

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
им. акад. И.П.Павлова

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ПРОБЛЕМЫ ТЕРАПИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
Problems of glomerulonephritis treatment

ИНТЕГРИНЫ И ПОЧКИ
Integrins and kidneys

ГОРМОНЫ И НЕГОРМОНАЛЬНЫЕ
СРЕДСТВА В НЕФРОЛОГИИ
*Hormones and nonhormonal drugs
in nephrology*

УРЕМИЧЕСКАЯ ГАСТРОЭНТЕРОПАТИЯ
Uremic gastroenteropathy

ДИЕТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ
Diet in chronic renal failure

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ У ДЕТЕЙ
Glomerulonephritis in children

ПОЧЕЧНЫЙ ТУБУЛЯРНЫЙ АЦИДОЗ
Renal tubular acidosis

ГИПЕРВИТАМИНОЗ D В НЕФРОЛОГИИ
Hypervitaminosis D in nephrology

1

1997 ТОМ 1
VOL. 1

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПб ГМУ им. акад. И.П.ПАВЛОВА

Посвящается  100² -летию

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО

ГОСУДАРСТВЕННОГО

МЕДИЦИНСКОГО

УНИВЕРСИТЕТА

имени академика

И. П. ПАВЛОВА



Дорогие коллеги!

Рад сообщить Вам, что с 1997 года один раз в квартал (4 номера в год) будет выходить специализированный журнал «Нефрология», который предназначен прежде всего для врачей-нефрологов, специалистов по диализным методам лечения и трансплантологов. В журнале будут содержаться статьи, рассчитанные на врачей взрослой сети лечебных учреждений, а также педиатров. Предполагается в каждом номере помещать обзорные статьи по всем вопросам нефрологии, а также оригинальные исследования и случаи из практики. Прежде всего мы надеемся заинтересовать практических врачей новейшей информацией по всем разделам нефрологии. Для участия в журнале приглашены и наши зарубежные коллеги. Надеюсь, что журнал будет встречен специалистами с интересом. В течение первого года журнал будем предоставлять бесплатно заинтересованным специалистам и учреждениям. Получателю необходимо будет оплатить только расходы по пересылке. Если Вы не получите очередной номер вовремя, просьба сообщить об этом в редакцию. Мы крайне заинтересованы в сотрудничестве с Вами и будем с надеждой и нетерпением ждать Ваши предложения.

В настоящее время ощущается большой «голод» на специальную литературу, поэтому в журнале регулярно будем помещать обзоры как российской, так и зарубежной прессы, что позволит Вам быть в курсе последних научных достижений. Систематически будет публиковаться информация о планируемых мероприятиях в России и за рубежом, что позволит Вам вовремя ориентироваться в выборе и возможностях участия в проводимых конференциях и симпозиумах. Материалы крупных симпозиумов, съездов и т. д. будем резюмировать и публиковать в нашем журнале. Все сказанное позволяет надеяться на плодотворное сотрудничество.

Главный редактор **С. И. РЯБОВ**

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

SAINT - PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORT-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

"MEDELEN" Ltd.

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-chief

S.I.RYABOV

Vice Editors

I.G.Kayukov, A.V.Smirnov

Editorial board

V.M.Ermolenko, A.M.Essayan, A.I.Krylova,

N.A. Mukhin, I.A.Rakityanskaya

Executive Secretary

O.V.Mitrofanova

Editorial board

Ya. Yu. Bagrov (St. Petersburg, Russia), A. Gagaev
(Tashkent, Usbekistan), B.G. Lukichev (St.
Petersburg, Russia), A.M. Macleod (Aberdeen, United
Kingdom), Yu. V. Natochin (St. Petersburg, Russia),
A.V. Papayan (St. Petersburg, Russia), V.Ya. Plotkin
(Lugansk, Ukraine), V.I. Polushin (Pskov, Russia),
B. Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M. Sergeeva (St.
Petersburg, Russia), N.A. Tomilina (Moscow, Russia)

Volume 1 • № 1 • 1997

ST. PETERSBURG • 1997

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П. ПАВЛОВА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ "МЕДЕЛЕН"

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

С.И.РЯБОВ

Заместители главного редактора

И.Г.Каюков, А.В.Смирнов

Редакционная коллегия

В.М.Ермоленко, А.М.Есаян, А.И. Крылова,

Н.А.Мухин, И.А.Ракитянская

Ответственный секретарь

О.В.Митрофанова

Редакционный совет

Я.Ю.Багров (Санкт-Петербург, Россия), А. Гадаев
(Ташкент, Узбекистан), Б.Г.Лукичев (Санкт-
Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин,
Великобритания), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург,
Россия), А.В.Папаян (Санкт-Петербург, Россия),
В.Я.Плоткин (Луганск, Украина), В.И.Полушин
(Псков, Россия), Б. Рутковский (Гданьск, Польша),
К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия),
Н.А.Томилина (Москва, Россия)

Том 1 . № 1 . 1997

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
имени академика И.П.Павлова
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 1997

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, з.д.н. РФ, профессора 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:
N 000 700 002 в КБ

"Московский деловой мир" филиал Санкт-Петербургский,
корр. счет N 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

Зав. редакцией *Т.Ю.Солнышкина*
Художественное оформление *А.И.Приймака*
Фотографии *А.А.Приймака*
Компьютерный набор и верстка *А.А.Шаланкевич*

Журнал зарегистрирован
Региональной инспекцией по защите свободы печати и массовой информации (г. Санкт-Петербург).
Свидетельство номер П 2172 от 1 ноября 1996 г. Лицензия ЛР № 020937 от 23.11.94.
Сдано в набор 20.01.97 Подписано в печать 17.02.97 Формат бумаги 60х90¹/₈.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Заказ № 27.

197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17.
Издательство СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, редакция журнала "Нефрология".
Телефон: (812) 346-39-26, факс (812) 234-91-91
Отпечатано в АОЗТ "Принт Интернешнл" 197110, Санкт-Петербург, ул. Мира, 3.

© НЕФРОЛОГИЯ, 1997

Передовые статьи

РЯБОВ С.И., РАКИТЯНСКАЯ И.А.
Современные подходы к терапии больных
гломерулонефритом

ХИЛЛИС Г.С., МАКЛЕОД А.М.
Роль интегриновых рецепторов адгезии при
заболеваниях почек

Обзоры и лекции

БАГРОВ Я.Ю.
Взаимодействие негормональных лекарств с
гормонами в лечении заболеваний почек (от
побочного эффекта к направленному дей-
ствию)

РЫСС Е.С., ЛУТОШКИН М.Б.
Активные методы лечения хронической по-
чечной недостаточности и патология верхних
отделов желудочно-кишечного тракта
(клинико-эндоскопические сопоставления)

СЕРГЕЕВА К.М.
Факторы прогрессирования гломерулонеф-
рита у детей

КУЧЕР А.Г.
Проблемы лечебного питания у больных с
хронической почечной недостаточностью

СМИРНОВА Н.Н. Клинические варианты на-
рушения кислоторегулирующей функции
почек у детей

Оригинальные статьи

СТАВСКАЯ В.В., АНТОНЕНКО Е.П., НИКО-
ГОСЯН Ю.А., РАБУХИНА В.А., ЧИСТОВА Е.К.
Клинические особенности гипervитаминоза D

Advanced articles

6 RYABOV S.I., RAKITYANSKAYA I.A.
Actual approach to treatment of the patients
with glomerulonephritis

11 HILLIS G.S., MACLEOD A.M.
The role of integrin adhesion receptors in renal
disease

Reviews and lectures

18 BAGROV Ya.Yu.
The interaction of nonhormonal drugs with
hormones in treatment of kidney disorders
(useful and harmful results)

27 RYSS E.S., LUTOSHKIN M.B.
Active methods of the chronic kidney failure
treatment and upper gastrointestinal tract
pathology (clinical endoscopic studies)

33 SERGEEVA K.M.
The factors of progression in children with
glomerulonephritis

39 KUCHER A.G.
The problems of dietary treatment in patients
with chronic kidney insufficiency

47 SMIRNOVA N.N. Clinical variety of renal acid-
base balance disfunctions in children

Original articles

53 STAVSKAYA V.V., ANTONENKO E.P.,
NIKOGOSYAN Yu.A., RABUCHINA V.A.,
CHISTOVA E.K.
Clinical features of the vitamin D
hypervitaminosis

С.И.Рябов, И.А.Ракитянская

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

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

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, лечение, глюкокортикоиды, цитостатики.

Несмотря на большое количество работ по лечению больных хроническим гломерулонефритом, данный вопрос остается крайне актуальным и в значительной мере спорным до настоящего времени. Это связано прежде всего с отсутствием большого прогресса в таком направлении. Надо помнить, что данное заболевание в принципе не излечимо. Задача врача - добиться максимального замедления прогрессирования процесса, и следовательно, отдалить срок развития почечной недостаточности.

Обсуждая вопросы лечения, необходимо указать на 3 возможных требования к больным - соблюдение режима жизни, выполнение определенных диетических рекомендаций и, при необходимости, проведение длительного медикаментозного лечения.

Что касается режима жизни, то здесь определенные ограничения вводятся только для больных с наличием вторичной гипертензии и при нефротическом синдроме. Повышение артериального давления естественно должно вести к ограничению трудовой активности пациента и, прежде всего, к исключению ночных рабочих смен.

При наличии нефротического синдрома больные обычно бывают не трудоспособны и часто им рекомендуется стационарное лечение. В случае наличия только изменений со стороны мочи пациенту, как и всем больным гломерулонефритом, рекомендуется избегать простудных заболеваний. Что касается диеты, то всем больным, независимо от морфологической формы заболевания и клинических проявлений, необходимо ограничить потребление белка (до 0,6-0,8 г /сут на кг массы

тела). При этом категорически запрещаются различные грибные блюда, так как еще в начале века было показано их отрицательное действие на больных с заболеваниями почек. Кроме того, всем пациентам, особенно при вторичной гипертензии необходимо несколько ограничить потребление соли до 8-10 г/сут.

Медикаментозное лечение бывает симптоматическое и патогенетическое. Первое включает гипотензивные и мочегонные средства. Хотелось бы только подчеркнуть, что повышение артериального давления всегда указывает на прогрессирование заболевания. У больных же мезангио-пролиферативным гломерулонефритом - стойкое повышение артериального давления обычно встречается в стадии склерозирования. Из всех гипотензивных препаратов наибольшее распространение в настоящее время получили ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента - каптопен (каптоприл) и его аналоги. Препарат удобен тем, что он не только снижает системное артериальное давление, но и уменьшает внутриклубочковую гипертензию. Поэтому он замедляет прогрессирование гломерулонефрита и отдалляет время развития почечной недостаточности. Показано, что препараты данной группы эффективнее антагонистов кальция.

К симптоматическим средствам лечения можно отнести также антикоагулянты и антиагреганты, которые могут быть рекомендованы при спокойном течении процесса, вне периода обострения.

Касааясь патогенетической терапии, необходимо указать на цитостатики и глюкокортикоиды. Относительно цитостатиков можно отметить, что наиболее эффективными являются циклофосфан (циклофосфамид) и хлорамбуцил (хлорбутин). В то же время азатиоприн не может быть использован в терапии как препарат, обладающий большим количеством побочных действий и совершенно не

эффективный в отношении основного процесса. Касаясь дозировки используемых препаратов, то лечение лучше начинать с внутривенного введения, в частности, циклофосфан рекомендуется в дозе 200 мг ежедневно в течение 3-5 дней с последующим переходом на пероральный прием (циклофосфамид) в той же дозировке. Такое лечение продолжается до 1 мес, после чего, в случае положительной клинической и лабораторной динамики (т.е. уменьшении суточной протеинурии не менее чем в 2 раза, а в разовых порциях мочи содержание белка должно уменьшиться в 10 раз с одновременным снижением эритроцитурии в 8-10 раз) дозу препарата снижают в 2 раза и продолжают такое лечение еще в течение 1-2 мес, после чего дозу вновь снижают уже до 20-25 мг/сут и оставляют ее в течение года. При сохранении положительного эффекта указанную дозу рекомендуется принимать еще 1 год. При развитии полной ремиссии препарат принимается через день. Следовательно, весь курс лечения должен продолжаться не менее 2 лет. Одновременно необходимо следить за артериальным давлением, составом периферической крови, в случае необходимости прибегая к их коррекции.

Приблизительно такой же схемы лечения придерживается М.Я.Ратнер [3]. С другой стороны, И.Е.Тареева и соавт. [2,7] в случае быстрого прогрессирования рекомендуют использовать сверхбольшие дозы, до 1000 мг циклофосфамида в сутки, указывая в то же время на возможность частых септических осложнений, которые могут быть причиной смерти больных.

Кроме того, необходимо помнить, что циклофосфан довольно часто приводит к ухудшению функции печени и почек [5]. Поэтому данный препарат можно использовать только при нормальной скорости клубочковой фильтрации, и, тем более, при нормальных уровнях креатинина сыворотки крови (табл.1).

Таблица 1
Изменение функции почек при разных вариантах
лечения больных гломерулонефритом (в %)

Терапия	Функция не менялась	Функция	
		улучшалась	ухудшалась
Кортикостероиды	59,3	30,2	10,5
Цитостатики	63,2	8,4***	28,4**
Цитостатики+ кортикостероиды	65,4	8,1**	26,5*

* $p < 0,005$.

** $p < 0,01$.

*** $p < 0,001$.

Наконец, применение циклофосфана, как и других цитостатиков, приводит к развитию азоспермии почти у трети молодых людей, что, естественно, учащается в случае использования сверхвысоких доз. Поэтому можно прийти к выводу, что данный препарат допустимо назначать только в разумных дозах и обычно по строгим показаниям, как правило, в случаях наличия противопоказаний к применению глюкокортикоидов.

Хлорамбуцил может использоваться в дозе 0,2 мг/кг массы тела в сутки по тем же показаниям, что и циклофосфан, имея те же ограничения. Но этот препарат необходимо назначать также длительно. Мы, правда, последние годы не применяем хлорамбуцил ввиду его малой эффективности.

Глюкокортикоиды, прежде всего преднизолон, реже метилпреднизолон, в настоящее время наиболее широко применяются в терапии гломерулонефритов. В то же время, дексаметазон оказывается полностью неэффективным у данной категории больных.

