. Всех больных с нарушением функции почек обследовали в период ремиссии, при обострении ХГН — в начальный период, без применения патогенетической терапии. Контрольной группой послужили 30 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 25 лет.

Содержание СМ в сыворотке крови и моче оценивали при помощи микроколоночной гель-хроматографии в модификации В.В.Козлова и соавт. [2]. Метод позволяет использовать отечественную аппаратуру и реактивы, дает представление о спектральном составе изучаемой группы веществ. Учитывая наличие циркадных ритмов выведения СМ, пробы брали из суточного количества мочи. Мочевой клиренс и экскретируемую фракцию СМ рассчитывали по методике, аналогичной для подобных показателей по креатинину. Статистическую обработку проводили с использованием методов вариационного и корреляционного анализов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с обострением ХГН отмечались более «пышный» осадок мочи и выраженная протеинурия — (3,3±0,8) г/сут — по сравнению с обследованными в фазе ремиссии — (0,7±0,2) г/сут, $p<0,01$.

Обострение ХГН сопровождалось значимым повышением концентрации СМ в сыворотке крови: (676±75) и (997±119) мкмоль/л соответственно, $p<0,05$, причем за счет наиболее токсичных 4-й и 5-й хроматографических фракций [7] (табл. 1). Интересно, что даже при минимальной протеинурии уровень СМ в сыворотке крови превышал нормальные значения.

Общее содержание СМ в моче при обострении ХГН также нарастало, но более существенно, чем в крови, — почти в 2,5 раза: (10 144±1381) и (24 600±1854) мкмоль/л, $p<0,001$. Вместе с тем мочевой клиренс СМ увеличивался не более чем в 1,5 раза, в первую очередь за счет 4-й и 5-й хроматографических фракций.

Вне обострения ХГН уровень СМ в моче коррелировал с концентрацией СМ в сыворотке крови ($r=-0,47$, $p<0,05$), а также содержанием в крови креатинина ($r=-0,46$, $p<0,05$) и мочевины ($r=-0,48$, $p<0,05$). Во время обострения ХГН уровень СМ в моче коррелировал с концентрацией СМ в сыворотке крови ($r=+0,69$, $p<0,01$) и суточной протеинурией ($r=+0,41$, $p<0,05$).

Снижение скорости клубочковой фильтрации приводило к повышению уровня СМ в сыворотке крови при ХПН IIа стадии более чем в 2 раза (табл. 2). Для каждой из фаз ХПН был характерен присущий ей определенный уровень СМ, а различия между ними достигали 150—200%. При рассмотрении отдельных хроматографических пиков спектр СМ менялся за счет увеличения относительного и абсолютного содержания 4-й и 5-й хроматографических фракций.

Таблица 1

Мочевой клиренс средних молекул (СМ) у больных хроническим гломерулонефритом с нормальной функцией почек

Фракции СМ	СМ крови, мкмоль/л	СМ мочи, мкмоль/л	Клиренс СМ, мл/мин	Экскретируемая фракция СМ, %
Здоровые (n=30)				
2+3	295±27	2294±107	13±2	20±1
4+5	323±75	12 143±999	40±2	41±2
2....5	6366±59	14 101±1982	29±3	28±3
ХГН вне обострения (n=20)				
2+3	395±47	3763±283**	12±1	18±3
4+5	554±101*	9199±1200	37±2	39±1
2....5	936±79**	10 144±1381	23±3	25±2
ХГН обострение(n=27)				
2+3	367±51	4820±434***	14±2	19±3
4+5	1058±151**	15 637±1555*	50±1**	50±2**
2....5	1511±163***	24 674±1854**	39±3*	39±3*

Здесь и в табл. 2: * p<0,05. ** p<0,01. *** p<0,001.

Примечание. Достоверность различий приведена по сравнению с группой здоровых лиц.

Таблица 2

Мочевой клиренс средних молекул (СМ) у больных с ХПН

Фракции СМ	СМ крови, мкмоль/л	СМ мочи, мкмоль/л	Клиренс СМ, мл/мин	Экскретируемая фракция СМ, %
ХПН IIа стадии (n=30)				
2+3	416±46	4604±302	15±3	40±2
4+5	827±160	16 950±2492	37±5	100±24
2....5	12 67±129	21 410±1558	18±2	67±16
ХПН IIб стадии (n=20)				
2+3	594±42*	5636±277*	11±3	109±22*
4+5	1472±161*	22701±1355*	13±3**	137±23
2....5	2066±315*	25 602±1144*	12±1*	129±23*
ХПН IIIа стадии (n=27)				
2+3	1381±178**	3508±158**	7±5	158±24***
4+5	2469±239**	10 907±1285***	7±3***	135±60
2....5	3379±369***	12 933±2412***	10±6	142±17**

Примечание. Достоверность различий приведена по сравнению с группой больных с ХПН IIа стадии.