Такую терапию также целесообразно начинать с внутривенного введения препарата. С учетом массы больного рекомендуется вводить по 300-500 мг/сут в первые 3-5 дней с последующим переходом на пероральные дозы, снижая суточный прием сразу в 4-6 раз (с 300 до 80 - 60 мг/сут). Данную дозу используют в течение месяца, после чего постепенно снижают до 40-50 мг/сут, сохраняя ее до полугода и, в случае полной ремиссии, опять медленно уменьшают до 20 - 30 мг/сут. Эту дозу сохраняют в течение года. Если ремиссия сохраняется, то суточный прием препарата можно ограничить 20 мг через день в течение всего второго года, после чего обсуждается вопрос о продолжении лечения или постепенной отмене препарата. Для уменьшения побочных эффектов от длительного употребления глюкокортикоидов можно рекомендовать дробный прием (в случае больших доз) или прием препарата в двойной дозе через день.

Характерно, что при достижении хорошего клинического эффекта побочные проявления оказываются крайне слабыми или вообще отсутствуют.

Необходимо также отметить, что первые клинические признаки улучшения обычно выявляются через 3-4 нед (снижается протеинурия и эритроцитурия, уменьшаются отеки). Поэтому уже через 1-2 мес становится ясной целесообразность проведения дальнейшего лечения.

Глюкокортикоиды вызывают меньше побочных эффектов по сравнению с цитостатиками и, главное, почти не оказывают отрицательного влияния на функцию почек. При быстро прогрессирующей

Таблица 2

Эффективность отдельных видов лечения обострений при разной активности течения хронического гломерулонефрита (в %)

Морфологическая форма гломерулонефрита	Течение							
	с ремиссиями 5-10 лет (I тип)				с частыми и непрекращающимися рецидивами (III тип)			
	Глюкокортикоидная терапия	Цитостатики, антиагреганты, антикоагулянты и цитостатики	Глюкокортикоидная терапия и цитостатики	Симптоматическая терапия	Глюкокортикоидная терапия	Цитостатики, антиагреганты, антикоагулянты и цитостатики	Глюкокортикоидная терапия и цитостатики	Симптоматическая терапия
Мезангиопролиферативный	92	80		90	80	45		41
Мембранозно-пролиферативный	90	65,9	60	60	25	21	44	25
Мембранозный	70	53,3	80	90	39	35	12	64

форме гломерулонефрита можно прибегать к более активной пульстерапии глюкокортикоидами - до 6 введений преднизолона (или метипреда) в дозе до 1000 мг с последующим переходом на пероральный прием.

Иногда, для уменьшения побочных эффектов цитостатиков на периферическую кровь прибегают к их комбинации с преднизолоном, но, как показывает наш опыт, при этом также падает функция почек (см. табл.1).

В последние годы за рубежом получила распространение схема лечения, предложенная С. Ranticelli et al. [8]. Суть ее сводится к поочередному назначению глюкокортикоидов и цитостатиков. Лечение при этом проводится по следующей схеме - 3 сеанса пульстерапии метипредом по 1000 мг раз в сутки с последующим переходом на пероральный прием в дозе 0,5 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 27 дней. Таким образом, прием глюкокортикоидов проводится в течение месяца. В течение следующих 30 дней используется хлорбутин в дозе 0,2 мг/кг массы тела в сутки. Далее вновь метипред на протяжении месяца и затем опять хлорбуцин. Весь курс лечения продолжается 6 мес. При рецидиве курс лечения повторяется. По мнению автора, данное лечение оказывается успешным у большинства больных.

Оценивая результаты лечения, необходимо учитывать тип течения гломерулонефрита [6]. В частности, при редких обострениях, как это обыч-

но наблюдается при мезангиопролиферативной форме, ближайшие и отдаленные результаты всегда лучше, чем в случаях с частыми обострениями и особенно при непрерывном рецидивировании (III тип течения). Последние два варианта наиболее типичны для больных мембранозно-пролиферативным и фокально-сегментарным гломерулонефритами. В частности, это положение хорошо иллюстрируется данными табл.2.

Но при проведении лечения врач всегда сталкивается с проблемой возможной резистентности больного к тому или иному препарату. Поэтому для выяснения данного вопроса у нас в институте разработан оригинальный метод определения чувствительности лимфоцитов к глюкокортикоидам или цитостатикам *in vitro*. Существенно, что метод позволяет рассчитывать и необходимую для каждого пациента дозу. Мы исходили из принятой у нас концепции о ведущей роли лимфоидных клеток в повреждении почечных структур, что приводит к развитию гломерулонефрита [4]. После определения чувствительности к тому или иному препарату *in vitro* его уже назначают пациенту. При этом совпадение данных *in vitro* и *in vivo* крайне высоки (табл.3).

Однако у ряда больных определяется резистентность к обоим препаратам. Поэтому для повышения чувствительности рекомендуется прибегать к проведению 3-5 сеансов плазмафереза с последующим назначением 10-12 инъекций тималина или Т-активина. Плазмаферез проводится небольшими порциями, с забором до 500 мл крови. При этом мы рассчитываем на 2 возможных механизма - очищение стероидных рецепторов лимфоцитов от липопротеидов и удаление из плазмы Р-гликопротеина, который препятствует проникновению продуктов расщепления циклофосфана в лимфоидную клетку.

Таблица 3
Частота совпадения данных индивидуальной чувствительности лимфоцитов *in vitro* к препаратам с клинико-лабораторным эффектом терапии

Препарат	Продолжительный эффект от проводимой терапии при назначении препаратов согласно данным <i>in vitro</i> , %	Совпадение дозы препарата, рассчитанной <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> , %
Преднизолон	83	100
Циклофосфан	70	90

Тималин (Т-активин) обладает иммуномодулирующим действием, способствуя появлению новой популяции лимфоцитов, чувствительных к цитостатикам и стероидам.

Следовательно, весь цикл лечения сводится к проведению плазмафереза и назначению иммуномодулирующей терапии с последующим использованием глюкокортикоидов или, реже, цитостатиков. При этом в настоящее время мы обычно отдаем предпочтение глюкокортикоидам.

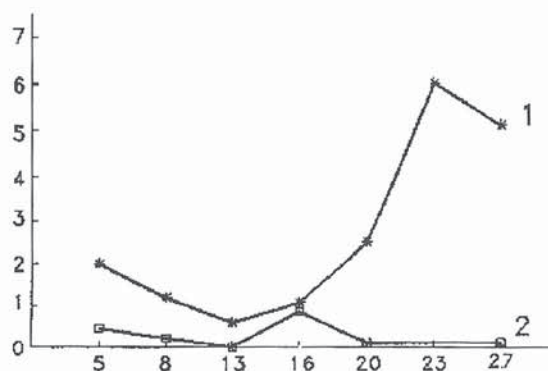
Однако до настоящего времени остается открытым вопрос о механизме действия этих препаратов. Еще в 1981 г. появилось сообщение M.R.Posner et al. [9] о том, что у экспериментальных животных циклофосфан первоначально угнетает лимфопоэз, а затем приводит к его активации. Для выяснения этой проблемы были проведены специальные наблюдения за больными, леченными преднизолоном. Все они распределились на группы с полной ремиссией и отсутствием таковой. В зависимости от полученного клинического эффекта от преднизолона были получены разные изменения динамики субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови. В течение первых двух недель приема препарата динамика CD3 и CD5, CD4-хелперов, CD8-супрессоров, ранних CD1a лимфоцитов и TdT+ клеток имели однотипный характер: резкое уменьшение относительного и абсолютного содержания в крови CD4, CD8, CD1a и полное исчезновение TdT+ клеток. Далее через 3 нед при положительном эффекте от терапии преднизолоном увеличивалось содержание в крови зрелых CD3, CD5, CD4, но снижалось содержание CD8-супрессоров. При этом начинает увеличиваться уровень TdT+ клеток, превышая в 2 раза исходное значение к концу четвертой недели терапии, что вероятно, и обеспечивает успех лечения. Интересно отметить, что изменение CD1a-лимфоцитов носит циклический характер (исследования проводились каждые 3 дня): вслед за повышением наступает снижение и далее цикл повторяется. Вероятно, это связано с возможностью выхода CD1a-клеток в кровяное русло с последующей их дифференцировкой в зрелые формы.

При отсутствии эффекта от терапии преднизолоном через 3 нед наблюдалось резкое увеличение CD8-супрессоров, уменьшение до минимальных значений CD4-хелперов, нулевые значения TdT-клеток и CD1a-лимфоцитов, что свидетельствует о полном истощении раннего звена лимфопоэза.

Следовательно, реально можно судить о возможном эффекте от лечения по динамике TdT+ клеток (стволовая клетка, ставшая уже на путь

дифференцировки в сторону лимфопоэза) в периферической крови - при ее увеличении наступает ремиссия, при отсутствии - повышения эффекта от проводимого лечения можно не ожидать (рисунок). Такая роль молодых лимфоидных клеток объясняется тем, что CD4-хелперы и молодые лимфоидные элементы обладают трофической функцией в отношении почечной ткани. Поэтому повышение уровня TdT+ клеток в периферической крови приводит к их миграции в почечную ткань, в результате чего и обеспечиваются процессы регенерации нефрона [1].

Таким образом, на сегодняшний день современные подходы к терапии гломерулонефрита желательно строить по следующему принципу - первоначально целесообразно определить чувствительность к лекарственным препаратам (если имеется для этого соответствующая иммунологическая лаборатория). При отсутствии такой возможности, можно сразу начинать с проведения 3-5 сеансов плазмафереза и назначения 10-12 инъекций тималина или Т-активина. Только после этого имеет смысл переходить к патогенетической терапии. В случае малейшего ухудшения функции почек желательно сразу начинать лечение с преднизолона по указанной выше схеме. При этом лечение должно быть длительным, до 1-2 лет даже при наличии ремиссии. При таком подходе удастся добиться хороших результатов даже у больных с прогностически тяжелыми формами гломерулонефрита - типа мембранозно-пролиферативной или фокально-сегментарной.



Механизм действия преднизолона.

1 - динамика молодых TdT+ клеток у больных с положительным клинико-лабораторным эффектом; 2 - динамика тех же клеток у больных с отсутствием клинического эффекта.

По оси абсцисс - процентное содержание TdT+ лимфоцитов.

По оси ординат - дни от начала лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г., Шутко А.Н., Рябов С.И., Ракитянская И.А. Кинетика субпопуляционного состава лимфоцитов в селезенке мышей в ранние сроки после односторонней нефрэктомии// Арх. пат.-1993.- Т.55, N1.- С. 62-64.
2. Милов Е.М., Краснова Г.Н., Иванов А.Л., Тареева И.Е. Новый метод лечения гломерулонефрита сверхвысокими дозами цитостатиков// Клини. мед. - 1995, N 3.- С. 56-59.
3. Ратнер М.Я.Терапия хронического гломерулонефрита//Врач.-1996.- N 3.- С.1-4.
4. Рябов С.И., Ракитянская И.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита//Тер. архив.-1995.- N 11.- С.33-37.
5. Рябов С.И., Ставская В.В. Изменение фильтрационной функции почек при лечении хронического гломерулонефрита//Тер. архив. -1995.- N 8.- С. 52-57.
6. Рябов С.И., Ставская В.В., Шевелева Л.А. Сравнительная оценка эффективности некоторых методов лечения хронического гломерулонефрита//Тер. архив.- 1990.- N 9.- С. 65-70.
7. Тареева И.Е., Гордовская Н.М., Гладских О.П. и др. Лечение хронического гломерулонефрита цитостатиками//Тер. архив. 1989.- N 6.- С. 9-14.
8. Panticelli C., Zuchelli P., Passarini P. et al. Methylprednisolon plus chlorambucil as compared with methylprednisolon alon for treatment of idiopathic membranous glomerulonephrithis// N. Engl. J. Med.- 1992.- Vol. 327, N 9. - P. 599 -603.
9. Posner M.R., Reinhez E. Lymphoid subpopulations of peripheral blood and spleen in untreated Hodgkin'sdisease // Cancer.- 1981.- Vol.48.- N 9.- P. 1170-1176.

© Г.С.Хиллис, А.М.Маклеод, 1997 г.
УДК 612. 014. 2 : 616. 61-092

Г.С.Хиллис, А.М.Маклеод

РОЛЬ ИНТЕГРИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ АДГЕЗИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

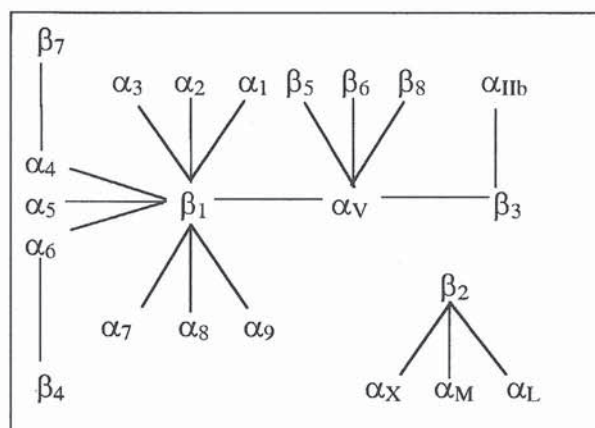
Департамент медицины и терапии Абердинского университета, Великобритания

Ключевые слова: клеточная адгезия, межклеточные взаимодействия, интегрины, рецепторы адгезии, патология почек.

Адгезия - это естественное свойство клеток, в результате которого они способны дифференцироваться в три различные высокоспецифичные ткани. Кроме того, в процессе адгезии клеток между собой и с экстрацеллюлярным матриксом (ЭЦМ) создаются стабильные условия для пролиферации и дифференцировки клеток, а также усиливается их миграция. Для нормального функционирования клетки должны вступать в межклеточные взаимодействия. Большинство из них осуществляется с помощью цитокинов, хотя и непосредственные межклеточные контакты играют существенную роль. Взаимодействия осуществляются за счет различных поверхностных рецепторов, на мембране клеток, известных как молекулы адгезии. Их можно подразделить на три основных класса: интегрины, селектины и подкласс иммуноглобулинов. Поскольку роль селектинов и рецепторов адгезии для иммуноглобулинов при заболеваниях почек была недавно описана [8,16], данная статья будет посвящена рассмотрению потенциальной значимости интегринов в почечной патологии.

Классификация, структура и функции интегринов

Интегрины - гетеродимерные трансмембранные гликопротеины, которые обладают целым рядом общих структурных и функциональных свойств [8,34]. Интегрины являются главными медиаторами адгезии клеток к экстрацеллюлярному матриксу, а также играют роль в процессах "прилипания" клеток друг к другу и к эндотелию. Как следует из названия, они действуют "интегрируя" цитоскелет клеток с ЭЦМ. Таким образом, многочисленные биологические функции зависят от опосредованной интегринными клеточной адгезии. Они включают



Взаимодействие между субъединицами интегринов.

агрегацию тромбоцитов, восстановление поврежденной ткани, механизмы иммунологической защиты, эмбриогенез, опухолевый рост и инвазию. Кроме того, недавно показано, что интегрины имеют существенное значение в передаче сигналов от клетки к клетке. Интегрины состоят из двух нековалентно связанных субъединиц - α - и β -цепей - каждая из которых содержит экстрацеллюлярный и цитоплазматический домены. Они проникают в клеточную цитоплазму, делая возможным прохождение сигналов из клеток в окружающий их матрикс и наоборот.

Первоначально интегрины были классифицированы на основании их β -единицы, которая может быть связана с множеством различных α -цепей. Таким образом было выделено три группы. β -1-интегрины, известные также как "очень поздние антигены" (very late antigens VLA) или VLA-протеины, которые вначале были идентифицированы как антигены клеточной мембраны, экспрессируемые Т-лимфоцитами длительно активированными митогеном - фитогемагглютинином (ФГА). Они имеют широкое клеточное распределение и в основном влияют на адгезию между клетками и

Т а б л и ц а 1

Взаимодействия интегринов с лигандами

Интегрины	Другое название	Лиганды
β_1 -интегрины		
a1b1	VLA-1,CD49a/CD29	Ламинин (коллаген I и IV)
a2b1	VLA-2,CD49b/CD29	Коллаген I и IV (ламинин)
a3b1	VLA-3,CD49c/CD29	Фибронектин, ламинин, коллаген I, эпителин
a4b1	VLA-4,CD49d/CD29	Фибронектин, VCAM-1
a5b1	VLA-5,CD49e/CD29	Фибронектин
a6b1	VLA-6,CD49f/CD29	Ламинин
a7b1	-	Ламинин
a8b1	-	Витронектин, фибронектин,
a9b1	-	Тенасцин
avb1	CD51/CD29	Фибронектин, витронектин
β_2 -интегрины		
$\alpha_L\beta_2$	LFA-1,CD11a/CD18	ICAM-1,ICAM-2
$\alpha_M\beta_2$	Mac-1,CD11b/CD18	Компонент комплемента C3bi, фибриноген, ICAM-1, фактор-X
$\alpha_X\beta_2$	p150,95,CD11c/CD18	Компонент комплемента C3bi, фибриноген
β_3 -интегрины		
$\alpha_{IIb}\beta_3$	gpIIbIIIa,CD41/CD61	Фибриноген, фактор Виллебранта, фибронектин
$\alpha_v\beta_3$	CD51/CD61	Витронектин, фибриноген, фибронектин, тромбоспондин, фактор Виллебранта, остеопонтин, костный сиалопротеин-1
Другие интегрины		
$\alpha_6\beta_4$	-	Ламинин/базальная мембрана
$\alpha_v\beta_5$	$\alpha_v\beta_x$, $\alpha_v\beta_s$,	Витронектин
$\alpha_v\beta_6$	-	Фибронектин
$\alpha_v\beta_7$	$\alpha_v\beta_F$, LPAM-1	Адрессин, фибронектин, VCAM-1
$\alpha_v\beta_8$	-	?

ЭЦМ [12,28]. В настоящее время известно девять α -цепей (рисунок), которые присоединяясь к β -цепи, формируют целый ряд рецепторов на поверхности клеток, специфичных для белков матрикса (табл.1). Некоторые β -1-интегрины способны связываться с несколькими лигандами, и разные интегрины могут распознавать различные разновидности одного и того же белка [51, 61]. Сложность этих взаимодействий нарастает из-за дополнительной возможности β -1-интегринов изменять свои способности к связыванию в зависимости от гистотипа клетки. Например, в большинстве видов клеток α -2 - β -1-интегрин опосредует адгезию к коллагену, но на эндотелии он связывает ламинин [42].

β -2-интегрины - это три тесно связанных молекулы, которые также известны как лейкоцитарные интегрины, так как они экспрессируются на лейкоцитах [46, 70], где, в первую очередь, и участвуют в межклеточных взаимодействиях [62]. Из этих трех интегринов наиболее широко изучен антиген-1 (LFA-1), функционально связанный с лимфоцитом (lymphocyte function-related antigen-1), который экспрессируется на Т-лимфоцитах и служит "противорецептором" для молекул межклеточной адгезии (intercellular cell adhesion molecules - ICAMs) 1 и 2 [49,72]. Он играет важную роль во взаимосвязях между клет-

ками, поставляющими антигены, и лимфоцитами, в частности, при разрушении клеток цитотоксическими Т-лимфоцитами и естественными киллерами. Кроме того, предполагается, что LFA-1 и ICAMs участвуют в вовлечении Т-хелперов и В-лимфоцитов в антителозависимую цитотоксическую и адгезивную реакции лейкоцитов по отношению к клеткам эндотелия, эпителия и фибробластам [46,70].

Другой - β -2-интегрин - макрофагальный рецептор-1 (macrophage-1-receptor - Mac-1) обнаружен, как следует из его названия, главным образом, на мембране макрофагов, но, возможно, он также представлен на гранулоцитах. Он распознает ICAM-1 и способствует адгезии C3bi компонента комплемента, фактора X и фибриногена [34, 62, 70].

Последним представителем семейства β -2-интегринов является p150,95, который функционально идентичен Mac-1, но слегка отличается от него своим распределением на клеточной мембране.

β -3-интегрины, или семейство цитоадгезинов, выявляемые на тромбоцитах и мегакариоцитах, являются многофункциональными. Известны два представителя этой группы α -iib- β -3-интегрин (gpIIbIIIa, CD41a) и α -v- β -3-интегрин, или рецептор витронектина. Первый является важным детер-

минантом адгезии тромбоцитов со сродством к фибриногену, фактору Виллебранда, фибронектину и витронектину. Кроме того, он может участвовать в фосфорилировании тирозин-специфичных белков в тромбоцитах [19].

α -v- β -3-интегрин обладает сходной лигандной специфичностью, но он представляется наиболее значимым в процессах ангиогенеза [9] и апоптоза [64, 65]. Оба эти фактора имеют важное физиологическое и патогенетическое значение [20, 63]. Хотя интегрины, имеющие иные β -субъединицы, изучались менее широко, они, по-видимому, выполняют похожие функции и действуют как рецепторы матрикса, возможно, участвуя в адгезии лимфоцитов [4]. Кроме того, недавние данные позволили предположить, что α -v- β -5-интегрин регулирует альтернативный путь ангиогенеза [21]. В противовес механизму, индуцируемому основным фактором роста фибробластов или фактором некроза опухолей- α и опосредуемому α -v- β -3-интегрином, второй путь инициируется сосудистым эндотелиальным фактором роста, трансформирующим фактором роста - α , или эфиром фибробласта, которые проявляют свои ангиогенные эффекты через α -v- β -5-интегрин [21].

Однако полезная и широко распространенная классификация, описанная выше, не является полностью удовлетворительной. Недавно было идентифицировано несколько других β -субъединиц. Кроме того, α -цепи могут связываться с целым рядом различных β -цепей (см. рисунок), приобретая таким образом, различные адгезивные функции (см. табл.1).

Существуют два принципиальных механизма, объясняющих каким образом регулируется способность к связыванию интегринов: а) приобретение рецепторами адгезивной функции, б) контроль экспрессии рецепторов адгезии. Функция интегринов является комплексной и включает несколько механизмов, таких как структурная общность, конформационные изменения и альтернативный сплайсинг [24]. Возможно, наиболее понятный механизм - "аффинная модуляция", в результате которой внутриклеточные сигналы приводят к конформационным изменениям внеклеточных связывающих участков. Дополнительно к активации, кластеризация интегринов и соответствующие цитоскелетные взаимодействия усиливают связывание и позволяют клеткам распространяться и формировать фокальные адгезии, которые, в свою очередь, влияют на клеточный рост и движение.

Внеклеточное окружение воздействует на связывание интегринов как и изменения внутриклеточной среды [69]. Уровень экспрессии рецепторов

интегринов вариабелен так же, как и функциональный контроль. Хотя механизмы, управляющие транскрипцией и трансляцией, в основном, не определены, однако, предполагают, что факторы роста и цитокины влияют на синтез субъединиц. Кроме того, эти и другие факторы могут стимулировать мобилизацию интрацеллюлярного пула интегринов и, таким образом, быстро изменять их экспрессию на поверхности мембраны и связывание клеток [69]. Помимо клеточной адгезии, интегрины также вовлечены в обеспечение и других сторон функционирования клетки (табл.2) [14, 24, 33]. В частности, они могут участвовать в трансдукции сигналов как в клетки, так и из клеток, влияя таким образом на их подвижность, рост и выживаемость.

Интегрины и заболевания

При учете описанной выше вовлеченности интегринов в осуществление основных клеточных функций и их ключевой роли в межклеточных взаимодействиях и с экстрацеллюлярным окружением не кажется удивительным, что они, возможно, участвуют в патогенезе многих распространенных заболеваний человека, в том числе и патологии почек. В таком контексте можно выделить два основных механизма. Во-первых, взаимодействия между лейкоцитами и эндотелием сосудов, которые являются важными факторами, инициирующими воспаление [1, 71]. В этот процесс вовлекается "прилипание" лейкоцитов к сосудистой стенке, которое опосредуется селектинами и α -4- β -1-интегрином. Адгезия, вызванная этими молекулами, транзиторна и относительно слаба. Она позволяет вовлеченным лейкоцитам продолжать движение вдоль просвета сосуда (процесс, называемый "катанием"). Такое начальное склеивание само по себе недостаточно для того, чтобы предотвратить высвобождение лейкоцитов и их возвращение в кровоток. Однако стоит их интегринам рецепторам активироваться, запускается следующая стадия адгезионного каскада. Этот "триггерный" шаг определяется целым рядом факторов, секретируемых непосредственно воспалительными клетками и активированным эндотелием. Триггерные факторы

Таблица 2
Функциональная роль β -1-интегринов (по F.G.Cosio, 1992)

Группы функций	Конкретные функции
Функции, связанные с адгезией	Структурная организация тканей
	Передача клеточной сократимости на ЭЦМ
	Регуляция пролиферации клеток
	Модификация фенотипа клетки
	Регуляция метаболизма ЭЦМ
Функции, связанные с передачей сигнала	Изменения внутриклеточного pH (Na/H антипорт)
	Хемотаксис
	Продукция коллагенезы

адгезии играют важную регуляторную роль в адгезионном каскаде за счет весьма специфических эффектов, которые определяются избранными клетками-мишенями. Продукция и доступность этих факторов также строго контролируется, обеспечивая еще один дополнительный уровень регуляции. Однако триггерованные лейкоцитарные интегрины (как правило, β -2-интегрин и α -4- β -1-интегрин) тесно связываются со своими рецепторами на эндотелии сосудов. Прилипнув к эндотелию, лейкоциты способны мигрировать в подлежащие ткани - процесс, в который снова вовлекаются рецепторы адгезии, в данном случае тромбоцитарно-эндотелиальная молекула клеточной адгезии-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1 - PECAM-1) [52].

Попадая в ткани, лейкоциты могут инициировать целый ряд воспалительных реакций, которые в дополнение их физиологической роли при защите своего организма, в свою очередь, способны приводить к неожиданным эффектам: таким как аутоиммунные, аллергические реакции, отторжение трансплантата, реперфузионные повреждения. Вторым главным патогенетическим механизмом, в который вовлекаются интегрины, - абберрантный синтез, отложения и катаболизм ЭЦМ. Белки матрикса являются важными компонентами репарации тканей, но их нерегулируемая продукция сама может вызывать развитие болезни [25, 57]. Этот процесс приводит к целому ряду заболеваний, таких как атеросклероз, гломерулонефрит и гломерулосклероз, печеночный и легочный фиброз, системный склероз и злокачественное перерождение. Являясь далеко не пассивной структурой, как предполагалось ранее, ЭЦМ может сильно влиять на функции находящихся рядом клеток [25, 27, 36]. Все это увеличивает интерес к определению механизмов, которые контролируют взаимодействия между клетками и их ЭЦМ. Среди наиболее важных факторов выделяют β -1-интегрины, чьи лиганды определяют главные структуры ЭЦМ. В дополнение к их структурной роли интегрины также регулируют отложения депозитов в ЭЦМ и дают возможность матриксу влиять на клеточные функции [25, 58]. Сложность таких отношений усиливается в дальнейшем, благодаря факторам роста и цитокинам, которые влияют и на продукцию ЭЦМ и на экспрессию рецепторов интегринов [17, 35, 37]. Учитывая важность процессов воспаления и фиброза в почечной патологии, очевидно, что интегрины могут играть при этом важную роль. Во многих случаях наше понимание их значения пока рудиментарное. Задачей настоящей статьи, однако, является попытка освещения настоящего состояния

вопроса, касающегося вовлечения интегринов в развитие почечной патологии.

Интегрины и почки

Культуры почечных клеток, как и нормальные почки, экспрессируют множество рецепторов интегринов [15, 44, 45, 68], которые играют жизненно важные физиологические роли. α -3- β -1-интегрин, локализуясь в ножковых отростках эпителиальных клеток клубочков, преимущественно поддерживает связь с гломерулярной базальной мембраной [5, 59].

Антитела, ответственные за развитие Хеймановского нефрита, как модели нефротического синдрома, способны распознавать α -3- β -1-интегрин и ингибировать адгезию целого ряда субстратов к эпителиальным клеткам клубочков [2]. Нефротоксическая сыворотка, которая также предотвращает распространение эпителиальных клеток клубочка и их присоединение к белкам матрикса, может быть использована для иммунопреципитации β -1 рецепторов адгезии [55]. Нарушенная экспрессия α -3- β -1-интегрина была выявлена при мембранозной нефропатии [5]. Предполагают, что антитела к этому рецептору могут быть ответственны за отсоединение подоцитов от гломерулярной базальной мембраны, что приводит к протеинурии. Однако при других состояниях, связанных с протеинурией, таких как болезнь с минимальными изменениями, или волчаночная нефропатия, экспрессия α -3- β -1-интегрина не нарушена [5]. Это позволяет предположить, что в таких ситуациях участвуют и иные рецепторы адгезии. Несомненно, эпителиальные клетки клубочков человека способны выделять, по крайней мере, еще одну α -цепь интегрина *in vivo*, а именно α -v-цепь [73].

В культуре человеческих мезангиальных клеток экспрессировалось несколько β -1-интегринов, в частности, α -3- и β -1-цепи [14, 67, 73]. Проведенные исследования позволили предположить меньшую экспрессию α -1- и α -5-цепей, тогда как наличие или отсутствие α -2-цепи, по-видимому, зависело от методики определения и использованных антител. A.Petermann et al. [56] выявили экспрессию мРНК для всех вышеупомянутых α -цепей в культуре мезангиальных клеток человека. Результат был воспроизведен и в нашей лаборатории. Мы также обнаружили мРНК для α -v, α -4 и α -6. Однако только первая, по-видимому, влияла на уровень белка [неопубликованные данные].