По мере нарастания тяжести ХПН и падения клиренса креатинина снижался и мочевой клиренс СМ (r=+0,8, p<0,001), хотя абсолютное содержание СМ в моче продолжало повышаться даже при ХПН IIб стадии по сравнению с ХПН IIа стадии: (25 602±1144) и (21 410±1558) мкмоль/л соответственно, p<0,05. Снижение массы действующих нефронов сопровождалось увеличением экскретируемой фракции СМ. При ХПН IIб—IIIа стадии значения последней превышали 100%, что свидетельствует о секреции СМ в канальцах. Данный факт указывает на возможность функционирования адаптационных механизмов в почках даже при тяжелой ХПН.

Корреляционный анализ подтвердил наличие связей между концентрацией СМ и креатинина (r=+0,75, p<0,001) и мочевины (r=−0,69, p<0,01) в сыворотке крови, а также с концентрационным индексом (r=−0,49, p<0,01) и суточной экскрецией креатинина с мочой (r=−0,58, p<0,001). Отмечена также зависимость между содержанием в моче СМ и креатинина (r=+0,67, p<0,01), а также мочевины (r=+0,72, p<0,01).

ОБСУЖДЕНИЕ

Мочевая экскреция СМ у больных ХГН без нарушения функции почек систематически не изучалась. Полученные нами результаты позволяют говорить о том, что при обострении ХГН происходит увеличение продукции СМ, что неблагоприятно сказывается на функционировании ряда систем и органов и часто сопровождается появлением таких симптомов, как немотивированная слабость и утомляемость. Корреляционный анализ также подтверждает, что при нормальной функции почек обмен СМ зависит от фазы течения ХГН.

Можно думать, что это связано не только с увеличением проницаемости клубочков, но и с состоянием канальцевого аппарата. Ранее нами показана прямая зависимость между концентрацией СМ в моче у больных ХГН и выраженностью тубулоинтерстициального компонента по данным нефробиопсии [9]. Кроме того, нарастание протеинурии приводит к снижению активности лизосомальных протеиназ в почках [1]. Следовательно, в фазе ремиссии, когда протеинурия минимальна, эпителий проксимальных канальцев находится в состоянии относительного комфорта, процессы реабсорбции СМ идут достаточно активно. При обострении ХГН, когда в крови их концентрация лавинообразно нарастает, в качестве адаптационного механизма срабатывает снижение канальцевой реабсорбции пептидов, что объясняет изменение знака коэффициента корреляции между содержанием СМ в крови и в моче с минуса на плюс. Перегрузка эпителия проксимальных канальцев белком приводит к снижению активности протеолитических лизосомальных ферментов, в результате чего из канальцевой жидкости реабсорбируются преимущественно молекулы пептидов, размеры которых невелики по сравнению с молекулами белков. Чрезвычайно важно, что при обострении ХГН экскретируются наиболее токсичные СМ 4-й и 5-й хроматографических фракций, что связано с их относительно большой (по сравнению с другими фракциями) молекулярной массой. Однако достаточного очищения организма при этом не достигается, а уровень СМ повышается настолько, что мало отличается от такового при ХПН IIа стадии.

Высокий уровень СМ в крови может ухудшать результаты патогенетической терапии [8], возможно, за счет того, что СМ способны блокировать места связывания лигандов на молекуле альбумина [13]. Вместе с тем схемы лечения ХГН обычно составляют без учета выраженности эндогенной интоксикации. Необходимы какие-то варианты коррекции, направленные на снижение скорости генерации СМ или их элиминации. Последняя из перечисленных возможностей может быть реализована, в частности, за счет гемосорбции и плазмафереза.