Состав β -1-интегринов, экспрессируемых человеческими мезангиальными клетками *in vivo*, также дебатировался, опять-таки, возможно, из-за различий в антителах, использованных для их определения.

Эндотелиальные клетки клубочков и клетки канальцев в данном плане менее изучены. Однако и они имеют целый ряд интегриновых рецепторов. Предполагают, что α -5- β -1-интегрин является основным рецептором фибронектина в эндотелии клубочков человека и крысы [3, 73]. α -6- β -1-рецептор ламинина отчетливо проявляется во всех канальцах, где он способствует прикреплению эпителиальных клеток к тубулярной базальной мембране [16], наряду с α -2- и α -3-цепями, ограниченными до дистальных компонентов [73].

Повышенная экспрессия α -1- β -1- и α -5- β -1-интегринов была продемонстрирована на Thy 1.1-модели мезангиопролиферативного гломерулонефрита у крыс, где она усиливала активацию и пролиферацию мезангиальных клеток [38]. Данные изменения сопровождалось увеличением экспрессии трансформирующего фактора роста- β -1 в клубочках. Предполагают, что данный цитокин является важным регулятором продукции матрикса и участвует в прогрессировании почечного фиброза [7, 75]. Следовательно, оба этих процесса могут определяться влиянием экспрессии интегринов.

Значение подавления экспрессии α -3- β -1-интегрина в Thy 1.1-модели гломерулонефрита неясно. Тем не менее, высказано мнение, что данный интегрин не контролирует образование депозитов в ЭЦМ [38]. IgA-нефропатия характеризуется экспансией мезангиального матрикса [66], которое связано с экспрессией общей β -1-субъединицы интегринов [39], однако, увеличение их в зоне мезангиального матрикса может быть самостоятельным и не зависеть от первичного нарушения регуляции рецепторов адгезии [32]. При быстро прогрессирующем гломерулонефрите (когда имеется более яркое отложение избытка матрикса) отмечается повышенная экспрессия α -1- и α -2-интегринов в области мезангия относительно сохранных клубочков [6]. Кроме того, находили увеличение α -3, α -5 и α -v- β -3 вместе с β -2-лигандами ICAM-1 и VCAM-1 в ножках капилляров [6], тогда как в "полулуниях" строго прокрашивались α -3, α -v и β -1 [31].

Поскольку данные интегрины, главным образом, экспрессируются в эпителиальных клетках клубочков, это может отражать клеточное происхождение полулуний, однако, они также могут иметь значение в процессах миграции таких клеток, их депозиции и присоединения к белкам матрикса. При прогрессировании гломерулярных повреждений и развитии склероза отмечается генерализованная потеря адгезивных молекул [6, 31], преимущественно отражающая уменьшение клеточных компонентов.

При острой почечной недостаточности появляется перераспределение рецепторов интегринов на тубулярных клетках с уменьшением адгезии к прилежащему матриксу [16]. Как только они отделяются, увеличивается апикальная экспрессия β -1-интегринов, приводящая к слипанию канальцевых клеток с развитием тубулярной обструкции [16, 23]. При воспалительных заболеваниях почек является повышение образования ICAM-1, VCAM-1 и E-селектина на эндотелии капилляров и в канальцах. Эти молекулы клеточной адгезии связываются с интегринами на лейкоцитах, облегчая их проникновение в соседние ткани и сцепление с поврежденными клетками канальцев - эффект, который был продемонстрирован при моделировании гломерулонефрита у животных [30, 53, 74] и при целом ряде гломерулонефритов в клинике [8, 11, 48]. Отторжение почечного трансплантата связывают с экспрессией ICAM1 *de novo* на канальцевых клетках [10, 16, 50]. Однако их присутствие в трансплантатах без отторжения, возможно, на фоне ишемии [18], ограничивает использование этих молекул как диагностического показателя реакции отторжения. В этом аспекте экспрессия VCAM-1 на почечном эндотелии кажется более специфичной [10, 50].

Нейтрализующие антитела против ICAM-1, VCAM-1 или их интегриновых противорецепторов (α -4- β -1, LFA-1 и Mac-1) могут уменьшать выраженность экспериментального нефрита [16, 40, 54] и острой ишемии почек у крыс [41]. Антитела к ICAM-1 лигандам интегринов успешно используются как для лечения, так и профилактики отторжения аллотрансплантата у обезьян [13] и уменьшают реакцию отторжения у пациентов с высокой степенью риска [26]. С другой стороны, использование анти-LFA-1 моноклональных антител в данном плане менее успешно [47]. Однако, вероятно, что они были бы эффективнее при первичной профилактике отторжения, до момента выраженного накопления клеток воспаления, тогда как блокада ICAM-1 представляется более целесообразной в поздней стадии, как возможная защита мишеней от эффекторных клеток [16].

Заключение

Безусловно, молекулы адгезии жизненно необходимы для нормального функционирования клеток и тканей в организме человека. По-видимому интегрины, играют важную роль в регуляции множества физиологических функций клеток и их межклеточных взаимодействий в тканевом окружении. Таким образом, ограничение этих функций, таким образом, может приводить к патологическим реакциям. Наши знания о роли рецепторов адгезии

в физиологии и патологии почек пока еще рудиментарны. По мере углубления нашего понимания, мы определенно сможем управлять экспрессией интегринов, получая, таким образом возможность вмешательства в основу почечной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Adams D.H., Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration// *Lancet*.- 1994.- Vol.343. - P.831-836.
2. Adler S.A., Chen X. Anti-Fx1A antibody a beta1-integrin on glomerular epithelial cells and inhibits adhesion and growth // *Am. J. Physiol.*- 1992.- Vol. 262.- P. F770-F776.
3. Adler S., Eng B. Integrin receptors and function on cultured glomerular endothelial cells// *Kidney Int.*- 1993.- Vol. 44 .- P.278-284.
4. Albelda S.M., Buck C.A. Integrins and other cell adhesion molecules// *FASEB J.*- 1990.- Vol.4.- P.2868-2880.
5. Baraldi A., Furci L., Zambruno G.et al. Very late activation - 3 integrin is dominant beta-1-integrin on the glomerular capillary wall: an immunofluorescence study in nephrotic syndrome// *Nephron*. - 1992.- Vol.62.- P.382-388.
6. Baraldi A., Zambruno G., Furci L. et al. beta-1 and beta-3 integrin upregulation in rapidly progressive glomerulonephritis// *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1995.- Vol. 10.- P.1155-1161.
7. Border W.A., Noble N.A. Transforming growth factor B in tissue fibrosis// *N. Engl. J. Med.*- 1994.- Vol. 331.- P.1286 -1292.
8. Brady H.R. Leukocyte adhesion molecules and kidney diseases// *Kidney Int.*- 1994.- Vol. 45.- P.1285-1300.
9. Brooks P.C., Clark R.A.F., Cheresh D.A. Requirement of vascular integrin alpha-v-beta3 for angiogenesis// *Science*.1994.- Vol.264.- P.569-571.
10. Brockmeyer C., Ulbrecht M., Schendel D.J. et al. Distribution of cell adhesion molecules (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) in renal tissue during allograft rejection// *Transplantation*.- 1993.- Vol. 55.- P. 610-615.
11. Bruijn J.A., Dinklo N.J.C.M. Distinct patterns of intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1, and endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in renal disease// *Lab. Invest.*- 1993.- Vol. 69.- P.329-335.
12. Buck C.A., Horwitz A.F. Cell surface receptors for extracellular matrix molecules// *Annu. Rev. Cell Biol.*- 1987. - Vol.3.- P.179-205.
13. Cosimi A.B., Conti D., Delmonico F.L. et al. In vivo effects of monoclonal antibody to ICAM-1 (CD 54) in nonhuman primates with renal allografts// *J. Immunol.*- 1990.- Vol. 144.- P. 4604-4612.
14. Cosio F.G. Cell-matrix adhesion receptors: Relevance to glomerular pathology// *Am. J. Kidney Dis.*- 1992.- Vol.20.- P.294-305.
15. Cosio F.G., Sedmack D.D., Nahmen H.S. Cellular receptors for matrix proteins in normal human kidney and human mesangial cells//*Kidney Int.*- 1990.- Vol.38.- P.886-895.
16. Dal Canton A. Adhesion molecules in renal diseases// *Kidney Int.*- 1995.- Vol. 48.- P.1687-1696.
17. Defilippi P., Truffa G., Stefanuto G.et al. Tumour necrosis factor-alpha and interferon-gamma modulate the expression of the vitronectin receptor (integrin beta-3) in human endothelial cells// *J. Biol. Chem.*- 1991.- Vol. 266.- P.7638 -7645.
18. Faull R.J., Russ G.R. Tubular expression of intercellular adhesion molecule-1 during renal allograft rejection// *Transplantation*.- 1989.- Vol. 48.- P.226-230.
19. Ferrell J.A., Martin G.S. Tyrosine-specific protein phosphorylation is regulated by glycoprotein IIb-IIIa in platelets//*Proc. Natl. Acad. USA.*- 1989.- Vol.86. - P.2234-2238.
20. Folkman J. Clinical applications of research on angiogenesis // *N.Engl. J. Med.*- 1995.- Vol.333.- P.1757-1763.
21. Friedlander M., Brooks P.C., Shaffer R.W, et al. Definition of two angiogenic pathways by distinct alpha-v integrins// *Science*.- 1995.- Vol.270.- P.1500-1502.
22. Ginsberg M.H, Loftus J.C, Plow E.F. Cytoadhesins, integrins and platelets// *Thromb. Haemost.*- 1988.- Vol.59.- P.1-6.
23. Goligorsky M.S., Leiberthal W., Racusen L., Simon E.E. Integrin receptors in renal tubular epithelium: New insights into pathophysiology of acute renal failure// *Am. J. Physiol.*- 1993.- Vol. 264.- P. F1-F8.
24. Gumbiner W.M. Cell adhesion: The molecular basis of tissue architecture and morphogenesis// *Cell*.- 1996.- Vol.84. - P.345-357.
25. Haralson M.A. Extracellular matrix and growth factors: an integrated interplay controlling tissue repair and progression to disease// *Lab. Invest.*- 1993.- Vol.69.- P.369 -372.
26. Haug C.E., Colvin R.B., Delmonico F.L. et al. A phase I trial of immunosuppression with anti-ICAM-1 (CD54) mAb in renal allograft recipients// *Transplantation*.- 1993.- Vol. 55.- P. 766-773.
27. Hedin U., Bottger B.A., Forsberg E. et al. Diverse effects of fibronectin and laminin on phenotypic properties of cultured arterial smooth muscle cells//*J. Cell. Biol.*- 1988. - Vol.107.- P. 307-319.
28. Hemler M.E. VLA proteins in the integrin family: Structures, functions and their role on leukocytes// *Annu. Rev. Immunol.*1990.- Vol.8.- P.365-400.
29. Hemler M.E., Sanchez-Madrid F., Flotte T.J. et al. Glycoproteins of 210,000 and 130,000 M.W. on activated T cells: Cell distribution and antigenic relation to components on resting cells T cell lines// *J.Immunol.*- 1984. - Vol.132.- P.3011-3018.
30. Hill P.A., Lan H.Y., Nikolic-Paterson D.J., Atkins R.C. ICAM - 1 directs migration and localization of interstitial leukocytes in experimental glomerulonephritis// *Kidney Int.*1994.- Vol. 45.- P. 32-42.
31. Hillis G.S., Brown P.A.J., Roy-Chaudhury P. et al. beta-1 integrin expression in IgA nephropathy// *J. Path.*- 1996.- Vol. 178.- P.45A.
32. Hillis G.S., Brown P.A.J., Stewart K., MacLeod A.M. VLA integrin in normal and diseased human kidney: How could we interpret immunohistochemical data?// *Nephron*.- 1995.- Vol. 70.- P.127-128.
33. Hynes R.O. Integrins: versatility, modulation and signaling in cell adhesion// *Cell*.- 1992.- Vol.69.- P.11-25.
34. Hynes R.O. Integrins, a family of cell surface receptors// *Cell*.- 1987.- Vol.48.- P.549-554.
35. Ignatz R.A., Massague J. Cell adhesion protein receptors as targets for transforming growth factor-beta action// *Cell*.1987.- Vol. 51.- P.189-197.
36. Ingber D.E. Fibronectin controls capillary endothelial cell growth by modulating cell shape// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1990.- Vol.87.- P.3579-3583.
37. Janat M.F., Argreaves W.S., Liao G. Regulation of vascular smooth muscle cell integrin expression by transforming growth factor-beta-1 and by platelet- derived- growth factor -BB// *J. Cell. Physiol.*-1992.- Vol. 151.- P.588-595.
38. Kagami S., Borger W.A., Ruoslahti E., Noble N.A. Coordinated expression of beta-1 integrins and transforming growth factor-beta - induced matrix protein in glomerulonephritis// *Lab. Invest.*- 1993.- Vol. 69.- P.68-76.

39. Kanahara K., Yorioka N., Arita M. et al. Immunohistochemical studies of extracellular matrix components and integrins in IgA nephropathy// *Nephron*.- 1994.- Vol. 66.- P.29-37.
40. Kawasaki K., Yaoita E., Yamaoto T. et al. Antibodies against intercellular adhesion molecule-1 and lymphocyte function-associated antigen-1 prevent glomerular injury in rat experimental glomerulonephritis// *J. Immunol.*- 1993.-Vol. 150.- P.1074-1083.
41. Kelly K.J., Williams W.W. Jr., Colvin R.W., Bonventre J.V. Antibody to intercellular adhesion molecule-1 protect the kidney against ischemic injury// *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.- 1994.- Vol. 91.- P.812-816.
42. Kirchhofer D., Languino L.R., Ruoslahti E., Pierschbacher M. D. Alpha-2-b-1 Integrins from different cell types show different specificities// *J. Biol. Chem.*- 1990.- Vol.265.- P.615-618.
43. Kishimoto T.K., Larson R.S., Dustin M.L. et al. The leukocyte integrins // *Adv. Immunol.*- 1989.- Vol.46.- P.149-182.
44. Korhonen M., Ylanne J., Laitinen L., Virtanen I. Distribution of beta-1 and beta-3 integrins in human fetal and adult kidney// *Lab. Invest.*- 1990.- Vol.62.- P.616-625.
45. Korhonen M., Ylanne J., Laitinen L., Virtanen I. The alpha1alpha6 subunits of integrins are characteristically expressed in distinct segments of developing and adult human nephron// *J. Cell Biol.*- 1990.- Vol. 111.- P.1245-1254.
46. Larson R.S., Springer T.A. Structure and function of leukocyte integrins// *Immunol. Rev.*- 1990.- Vol.114.- P.181-217.
47. Le Mauff B., Hourmant M., Rougier J-P et al. Effect of antiLFA-1 (CD 11a) monoclonal antibodies in acute rejection in human kidney transplantation// *Transplantation*.- 1991.- Vol. 52. - P.291-296.
48. Lhotka K., Neumayer H.P., Joannidis M. et al. Renal expression of intercellular adhesion molecule-1 in different forms of glomerulonephritis // *Clin. Sci.*- 1991.- Vol. 81.- P.477-481.
49. Makgoba M.W., Sanders M.E., Ginther Luce G.E et al. ICAM-1 a ligand for LFA-1 dependent adhesion of B, T and myeloid cells// *Nature*.- 1988.- Vol.331.- P.86-88.
50. Mampaso F., Sanchez-Madrid F., Marcen R. et al. Expression of adhesion molecules in allograft renal dysfunction: a distinct diagnostic pattern in pattern in rejection and cyclosporine toxicity// *Transplantation*.- 1993.- Vol. 56.-P.687-691.
51. Mould A.P., Kormuriya A., Yamada K.M., Humphries M.J. The CS5 peptide is a second site in the IICS region of fibronectin recognized by the integrin alpha4beta1. Inhibition of alpha4beta1 function by RGD peptide homologues// *J. Biol. Chem.*- 1991.- Vol.266.- P.3579-3585.
52. Muller W.A., Weigl S.A., Deng X., Philips D.M. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes// *J. Exp. Med.*- 1993.- Vol.178.- P.449-460.
53. Mulligan M.S., Johnson K.J., Todd R.F. et al. Requirements for leukocyte adhesion molecules in nephritic nephritis// *J. Clin. Invest.*- 1993.- Vol. 91.- P.577-587.
54. Nishikawa K., Guo Y.-J., Miyasaka M. et al. Antibodies to intercellular adhesion molecule-1/lymphocyte function-associated antigen-1 prevent crescent formation in rat autoimmune glomerulonephritis // *J. Exp. Med.*- 1993.-Vol. 177.- P.667-677.
55. O'Meara Y.M., Natori Y., Minto A.W. et al. Nephrotoxic antiserum identifies a beta1-integrin on rat glomerular epithelial cells// *Am. J. Physiol.*- 1992.- Vol. 262.- P. F1083-F1091.
56. Petermann A., Fees H., Grenz H. et al. Polymerase chain reaction and focal contact formation indicate integrin expression in mesangial cells// *Kidney Int.*- 1993.- Vol. 44. - P.997-1005.
57. Roykind M. From regeneration to scar formation: the collagen way// *Lab. Invest.*- 1991.- Vol.64.- P.131-134.
58. Ruoslahti E. Integrins as receptors for extracellular matrix // *Cell Biology of Extracellular Matrix*/Ed. E.D. Hay.- New York: Plenum Press, 1991(a).
59. Ruoslahti E., Noble N., Kagami S., Border W.A. Integrins// *Kidney Int.*- 1994.- Vol.45, Suppl. 44.- P. S17-S22.
60. Ruoslahti E., Pierschbacher M.D. Integrins// *J.Clin. Invest.*1991.- Vol.87.- P.1-5.
61. Ruoslahti E., Pierschbacher M.D. Arg-Gly-Asp; A versatile cell recognition signal// *Cell*.- 1986.- Vol.44.- P.517-518.
62. Sanchez-Madrid F., Nagy J.A., Robbins E. et al. A human leukocyte differentiation antigen family with distinct alpha - subunits and a common beta-subunit: The lymphocyte function-associated antigen (LFA-1), the C3b complement receptor (OKM1/Mac-1), and the p150,95 molecule// *J. Exp. Med.*- 1983.-Vol.158.- P.1785-1803.
63. Savill J, Apoptosis in disease// *Eur. J. Clin. Invest.* - 1994.- Vol.24.- P.715-723.
64. Savill J., Dransfield I., Hogg N., Haslett N. Vitronectin receptor-mediated phagocytosis of cell undergoing apoptosis// *Nature*.- 1990.- Vol.343.- P.170-173.
65. Savill J., Hogg N., Ren Y., Haslett C. Thrombospondin cooperates with CD36 and the vitronectin receptor in macrophage recognition of neutrophils undergoing apoptosis// *J. Clin. Invest.*- 1992.- Vol.90.- P.1513-1522.
66. Schena F.P. IgA nephropathies//*The Oxford Textbook of Clinical Nephrology*/Eds. S. Cameron, A.M. Davidson, J.P. Grunfeld et al.- Oxford: Oxford University Press.- 1992.
67. Scivittaro V., Emancipator S.N. Integrin expression on cultured human mesangial cells// *J. Am. Soc. Nephrol.*- 1992. - Vol. 3.- P.644.
68. Simon E.E., MacDonald J.A. Extracellular matrix receptors in kidney cortex// *Am. J. Physiol.*- 1990.- Vol.259 (Renal Fluid Electrol Physiol 28).- P. F783-F792.
69. Smyth S.S., Joneckis C.C., Parise L.V. Regulation of vascular integrins// *Blood*.- 1993.- Vol.81.- P.2827-2843.
70. Springer T.A. Adhesion receptors of the immune system// *Nature*.- 1990.- Vol.346.- P.425-434.
71. Springer T.A. Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration// *Annu. Rev. Physiol.* - 1995.- Vol.57.- P.827-872.
72. Staunton D.E., Dustin M.L., Springer T.A. Functional cloning of ICAM-2, a cell adhesion ligand for LFA-1 homologous to ICAM-1// *Nature*.- 1989.- Vol.339.- P.61-64.
73. Stewart K.N., Hillis G., Roy-Chaudhury P. et al. Integrin distribution on normal kidney and cultured human glomerular cells// *Exp. Nephrol.* - 1995.- Vol. 3.- P.140-141.
74. Wutrich R.P., Jevnikar A.M., Takei F. et al. Intercellular adhesion molecule-1 expression is upregulated in autoimmune murine lupus nephritis // *Am. J. Pathol.*- 1990.- Vol.136. - P.441-450.
75. Yamamoto T., Noble N.A., Miller D.E., Border W.A. Sustained expression of TGF-beta1 underlies development of progressive kidney fibrosis// *Kidney Int.*- 1994.- Vol. 45.- P.916-927.

Я.Ю.Багров

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕГОРМОНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ С ГОРМОНАМИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК (от побочного эффекта к направленному действию)

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: вазопрессин, рецепторы V_1 и V_2 , альдостерон, ангиотензин, внукрикеточная передача сигнала.

Что такое побочный эффект и всегда ли он вреден?

Подзаголовок главы неслучаен - очень многие варианты лекарственной коррекции эндокринных функций развились из нечаянно обнаруженных последствий воздействия лекарств на гормональные эффекты. Обычно такие эффекты описываются в разделе *побочных*. Но какой эффект следует считать побочным? Например, такое частое и мало-приятное осложнение лечения клофеллином импотенции имеет тот же механизм, что и снижение артериального давления (АД) - активацию α_2 -адренорецепторов, но на этот раз не сосудов почек и чревной области, а пещеристого тела. Угнетение пуринорецепторов (PI) метилксантинами (эуфиллин) не может не снижать сосудорасширяющего эффекта дилипидамола (курантила), так как курантил частично действует путем накопления аденозина, активирующего рецепторы PI [5]. И это не побочный эффект, а скорее "нежелательная" сторона основного действия. Этот термин подходит гораздо лучше, и то только применительно к данной конкретной ситуации.

Все сказанное есть серьезный довод против того, что зовется полипрагмазией. Рассмотрим вполне реальную комбинацию фуросемида с нестероидными, противовоспалительными средствами. Одна из причин мощного диуретического эффекта фуросемида - активация синтеза простагландинов, большинство из которых являются сильнейшими

вазодилататорами. Это не просто выгодное добавление к натрийуретическому эффекту фуросемида, но необходимый его компонент. Однако в той же мере, в какой стимуляция образования простагландинов является частью действия фуросемида, угнетение их синтеза обязательно сопутствует действию нестероидных противовоспалительных средств (индометацин, ибупрофен, аспирин, вольтарен). Их сочетание с фуросемидом не просто снимает диуретический эффект последнего, но становится токсичным.

Не всегда лекарственно-гормональное взаимодействие является злом. Некоторые из них уже давно используются в интересах больного. Так, задержка воды и тенденция к развитию гипонатриемии в результате усиления секреции антидиуретического гормона (АДГ) - довольно неприятное осложнение лечения мисклероном (клофибрат) у больных с нормальной секрецией АДГ. Но поскольку сам по себе препарат нетоксичен, он может с успехом использоваться для лечения мягких форм несахарного диабета, стимулируя секрецию АДГ в ядрах гипоталамуса.

Способностью усиливать эффект вазопрессина (ВП), но уже на уровне почки, обладает и антидиабетический препарат хлорпропамид. Он не может заменить АДГ, но способен усилить его эффект на уровне канальцевого эпителия. Механизм усиления эффекта ВП хлорпропамидом не вполне ясен. Предполагается, что он повышает чувствительность к ВП фермента аденилатциклазы. Секрецию АДГ стимулирует также противосудорожный препарат тегретол (карбамазепин; табл.1).

Таблица 1

Эндокринные эффекты негормональных средств

Вещества	Эффекты	Механизмы
Блокаторы Ca^{++} каналов (нифедипин, дилтиазем)	Задержка жидкости	Депонирование крови на периферии, активация PAC
Нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, ибупрофен)	Задержка жидкости	Угнетение синтеза простагландинов, снижение натрийуретической реакции
Мисклерон, тегретол, циклофосфамид, винкристин, амитриптилин	Усиление реабсорбции воды, гипонатриемия	Увеличение секреции АДГ
Хлорпропамид	Усиление реабсорбции воды, гипонатриемия	Активация аденилатциклазы ?
Антибиотики тетрациклинового ряда	Полиурия	Снижение чувствительности к АДГ

Существует также возможность использования так называемого побочного эффекта не для усиления, а для подавления секреции и периферического эффекта ВП при его избыточной секреции (синдром Шварца - Бартера). Было давно замечено, что литий обладает способностью тормозить как секрецию ВП, так и его канальцевый эффект. Аналогичное свойство обнаружено и у антибиотиков тетрациклинового ряда (демеклоциклин) [7]. Полиурия может явиться неприятным осложнением у больных, получающих литий или антибиотики тетрациклинового ряда по их прямому назначению, т.е. для лечения маниакально-депрессивного психоза и инфекций. Однако подавление эффекта АДГ на уровне почечных канальцев с помощью этих препаратов может оказаться полезным при неадекватной секреции этого гормона.

Итак, мы убедились, что влияние лекарственных препаратов на гормональные системы может осуществляться на различных уровнях: 1) на уровне секреции гормона и 2) его клеточного эффекта. Полезно помнить, что направленность церебрального и периферического эффектов может не совпадать. Так, противоопухолевый препарат винкристин, нейролептики фенотиазинового ряда и холиномиметики, стимулируя секрецию АДГ, подавляют его периферический эффект. Конечный результат действия таких препаратов предсказать трудно, но надо отчетливо представлять себе варианты их действия. О механизмах центрального воздействия на гормональные системы известно мало. Пути же передачи клеточного сигнала для большинства гормонов изучены довольно основательно. Они включают в себя некоторые общие элементы, сочетание и характер связи между которыми могут широко варьировать.

Что определяет реакцию клетки на гормоны и лекарственные вещества?

Передача сигнала начинается на наружной, так называемой базальной, мембране. На ней расположены рецепторы, сложнейшие белковые образова-

ния, с которыми взаимодействуют гормоны и другие биологически активные вещества. Функция рецепторов - распознавание действующего агента и определение пути передачи сигнала к противоположной мембране - апиальной, где находятся другие белковые образования, которые и осуществляют функцию, регулируемую гормоном. Эти структуры могут быть ионными каналами, ионообменниками или переносчиками. Так, мишенью альдостерона являются так называемые амилоридчувствительные Na^+ каналы. Широко известный диуретик амилорид блокирует не только Na^+ каналы, но и Na^+/H^+ обмен. Он действует на каналы непосредственно, как бы закрывая их. Предсердный натрийуретический фактор (ПНФ) также блокирует Na^+ каналы в почечных канальцах, но делает это косвенно, влияя на внутриклеточные звенья передачи сигнала [3].

Рецепторы, с которых начинается трансмембранный сигнал, становятся естественно и первым объектом фармакологического воздействия на гормональные функции (табл. 2). Нередко речь идет о конкуренции за рецептор близкородственных гормонов (вазопрессин - окситоцин). Способность окситоцина активировать рецепторы ВП особенно четко выявляется при несахарном диабете центрального происхождения. Большую роль в экспериментальной и клинической медицине играет направленный синтез веществ, которые могли бы взаимодействовать с рецепторами вазопрессина. Среди синтетических аналогов ВП есть соединения, которые могут воспроизводить его эффект в случае его недостаточности, например, десмопрессин, или ДДАВП, активирующий рецепторы ВП типа V_2 , сопряженные с аденилатциклазой, и повышающий водную проницаемость апиальной мембраны. Антагонисты же рецепторов V_2 , напротив, препятствуют действию натурального гормона в случае его повышенной выработки. Антагонисты рецепторов V_1 , через которые опосредованы сосудистые и метаболические эффекты ВП, оказались эффективными при злокачественной гипертензии, хотя механизм участия ВП в регуляции АД в нормальных и патологических условиях остается неясным [12]. Возможно, вазопрессин, обладающий

Т а б л и ц а 2

Влияние фармакологических агентов на эффект гормонов

Мишень	Препараты	Гормон	Эффект	Механизм
А. Рецептор	Десмопрессин	Вазопрессин	+	Активация V ₂ -рецепторов
	d(CH ₂) ₅ Tyr(Et)AVAP	Вазопрессин	-	Связывание V ₂ -рецепторов Связывание рецептора
Б. Внутри-клеточные механизмы	Верошпирон	Альдостерон,	-	
	Саралазин	ангиотензин II	-	
	Лозартан			
	Хлорпропамид	Вазопрессин	+	Активация АЦ ?
	α-адреномиметики	Вазопрессин	-	Угнетение АЦ
	М-холиномиметики			
	Нестероидные противовоспалительные средства	Вазопрессин	+	Угнетение синтеза простагландинов
Na ⁺ каналы	Литий	Вазопрессин	-	Угнетение АЦ
	Тетрациклины	Вазопрессин	-	Связывание Ca ⁺⁺
	Метилксантины	Вазопрессин	+	Блокада ФДЭцАМФ
	Папаверин		±	
	Фуросемид		±	
	Этакриновая кислота			
	Амилорид триамтерен	Альдостерон	-	Блокада натриевых каналов
Ca ⁺⁺ каналы	Предсердный натрий-уретический фактор			
	Нитраты			
	М-холиномиметики			
	Верапамил	Вазопрессин	-	Блокада кальциевых каналов
	Колхицин, винкристин	Вазопрессин	-	Нарушение встраивания, блокада водных каналов
Водные каналы	Подофиллотоксин			
	Ртутные препараты			

способностью стимулировать пролиферацию эндотелия сосудов мышечного типа, приводит к сужению их просвета. В последние годы появились высокоэффективные антагонисты рецепторов вазопрессина непептидной природы, что значительно упрощает их синтез [20].