Снижение выделительной функции почек приводит к уменьшению мочевого клиренса СМ, что способствует их аккумуляции в организме. Результаты нашей работы говорят о том, что при латентном течении ХГН повышение уровня СМ в крови начинается при клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин. Гиперфильтрация интактных нефронов в дебюте ХПН позволяет увеличивать экскрецию СМ и, с этой точки зрения, какое-то время может играть компенсаторную роль. Однако постепенно, несмотря на увеличение осмоляльности плазмы, развитие осмотического диуреза, а также снижение реабсорбции пептидов, выведение СМ становится недостаточным и содержание их в крови начинает повышаться. Наконец, при ХПН IIб стадии на фоне появления развернутой клинической симптоматики уремии, параллельно снижению клиренса СМ, развиваются изменения во всех органах и системах организма. Это приводит к усилению продукции СМ, что не компенсируется даже дополнительной их секрецией в проксимальных канальцах. В результате концентрация СМ в крови начинает активно нарастать, что является плохим прогностическим признаком.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Практически важно, что причины аккумуляции СМ различны в зависимости от состояния выделительной функции почек. При нормальных значениях клубочковой фильтрации повышение уровня СМ в крови обусловлено в первую очередь увеличением скорости их генерации, на начальных этапах ХПН — снижением мочевого клиренса, а в дальнейшем — сочетанием обеих причин. В соответствии с этими обстоятельствами в разные периоды прогрессирования ХГН следует корригировать схему детоксикационной терапии.

Однократное определение уровня СМ в крови недостаточно информативно. Определение мочевого клиренса представляется более надежным. Увеличение мочевого клиренса СМ более чем в 1,5 раза в динамике свидетельствует об обострении ХГН. Изучение клиренса токсичных фракций СМ имеет определенную ценность у больных ХГН, так как позволяет на субклиническом уровне судить об активности патологического процесса в почках, оценивать адекватность проводимого лечения. Дальнейшее изучение обмена СМ в плане регуляции скорости их генерации может способствовать оптимизации тактики ведения больных ХГН.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Жлоба А.А., Куликова А.И., Румянцев А.Ш., Козлов В.В.* Исследование механизмов торможения лизосомального протеолиза при протеинурии // Сборник материалов 3-й конференции нефрологов Северо-Запада РСФСР.—Новгород, 1991.—С.144—145.

2. *Козлов В.В., Рябов С.И., Дорофеева Т.В. и др.* Влияние гемодиализа и гемосорбции на уровень среднемолекулярных компонентов сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1984.—№ 7.—С.77—81.

3. *Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов А.Л.* Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференцированное применение методов эфферентной терапии // Вестн. хир.—1991.—№ 3.—С.95—100.

4. *Парфенкова Г.А., Чернядьева И.Ф., Ситина В.К.* Средние молекулы — маркер эндогенной интоксикации // Врач. дело.—1987.—№ 3.—С.72—76.

5. *Пилотович В.С., Соклаков В.И.* Хроническая почечная недостаточность: интеграция и дифференциация лечения.—Минск: Мет, 1993.—С.22—26.

6. *Ратнер М.Я., Серов В.В., Варшавский В.А. и др.* Клинические и морфологические предикторы прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1989.—№ 6.—С.12—19.

7. *Румянцев А.Ш.* Динамика содержания средних молекул в сыворотке крови больных с хронической почечной недостаточностью при использовании консервативных и активных методов лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1988.—16 с.

8. *Румянцев А.Ш., Казначеева И.Г., Абдядилова Л.В., Козлов В.В.* Выраженность эндогенной интоксикации при патогенетической терапии больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С.35—40.

9. *Румянцев А.Ш., Козлов В.В., Жлоба А.А.* Влияние тубулоинтерстициального компонента на мочевую экскрецию средних молекул при хроническом гломерулонефрите // Клиническая морфология в нефрологии.—СПб.,1994.—С. 115—116.

10. *Рябов С.И., Бондаренко Б.Б.* О классификации хронической почечной недостаточности // Клин. мед.—1975.—№ 10.—С.100—105.

11. *Рябов С.И., Ракитянская И.А.* Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1995.—№ 11.—С.33—37.

12. Состояние систем организма при заболеваниях почек / Под ред. Л.А.Пырига.—Киев, 1988.—208 с.

13. *Kinniburgh D.W., Boyd H.D.* Isolation of peptides from uremic plasma that inhibit phenytoin binding to normal plasma proteins // Clin Pharmacol. and Therap.—1981.—Vol. 30.—N 2.—P.276—280.

14. *Ringoir S., Schoots A., Vanholder R.* Uremic toxins // Kidney Int.—1988.—Vol. 33.—Suppl. 24.—S.4—9.

15. *Schoots A., Mikkers F.E.P., Cramers C. et al.* Uremic toxins and elusive middle molecules//Nephron.—1984.—Vol. 38, N 1.—P. 1—8.