Другим примером вещества, взаимодействующего с рецептором гормона и подавляющего его функцию, является широко используемый альдактон, или верошпирон, близкий по строению к альдостерону и занимающий его рецепторы.

Антагонистом рецепторов ангиотензина II (АП) является октапептид саралазин. Однако в настоящее время он полностью вытеснен с фармацевтического рынка препаратами, нарушающими образование АП, путем угнетения так называемого конвертирующего, или превращающего, фермента (табл.3). В последние годы появилось много исследований, касающихся фармакологических и клинических эффектов небелкового (низкомолекулярного) блокатора рецепторов АП лозартана [16].

По-видимому, этому препарату и его аналогам принадлежит большое будущее. Однако пока в клинике доминируют ингибиторы конвертирующего, или превращающего фермента, стимулирующие

Т а б л и ц а 3

Влияние фармакологических агентов на образование и секрецию гормонов

Препараты	Гормон	Эффект	Механизм
Ацетилхолин, фенотиазины, барбитураты, опиаты, фивлессин, винкристин, клофибрат	Вазопрессин	+	?
Алкоголь	Вазопрессин	-	?
Литий	Вазопрессин	-	?
Пропаналол и другие β-адреноблокаторы, индометацин	Ренин	-	Угнетение стимуляции катехоламинами и простагландинами
Каптоприл, эналаприл, лизиноприл	Ангиотензин II	-	Угнетение конвертирующего фермента

щего переход ангиотензина I в АП. Они являются уже примером лекарственных средств, влияющих на метаболизм гормона. Важно отметить, что многочисленные ингибиторы конвертирующего фермента (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл и др.) наряду со снижением образования АП усиливают образование брадикинина, подавляя его ферментативное превращение в неактивную форму [18]. Это свойство ингибиторов конвертирующего фермента помогает осуществлению их главного клинического эффекта - вазодилатации. По-видимому, их способность увеличивать образование брадикинина и простагландинов объясняет их высокий терапевтический эффект не только при высококоротинных, но и при низкоротинных формах гипертонии.

Следующим уровнем взаимодействия фармакологических средств с гормональными системами являются вторичные мессенджеры (посредники). Большинство известных рецепторов сопряжено с ферментами, катализирующими образование вторичных мессенджеров. Эти ферменты нередко становятся мишенью действия лекарств. Если у гормона или нейротрансмиттера имеется несколько подтипов рецепторов, то каждому из них присуща своя система внутриклеточной передачи сигнала. Так, рецепторы ВП, опосредующие передачу сигнала, повышающего водную проницаемость (V_2), связаны с АЦ, способствующей образованию циклического аденозинмонофосфата из АТФ. С АЦ сопряжены также и β -адренорецепторы, и рецепторы глюкагона. "Сосудистые" же рецепторы ВП (V_1), α -адренорецепторы, M_1 - и M_2 -холинорецепторы, а также рецепторы АП, гормона роста и гистамина сопряжены с фосфолипазой С (ФЛ-С). В результате ее активации образуются диацилглицерин (ДАГ), стимулирующий протеинкиназу С (ПК-С), и инозитол-3-фосфат (ИФ₃), вызывающий освобождение Ca^{++} из внутриклеточных депо и (или) вход его в клетку через каналы плазматической мембраны (в некоторых типах клеток).

Важную роль в передаче сигнала играет еще один фермент - гуанилатциклаза, катализирующий образование циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). К этому внутриклеточному посреднику (мессенджеру) мы еще вернемся. К сказанному же необходимо добавить, что связь рецепторов с внутриклеточными ферментными системами осуществляется через систему ГТФ-связывающих белков, или G-белков [8]. Их функция в клетке универсальна - от модуляции чувствительности рецепторов до регуляции активности каналов. G-белки имеют активирующую и ингибирующую субъедини-

цы. Сильнейшим стимулятором первой в некоторых G-белках является холерный токсин, а ингибитором второй (тормозной) - коклюшный токсин. Оба эти вещества приводят к нерегулируемому образованию цАМФ в результате снятия негативного контроля с АЦ.

Рецепторы различного типа могут находиться в одной клетке, а внутриклеточные системы посредников вступают в сложные и не всегда однонаправленные взаимодействия. Так, уже упоминавшаяся ПК-С на начальных этапах передачи сигнала тормозит эффект ВП, осуществляемый через V_2 рецепторы, но на конечных этапах действие ПК-С может быть и потенцирующим [2].

Некоторые функции имеют множественное обеспечение. Так, секреция альдостерона стимулируется адренокортикотропным гормоном (АКТГ), АП и ионами калия, причем эти стимуляторы используют различные механизмы. АКТГ стимулирует секрецию альдостерона через активацию АЦ и цАМФ-зависимые механизмы, АП через ФЛ-С, обмен фосфоинозитидов и освобождение Ca^{++} из внутриклеточных депо, а ионы калия путем прямой активации Ca^{++} каналов на плазматической мембране и входа Ca^{++} из внешней среды [18].

Очевидно, что множественность типов и подтипов рецепторов гормональных и иных биологически активных средств в сочетании с множественностью механизмов обеспечения функции гарантирует надежность и гибкость регуляции. Принято говорить о *дублировании* механизмов регуляции. Однако уже из примера со стимуляторами секреции альдостерона видно, что речь идет не просто о дублировании, но о своеобразном *плюрализме* обеспечения функций, как основе их надежности. Очевидно, этой же цели служит множественность форм ферментов, так называемых *изозимов*. Они могут иметь различный характер зависимости от температуры, от pH и от других параметров функционального состояния клетки.

Перейдем к следующему уровню фармакогормонального взаимодействия: - внутриклеточным вторичным мессенджерам. Это уже упоминавшаяся цАМФ, вторичный посредник действия ВП (через рецепторы V_2), адреналина и норадреналина (β -адренорецептор), АКТГ (стимуляция секреции альдостерона). К вторичным посредникам относятся также инозитол-3-фосфат (ИФ₃) и диацилглицерид (ДАГ), стимулирующие соответственно выход Ca^{++} из клеточных депо и протеинкиназу С. ДАГ и ИФ₃ - вторичные посредники сосудистых эффектов ВП (V_1), и действия катехоламинов через α_1 -адренорецепторы. Через эти же мессенджеры осуществляются эффекты АП,

как сосудосуживающий, так и стимулирующий секрецию альдостерона.

Вторичным посредником является и уже упоминавшийся цГМФ, образующийся из ГТФ с помощью гуанилатциклазы (ГЦ). Он опосредует эффект предсердного натрийуретического гормона. Через систему ГЦ-цГМФ действует также эндотелиальный сосудорасширяющий фактор - NO. Сенсационное открытие этого вещества и характера его действия по существу объяснило и механизм сосудорасширяющего эффекта нитратов, из которых наибольшее фармакологическое сходство с ПНФ обнаруживает нитропруссид [3]. Оба соединения, в частности, подавляют действие веществ, рецепторы которых сопряжены с ФЛ-С (АП, норадреналин, ВП-V₁). Однако во многом функциональная роль цГМФ во внутриклеточной передаче сигнала, особенно в транспортном эпителии, неясна. Что же касается гладких мышц, то не подлежит сомнению, что цГМФ является едва ли не главным фактором их расслабления [19]. По-видимому, можно считать правилом, что лекарственные средства, которые усиливают содержание цГМФ в клетках гладких мышц сосудов почек, способствуют диурезу, поскольку почечная вазодилатация - неперенный спутник форсированного диуреза. И, напротив, все вещества, повышающие тонус почечных сосудов, приводят к падению натрийуреза в результате усиления реабсорбции натрия и воды в проксимальном канальце. Из сказанного ясно, что воздействие на сосудистый тонус почек немедленно отражается на их натрийуретической способности.

Сосудорасширяющий эффект цГМФ и стимуляторов его образования (ПНФ, нитраты, ацетилхолин) связан со способностью этого мессенджера влиять на общее содержание и распределение ионов Ca⁺⁺ в клетке. Механизм этого действия сложен и многообразен (см. монографию [1]).

Он включает в себя и усиление выброса Ca⁺⁺ из клетки специальным Ca⁺⁺ насосом, и депонирование его в саркоплазматическом ретикулуме и прямую блокаду его входа в клетку через специфические каналы. По-видимому, немалую роль в расслабляющем действии цГМФ (и цАМФ) играет вызванное ими снижение чувствительности легких цепей миозина к кальцию.

Практически все средства, нарушающие вход Ca⁺⁺ в клетку (блокаторы Ca⁺⁺ каналов), должны способствовать и почечной вазодилатации и натрийурезу. Особенно эффективны в этом отношении дильтиазем (дильзем, кардизем) и нифедипин (адалат, коринфар) и его аналог феллодипин. Изоптин (верапамил) обладает еще способностью угнетать стимулированный ВП транспорт воды [10].

По нашим данным это действие оказывают и блокаторы Ca⁺⁺ каналов, относящиеся к другим группам, нифедипин (коринфар) и дильтиазем.

Как и сосудорасширяющие вещества с другим механизмом действия (α_1 -адренолитики, ингибиторы конвертирующего фермента), блокаторы Ca⁺⁺ каналов с успехом применяются в сочетании с диуретиками для лечения отеков. Механизм их действия двоякий: увеличение сердечного выброса за счет снижения общего периферического сопротивления и снятие почечной вазоконстрикции, неперенного компонента всех отеков состояний.

Таким образом, влияние гормонов и других биологически активных веществ на почечный кровоток в огромной степени определяет их действие на функцию почки. Очевидно, из этого следует, что на основании действия лекарственных веществ на клеточном уровне нельзя делать вывод о характере их влияния на почку или тем более на систему регуляции водно-солевого обмена в целом. На тканевом уровне метилксантины способны усиливать антидиурез, вследствие угнетения ФДЭцАМФ и накопления вторичного мессенджера вазопрессина цАМФ. В экспериментах же на целом организме метилксантины (эуфиллин, теофиллин) способствуют усилению диуреза. Причина этого в изменении почечного кровотока, который неизменно усиливается под влиянием препаратов типа эуфиллина.

Механизм сосудорасширяющего эффекта метилксантинов, по-видимому, состоит в том, что, будучи неселективными ингибиторами фосфодиэстераз циклических нуклеотидов, они угнетают не только ФДЭцАМФ, но и ФДЭцГМФ, обладающего сильным сосудорасширяющим и натрийуретическим эффектом [19]. Кроме того, цГМФ может снижать содержание цАМФ в клетках канальцев, активируя ФДЭцАМФ [3]. Поэтому метилксантины на уровне целого организма вызывают не антидиуретический эффект, а усиление диуреза и натрийуреза. Повышение уровня цГМФ оказывается доминирующим.

На уровне клетки все также оказывается много сложнее и интереснее. Хотя циклических нуклеотидов, выполняющих функции вторичных мессенджеров всего два (цАМФ и цГМФ), насчитывается пять функциональных вариантов, расщепляющих их фосфодиэстераз (изозимов). Они обозначаются обычно римскими цифрами от I до V и различаются степенью сродства к субстрату и рядом других свойств, наиболее интересным из которых для нас является чувствительность к различным ингибиторам [13]. Ингибиторы III типа ФДЭ амринон, милринон, эноксимон интересны тем, что являются сильными стимуляторами сократимости миокарда

не вызывая осложнений, свойственных сердечным гликозидам, в частности аритмии [21]. Чрезвычайно важной особенностью действия этих препаратов является сосудорасширяющий эффект, создающий оптимальные условия как для работы сердца, так и для выведения натрия хлорида.

Из сказанного ясно, что фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов могут быть мишенями лекарственных веществ, модулирующих действия гормонов. Кроме названных выше препаратов, можно назвать еще папаверин, курантил (дипиридамо), фуросемид, этакриновую кислоту. Курантил интересен тем, что он блокирует ФДЭ V типа, способствуя накоплению цГМФ. Именно с этим эффектом курантила связано подавление им агрегации тромбоцитов [13].

Процесс образования цАМФ и цГМФ на уровне аденилатциклазы (АЦ), как и фосфодиэстеразы (ФДЭ) также может быть объектом целенаправленного фармакологического воздействия. АЦ, как и ФДЭ, отличаются множественностью форм, их не менее восьми [11]. Физиологические и клинические последствия активации и угнетения АЦ столь многочисленны, что едва ли поддаются классификации и учету, особенно в целом организме. Кроме вазопрессина (рецепторы V_2), активаторами АЦ могут быть изопротеренол (β -адренорецепторы), допамин (рецепторы D_1). Как и ингибиторы фосфодиэстеразы цАМФ, они никогда не вызывают антидиуреза. Напротив, благодаря усилению сердечного выброса и расширению почечных сосудов они стимулируют диурез. Их использование (особенно допамина) может предотвратить развитие ОПН при шоке. К веществам, прямо или косвенно угнетающим АЦ, относятся адренергические препараты, активирующие α_1 -адренорецепторы (адреналин, норадреналин), которые могут вызывать почечную вазоконстрикцию и снижение диуреза, как за счет прямого действия на сосуды, так и за счет стимуляции секреции ренина.

Из веществ, стимулирующих ПЦ, однозначным фармакологическим эффектом обладают, как уже говорилось, нитраты, прежде всего нитропруссид. Он является препаратом выбора при лечении гипертонических кризов.

Надо сказать, что строгая избирательность эффекта - свойство чрезвычайно ценное для лекарств, но в принципе малодостижимое. Пока полную селективность обеспечивают только антитела. Однако в избыточной широте действия лечебных препаратов нет ничего страшного, если знать о ней и учитывать ее последствия.

В этой связи следует отметить, что опасность "незапланированных" эффектов особенно велика у

больных с патологией печени, где осуществляется инактивация огромного числа лекарств, и у лиц преклонного возраста, у которых печеночный метаболизм чужеродных веществ снижен. Назовем лишь некоторые лекарства, чей метаболизм оказывается существенно ослаблен у престарелых - аналгин, трициклические антидепрессанты, теofilлин, ибупрофен, дифенин, хинидин, барбитураты. В то же время барбитураты усиливают инактивацию в печени хинидина и преднизолона. Это не всегда хорошо, так как может снижаться не только токсический, но и терапевтический эффект лекарств. Общий же итог сказанного - необходимость крайне осторожного дозирования лекарств престарелым больным.

Что касается следующего после циклических нуклеотидов уровня передачи сигнала - протеинкиназ, то возможности их фармакологической модуляции изучены мало. Особенно плохо оказалась изучена протеинкиназа А, или цАМФ-зависимая протеинкиназа А - необходимый компонент передачи сигнала от "антидиуретических" рецепторов вазопрессина (V_2). Большой практический интерес представляют все вещества, активирующие протеинкиназу С и ТК, ферменты, связанные с процессами роста клетки, поскольку они обладают потенциальными канцерогенными свойствами. К ним относятся, в частности, фтороловые эфиры. Способность активировать протеинкиназу С и тирозинкиназу обладают также биологически активные вещества, не являющиеся канцерогенами: вазопрессин, ангиотензин II, эндотелин, катехоламины [6]. Напротив, соединения, блокирующие протеинкиназу С и тирозинкиназу, являются антиопухолевыми средствами, например тамоксифен, доксорубин, так называемые тирфостины [14]. Факторы роста, стимулирующие протеинкиназу С и тирозинкиназу, усиливают пролиферацию мезангия, что способствует прогрессированию гломерулонефрита. Большую роль в этом процессе играют ионы кальция.

Одна из полифункциональных протеинкиназ активируется Ca^{++} -связывающим белком - кальмодулином, чья роль в клетке очень велика. Он является, в частности, активатором всех Ca^{++} -зависимых ферментов, включая и Ca^{++} -зависимые формы АЦ, ФДЭ, а также ПК-С [15]. Кальмодулин является объектом действия очень многих веществ, в частности, его угнетают фенотиазиновые нейролептики, прежде всего трифтазин. Фенотиазиновые препараты усиливают секрецию антидиуретического гормона, но подавляет его эффект на уровне чувствительных к нему клеток.

Заключение: клиническая фармакология - эмпиризм или наука?

Подведем некоторые предварительные итоги. Мы только в малой степени смогли показать сложность и многовариантность регуляторных механизмов, особенно внутриклеточных. Быстрота и надежность передачи нейрогуморальных сигналов поразительны, особенно, если учесть, что на клетку падает множество сигналов, которые она анализирует, сравнивает, сортирует. Не подлежит сомнению, что множественность типов рецепторов и молекулярных форм внутриклеточных ферментов, участвующих в передаче сигнала, обеспечивают пластичность клетки и в то же время способствуют своеобразной фильтрации, сортировке сигнала. Неким дополнительным, но уже искусственным, навязанным организму извне сигналом является и наше фармакологическое вмешательство. Казалось бы, после всего сказанного не стоило бы удивляться значительной вариабельности клинического эффекта подавляющего большинства используемых лекарств, но чаще бывает поразительно другое - относительное постоянство и предсказуемость эффекта. Одно из объяснений этого феномена, или если угодно парадокса предсказуемости эффекта, заключается в огромной, неосознаваемой нами степени отбора лекарств. Это, говоря принятым в популяционной генетике языком, поистине сравнимо с тем *давлением отбора*, которое имеет место в эволюции живой природы. Результат этого отбора известен - сохранение наиболее приспособленных популяций. Видимо, нечто подобное происходит и в фармакологии: сохраняются лишь наиболее "приспособленные", т.е. действенные формы лекарств. Кроме того, принцип отбора становится все более физиологичным. Как уже говорилось, в целом ряде случаев создатели лекарств уже могут имитировать природные образцы, создавая их аналоги (синтетические эндорфины и энкефалины, органические нитраты и т.п.; табл.4).

Однако не будем впадать в снобизм и гордыню - огромная масса полезнейших лекарств по-является случайно. И опять возникает аналогия с эволюцией - естественный отбор (закономерность)

Т а б л и ц а 4
Экзогенные аналоги эндогенных регуляторов

Эндогенное вещество	Экзогенный аналог
Эндотелиальный сосудорасширяющий фактор	Нитраты
Эндорфины	Морфин и родственные соединения
Эндогенный дигоксиноподобный натрийуретический фактор	Сердечные гликозиды (дигоксин, убаин)

и мутации (случайность). Однако поскольку закрепляются в основном адаптивные мутации, закономерность торжествует.

Возвращаясь к диуретикам, напомним, что мощный фуросемид, чье действие не связано с угнетением карбоангидразы, шаг за шагом эволюционировал из слабого диакарба, ингибирующего этот фермент. Диакарб был и, пожалуй, до сих пор остается единственным диуретиком с четко установленным механизмом действия (на уровне фермента). Это первый диуретик сульфаниламидной природы. Следующими представителями группы сульфаниамидов были тиазиды (гипотиазид) с очень слабой антикарбоангидразной активностью, но более сильным чем у диакарба, диуретическим эффектом. Эволюция сульфаниламидных диуретиков завершилась появлением фуросемида, начисто лишенного способности угнетать карбоангидразу.

Существует много версий механизма его действия, но они не считаются окончательными. Точно установлено, что он угнетает котранспорт, т.е. совместный односторонний транспорт натрия, калия и хлора. Как мы уже говорили, фуросемид стимулирует синтез простагландинов. Он влияет на конечный эффект ВП, но не на уровне чувствительной к антидиуретическому гормону клетки, а на уровне всей почки. В данном случае внутриклеточный эффект фуросемида совпадает с его общим действием, — стимулируя секрецию простагландинов, ингибирующих АЦ, фуросемид ослабляет антидиуретическое действие ВП. Действуя в восходящем толстом колоне петли Генле, фуросемид нарушает проникновение натрия хлорида в межклеточную ткань (интерстиций) внутренней части мозгового вещества почки. В силу особых свойств интерстиция там может создаваться и поддерживаться более высокое, чем в крови и просвете канальца осмотическое давление. Поэтому после повышения под влиянием ВП водной проницаемости апикальной мембраны собирательных трубок вода устремляется по осмотическому градиенту в интерстиций, а затем в сосуды. При отсутствии градиента даже при стимулированной водной проницаемости потока воды нет. Исчезновению градиента способствует и усиление медулярного кровотока под влиянием простагландинов, чей синтез стимулирует фуросемид.

Таким образом, этот диуретик косвенно подавляет и водный транспорт, стимулированный ВП. Транспорт же натрия хлорида, активируемый этим гормоном в петле Генле, подавляется фуросемидом прямо. Этот диуретик подавляет также канальцевый и сосудистый эффекты АП. Фуросемид - удивительное лекарство, больше напоминающее по

комплексному характеру своих эффектов гормон. Поэтому будет неудивительно, если он подобно морфину, нитратам и дигоксину, окажется аналогом какого-либо эндогенного вещества, например недавно экстрагированного из мочи "котранспорт ингибирующего фактора" [17].

На основании всего сказанного, мы можем сформулировать причины столь закономерного лекарственного вмешательства в эндокринные функции:

Историческая:	общее происхождение (принцип общего котла).
Химическая:	сходство с эндогенными аналогами (принцип подобия).
Физиологическая:	наличие общего конечного пути (принцип воронки).

Прежде всего это общее происхождение гормонов и лекарств, которые зачастую являются своеобразными растительными гормонами. Отсюда проистекает и частая аналогия лекарств с биологически активными веществами человеческого организма. И, наконец, гормоны и негормональные лекарственные средства неминуемо имеют общее звено действия. Это является отражением известного принципа воронки Шеррингтона, согласно которому число афферентных путей намного превышает количество эфферентных. Иными словами, число внешних воздействий на клетку неизмеримо больше числа ее реакций на них.

Итак, мы исчерпали нашу программу, рассмотрев все уровни возможного воздействия лекарственных веществ на гормональные эффекты. Надеюсь, читатель сделал вывод, что факты, полученные в этой новой, но быстро развивающейся области фармакологии, рождаются не только, и не столько в лаборатории, сколько в клинике, больнице, поликлинике. И главный инструмент получения этих фактов наша с Вами наблюдательность.

А теперь несколько правил движения по лесу клинической фармакологии, лесу, который понемногу становится парком.

1. Лекарство делает не только то, что мы от него ждем, но и многое другое. Хлорпропамид не только антидиабетическое средство, но и препарат, усиливающий действие АДГ. Иногда это плохо, иногда - хорошо. И это зависит от нашей наблюдательности.

2. Комбинация полезных лекарств может оказаться бесполезной или даже вредной (эуфиллин и курантил, фуросемид и индометацин).

3. Теория описывает то, что может быть, а в своей практике мы встречаем то, что бывает. Но бывает только то, что может быть. Будучи практиком, не забывай о теории.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. - М.: Медицина, 1994. - 288 с.
2. Багров Я.Ю., Дмитриева Н.И., Манусова Н.Б. О роли протеинкиназы С и мускариновых холинорецепторов в стимулированном вазопрессинном водном транспорте // Экспер. клин. фармакол. - 1995. - Т. 58, N 4. - С.33-35.
3. Anand-Srivastava M.B., Trachte G.Y. Atrial natriuretic factor receptor and signal transduction mechanisms // Pharmacol.Rev.1993. - V.45, N 4. - P.455-497.
4. Blaustein M.P. Physiological effects of endogenous ouabain: control of intracellular Ca^{2+} stores and cell responsiveness // Am. Y. Physiol.- 1993.- Vol.264, N 6.- P.C1367-C1387.
5. Burnstock G. (Бернсток Ж.) Основания для разграничения двух типов пуриnergических рецепторов // Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов.- М.: Медицина, 1983.- С. 120-132.
6. Force T., Bonventre Y.V. Endothelin activates SRC tyrosine kinase in glomerular mesangial cells // Y. Am. Soc. Nephrol.1992.- Vol. 3, N 3.- P. 491.
7. Forrest Ym.Yr., Cox M., Hong C. et al. Singer Y Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of in appropriate antidiuretic hormone // N.Engl.Y.Med.- 1978.- V.298, N 2.- P.173-177.
8. Gilman A.G. G-proteins: transducers of receptor-generated signal // Ann. Rev. Biochem.- 1987.- Vol. 56.- P. 615-649.
9. Gusovsky F., Gutkind Y.S.Selective effects of activation of protein kinase C isozymes on cyclic AMP accumulation // Mol. Pharmacol.- 1991.- V.39, N.- P.124-129.
10. Humes H.D., Simmons C.F., Brenner B.M. Effect of verapamil on the hydroosmotic response to antidiuretic hormone in toad urinary bladder // Am. Y. Physiol.- 1980.- Vol.239, N 3.- P.F250-F257.
11. Jyengar R. Molecular and functional diversity of mamalian G8-stimulated adenylyl ceclases // FASEB Y.- Vol.7, N9.- P.768-775.
12. Kinter L.B., Ilson B.E., Brooks D.P. et al. Clinical pharmacology of agonists and antagonists of vasopressin, receptors //Recent progress in posteraior pituitary hormones/ 1988, N.Y. "ELsevier".- P.167-175
13. Nicholson C.D., Challiss R.A.Y., Shahid M. Differential modulation of tissue function and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes // TIBS.- 1991.- Vol. 12, N 1.- P.19-27.
14. Powis G. Signalling targets for anticancer drug development // TIBS.- 1991.- Vol. 12, N 5.- P. 188-194.
15. Schulman H., Lou L.L. Multifunctional Ca^{2+} /calmodulin independent protein kinase: domain structure and regulation // TIBS.- 1989.- Vol.14, N 2.- P.62-66.
16. Smith R.D., Chin A.T., Wong P.C. et al. Pharmacology of nonpeptide angiotensin II receptor antagonists // Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.- 1992.- V. 92.- P. 135-165.

17. Soler A., Alba Y.O., Gimenez Y. et al. Inhibition of Na-K-CL cotransport fluxes and salidiuretic action by an urinary extracy of salt-loaded rats // Pflug.Arch.- 1994.Vol.426, N 3-4.- P.357-359.
18. Valloton M.B. The renin-angiotensin system // TIBS.- 1987.- Vol.8, N 2.- P. 69-74.
19. Waldman S.A., Murad F. Cyclic GMP synthesis and function // Pharmacol. Rev.- 1987.- Vol.39, N 3.- P.163-196.
20. Watson S., Arkinstall S. The G-protein linked receptor. - London ect.:Acad. Press, 1994.- 427 c.
21. Weishaar R.E., Cain M.H., Bristol Y.A. A new generation of phosphodiesterase inhibitors: multiple molecular forms of phosphodiesterase and the potential for drug selectivity // Y. Med. Chem.- 1985.- Vol.28, N 5.- P.537-545.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НЕГОРМОНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ
С ГОРМОНАМИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК-
ПОЛЕЗНЫЕ И ВРЕДНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**
(от побочного эффекта к направленному действию)

Я.Ю.Багров

Статья посвящена взаимодействию лекарственных средств с гормональными системами, регулирующими работу почек и водно-солевой обмен. Это взаимодействие может осуществляться как на уровне образования или секреции гормона, так и на различных этапах внутриклеточной передачи сигнала от их рецепторов. Наиболее управляемым является воздействие на обмен гормонов (ингибиторы конвертирующего фермента) и связывание их с рецепторами (антагонисты вазопрессина). Многообразно и трудно предсказуемо взаимодействие лекарственных веществ с системой внутриклеточной передачи сигнала. Однако знание возможных вариантов этого взаимодействия позволяет избежать многих нежелательных его последствий.

**THE INTERACTION OF NONHORMONAL DRUGS WITH
HORMONES IN THE TREATMENT OF KIDNEY DISORDERS**
(useful and harmful results)

Ya. Yu. Bagrov

This paper is devoted to the problem of interactions of the drugs with the hormonal systems controlling the kidney and water and electrolyte metabolism. Such an interaction may be realized at the level of hormones formation as well as at the different steps of signal transduction from their receptors. The most controllable is the action of the drugs on the hormones metabolism (converting hormone inhibitors) and their binding with receptors (vasopressin antagonists). The most multiple and poorly predictable is the drug interaction with the systems of intracellular signal transduction. But taking into account the possible variants of such interactions permits to avoid many adverse reactions.

© Е.С.Рысс, М.Б.Лутошкин, 1997 г.
УДК 616. 61-008. 64-085 : 616. 33 / 34

Е.С.Рысс, М.Б.Лутошкин

АКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ПАТОЛОГИЯ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (клинико-эндоскопические сопоставления)

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия, Городская больница №1, Вологда, Россия

Ключевые слова: уремия, ангиодисплазия, кровотечение, эрозии слизистой оболочки, язва двенадцатиперстной кишки, гемодиализ, геморрагический бульбит.

В 60 - 70 годах текущего столетия в связи с более широким внедрением в клиническую практику активных методов лечения больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), таких как хронический гемодиализ, трансплантация почек, а несколько позже - энтеросорбция, стали детально изучаться различные осложнения такого рода терапии, среди которых нарушения целостности слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки (эрозивные поражения, язвы), с подчас смертельными кровотечениями, занимают ведущее место.

Широкое клиническое использование эндоскопии при обследовании больных с ХПН дало возможность чаще выявлять эрозивный гастродуоденит, который, по данным D.M.Margolis et al. [16], встречается у 34% больных уремией. При этом слизистая оболочка луковицы двенадцатиперстной кишки представлена отечными, эритематозными, легко ранимыми, нередко узлообразными (нодулярными) складками. Такие гастродуодениты (иногда изолированные бульбиты) могут явиться причиной кровотечений. В развитии этой патологии участвует ряд факторов: уремическая интоксикация, дуодено-гастральный рефлюкс, желудочная гиперсекреция, гипергастринемия.

L.E.McLeod et al. [17] впервые описали возникновение кровоточащих язв двенадцатиперстной кишки у 2 из 7 больных с ХПН, лечившихся гемодиализом от 5 до 37 мес, одна из больных погибла. Почти одновременно H.Goldstein et al. [11] наблюдали развитие пептических язв той же локализации у 4 из 7 больных, длительно получавших гемодиализную терапию, причем в этой серии не проводилась коррекция уровня кальция в крови и диализном баке. Те же авторы в другой серии наблюдений, в которой была достигнута стабильная концентрация кальция во всех средах, не выявили указанных осложнений ни в одном случае.

В.М.Ермоленко [2], перечисляя различные осложнения хронического гемодиализа, указывает, что язвенная болезнь имела место у 11 - 18% больных. Причиной ее появления он считает воздействие стресса. На наш взгляд, вряд ли правомерно в подобных случаях, в которых происходит несомненно образование симптоматических язв, именовать их "язвенной болезнью". A.M.M.Shepherd et al. [18] проследили длительно (от 3 до 60 мес) 15 больных с уремией, получавших гемодиализ, при этом у половины из них развились пептические язвы и лишь у 4 они сопровождались типичными клиническими симптомами.

Следует подчеркнуть, что в работах 70-х годов представлено малое число больных, причем у разных авторов существенно отличались сроки наблюдений и отсутствовала стабильность условий проведения гемодиализа, что не могло не сказаться на появлении осложняющих течение ХПН пептических язв.

Все же, анализ приведенных литературных сведений позволяет склониться к тому, что на фоне повторных сеансов гемодиализа язвообразование у больных ХПН встречается достаточно часто. Это допустимо связать с развитием у таких больных сложного генеза желудочной гиперсекреции, механизмы развития которой уже детально были обсуждены ранее. При этом создаются предпосылки для ацидопептического повреждения дуоденальной слизистой оболочки и формирования ее изъязвлений. Тому могут способствовать и обнаруживаемые

у больных уреимией изменения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки, достигающие в ряде случаев степени атрофического дуоденита [3]. Все же роль последнего здесь, большей частью, кажется второстепенной, уступающей по значению фактору резкого усиления кислотно-пептического воздействия на дуоденальную слизистую оболочку. Отсюда кажется вполне правомерным относить подобные изъязвления к пептическим. Конечно, не следует забывать о постоянно действующем в этих случаях фоне хронического стресса, поддерживающего угрозу возникновения эрозий и язв.

В то же время следует отметить относительную редкость язвообразований на фоне ХПН без применения активных методов ее лечения. У таких больных ведущее значение приобретают сосудистые нарушения (типа микроангиопатий), а также общетрофические расстройства. И те и другие обуславливаются накоплением токсических продуктов, выраженными отклонениями в гомеостазе, глубокой обменной тканевой дезорганизацией, отчего страдают все ткани и органы, среди которых желудок и двенадцатиперстная кишка не составляют исключения. Такие гастроуденальные изъязвления имеют преимущественно сосудистотрофический генез.

По общему мнению, появление пептической язвы (нередко бессимптомной) у больных уреимией на фоне проведения гемодиализа является потенциально чрезвычайно грозным осложнением, так как в условиях даже регионарной гепаринизации резко возрастает угроза профузного кровотечения, а, кроме того, возможны и перфорации язв со стертыми клиническими проявлениями.

Работы 80-х годов в этой области отличаются большей строгостью в отборе больных, стабильностью уже широко апробированной методики проведения гемодиализа в различных центрах. Появляются публикации, суммирующие результаты анализа больших групп пациентов, лечившихся активными методами коррекции ХПН.

Становятся очевидными первые попытки при анализе причин, способствующих появлению желудочно-кишечных осложнений на фоне активных методов терапии ХПН, выделить "группы риска", требующие профилактического лечения и более энергичных динамических эндоскопических исследований. В них могут включаться пациенты, имеющие в прошлом верифицированные язвы или достоверный "язвенный анамнез", желудочную гиперсекрецию, дуоденит, дуодено-гастральный рефлюкс, а также 0 группу крови [4]. Из этого следует, что все пациенты, которым планируется проведение любых активных методов лечения, должны подвер-

гаться обязательному желудочному зондированию с применением пентагастрина, а также эндоскопии с прицельным более детальным изучением гастроуденальной области.

Среди 3042 больных с трансплантацией почек, суммированных K.Ala-Kaila [4] и K.Ala-Kaila, A.Pasternack [5] за 20 лет (1964 - 1983), частота желудочных кровотечений и перфоративных язв составила 7,8%, а смертность достигала 46,7% (!). При этом учитывались случаи с очерченной клиникой, эндоскопические и рентгенологические находки, а также язвы, обнаруженные на операционном столе. Единственным методом профилактики такого рода осложнений был прием антацидов. При использовании в качестве предупредительных мер H_2 -гистаминрецепторных блокаторов или оперативного лечения частота таких осложнений снижалась в среднем до 5,7%.

В серии динамических наблюдений за 832 больными, лечившимися гемодиализом в сроки с 1967 по 1985 г., частота пептических язв составила в среднем 11,1%, из них у 8,9% наблюдались дуоденальные язвы [5]. В случаях же ХПН, не лечившихся гемодиализом, такого рода осложнения являлись редкостью (0-19%). Эта точка зрения разделяется многими исследователями в этой области.

Среди 90 больных ХПН, не лечившихся активными методами, наблюдавшихся K.Ala-Kaila, A.Pasternack [5], лишь в 2 случаях развивались язвенные поражения в луковице двенадцатиперстной кишки. В то же время, если при трансплантации почки геморрагический гастрит встречался лишь в 2,4% случаев, то на фоне гемодиализной терапии он обнаруживался более чем в 10 раз чаще [20].

Все эти данные свидетельствуют о том, что несмотря на значительные усовершенствования методики проведения гемодиализа и трансплантации почек стабильность электролитного состава, очистку воды, более строгие критерии отбора больных, подбор доноров, более мощные иммунодепрессанты и т.д. число осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта остается высоким, а смертность пока не имеет даже тенденции к снижению.

Одним из грозных клинических проявлений морфологических изменений слизистых оболочек гастроуденальной зоны являются желудочные кровотечения. По данным K.Ala-Kaila [4], массивные кровотечения обусловлены в таких случаях пептической язвой или геморрагическим гастритом, а смертность колеблется от 20 до 60%. Несколько ранее S.N.Sullivan et al. [19] указывают на более низкие значения последней (3-7%), правда, авторы не разделяют лиц "получавших" и "не получавших" гемодиализную терапию.

Особого внимания заслуживают данные G.R.Zuckerman et al. [22], которые провели анализ 482 urgentных эндоскопий у лиц с кровотечениями различной этиологии из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, проводившихся в течение 3,5 года. Из них у 12% кровотечения возникали на фоне ХПН. Непосредственной причиной геморрагии у последней группы чаще всего являлась ангиодисплазия в желудке и эрозивный эзофагит. В то же время, при отсутствии ХПН желудочные кровотечения чаще осложняли пептические язвы. Именно ангиодисплазия достоверно чаще служит основанием для рецидивов кровотечения у пациентов с ХПН. Она могла носить и более распространенный характер, включать слизистую оболочку толстой кишки и сопровождаться кишечными геморрагиями. Ангиодисплазия, по мнению G.R.Zuckerman et al., по существу ближе к телеангиэктазиям, это поражение стенки мелких сосудов, чаще всего приобретенного характера, распознается только при эндоскопии. Для лечения лиц с ангиодисплазиями в желудке обычно используется электроакустика. По мнению многих исследователей, дополнительную роль в возникновении желудочных геморрагий, особенно на фоне трансплантации почки, играют реологические расстройства и нарушения свертывающей системы крови. P.Couch, J.L.Stumph [9] установили, что при желудочных кровотечениях на фоне уремии происходит неэффективное связывание фактора Виллебранда с мембраной тромбоцитов.

Непосредственная причина развития ангиодисплазий в желудке остается неясной. Предполагается существование неидентифицированного фактора на фоне уремии, оказывающего влияние на сосудистую стенку [12]. Артериальная гипертензия может способствовать расширению венул в подслизистом слое. Систематический прием алиминийсодержащих антацидов больными с ХПН может сопровождаться близкими по характеру структурными изменениями стенки мелких сосудов кожи, наблюдавшихся у рабочих, связанных с производством алюминия [21]. И, наконец, сосудистый кальциноз, свойственный вторичному гиперпаратиреозу на фоне ХПН, может вносить свой вклад в развитие ангиодисплазии [14]. Многие считают, что телеангиэктазии начинают кровоточить на фоне стойких нарушений свертывающей системы, характерных для терминальных стадий ХПН [7, 8]. Такого рода кровотечения успешно лечатся, помимо электроакустики, эндоскопической электрокоагуляцией, воздействием лазерного луча на фоне кор-

рекции нарушений в свертывающей системе крови, используя цитопреципитат или вазопрессин, эстрогены или их комбинацию с прогестероном [15].

Если больной при продолжающемся кровотечении должен быть подвергнут очередному сеансу гемодиализа, то необходим строгий контроль за регионарной гепаринизацией или замена гепарина на натрия цитрат или переход к перитонеальному диализу.

Высокая частота образования пептических язв на фоне желудочной гиперсекреции с реальной опасностью развития жизненно опасных кровотечений и перфораций или обоих осложнений одновременно (по M.Adler и Ch.Toussaint [6] у 35-75% больных) заставляет серьезно обсуждать вопрос о профилактических резекциях желудка или различных вариантах ваготомии до проведения пересадки органа. В настоящее время такая радикальная позиция не кажется оправданной, так как даже систематический прием антацидов может служить действенной профилактической мерой в таких ситуациях.

Данные об использовании наиболее популярных противоязвенных средств - H_2 -гистаминорецепторных блокаторов у таких больных до сего времени носят противоречивый характер. Во-первых, они в какой-то мере усиливают активность реакций замедленной гиперчувствительности, что может способствовать закономерному увеличению риска отторжения трансплантата. Во-вторых, один из них "золотой эталон" - циметидин способствует более быстрому возникновению гиперкреатинемии у реципиентов с пересаженной почкой, получающих циклоспорин [13]. Правда, другой, более новый и мощный представитель "семейства" блокаторов - зантаг - ранитидин (ранисан) - не обладает этим отрицательным свойством и может быть использован при патологии почек, осложненной язвообразованием. В то же время многие полагают, что современные антациды могут служить вполне достаточным эффективным профилактическим средством у таких больных. При выявлении же активной язвы трансплантация должна быть временно отложена, проведена активная современная курсовая противоязвенная терапия (ранитидин, ранисан), однократно по 300 мг (2 таблетки) после обеда или перед сном; фамотидин (квamatел) по 40 мг - однократно, на ночь; или сукральфат (вентер) по 1,0 (2 таблетки) - 3 раза в день за 30 мин до еды; или де-нол (коллоидный субцитрат висмута) по 120 мг (1 таблетка) 2-3 раза днем за 30-40 мин до еды и 1 таблетку перед сном, в течение 6-8 нед (при обязательном эндоскопическом контроле). Возможно, с лечебной целью могут быть использо-

ваны и блокаторы водородной "помпы" в обкладочных клетках - омепразол и лансопризол соответственно в дозах 20-40 и 30 мг в сутки.

Иногда рекомендуется назначение H₂-гистаминрецепторных блокаторов в течение нескольких недель (до 2-3 мес) сразу после проведения трансплантации почки. Такая профилактика желудочных осложнений должна обязательно проводиться пациентам, относящимся к "группе риска", уже рассматривавшейся в настоящей статье.

Если пептическая язва возникает у реципиента несмотря на проводимую профилактику и осложняется кровотечением, стратегически необходимо стремиться в дальнейшем ограничиться консервативной терапией, включающей трансфузии крови, вазопрессин, иммуносупрессивные средства. Этот комплекс может быть иногда дополнен электрокоагуляцией при проведении эндоскопии. При продолжающемся кровотечении по жизненным показаниям проводится с целью его прекращения ограниченное оперативное вмешательство, включающее иссечение источника геморагии и лигирование кровоточащего сосуда. Некоторые клиницисты рекомендуют проведение артериальной эмболизации с целью купирования кровотечения [5]. При геморрагическом гастрите, по-видимому, является оправданным включение в комплекс лечебных средств сукральфата (вентера) в обычных дозах как активного протективного агента.

Некоторых дополнительных пояснений требует тактика лечения пептических язв, возникающих у больных с ХПН на фоне проведения хронического гемодиализа. И здесь необходима серьезная врачебная настороженность в плане угрозы геморагии.

Диетические ограничения, рекомендуемые больным с хронической патологией почек, затрудняют реализацию необходимых для лечения язвы пищевых рекомендаций. В состав большинства современных антацидов включаются соли натрия, которые могут усугублять отеки и артериальную гипертензию. Добавление к препаратам алюминия и кальция средств, содержащих магний, крайне опасно из-за уже имеющейся при ХПН гипермагниемии. Следует помнить о возможности развития деменции, связанной с длительным воздействием больших доз алюминия. А.Валек и соавт. [1] ярко описывают больного, леченного амбулаторно гемодиализом, хорошо реабилитированного, у которого появились речевые расстройства, заикание и запынание, небольшие личностные нарушения, амнезия, затем отмечались судороги, галлюцинации, ухудшение интеллекта вплоть до деменции. При электроэнцефалографии выявлена типичная картина интоксикации алиминием, что было подтверждено

большим содержанием алюминия в крови и обнаружением алюминиевой остеомалиции в костном биоптате. Отмечалась также микроцитарная анемия. После интенсивного поиска причины такой интоксикации, было установлено, что больной бесконтрольно принимал антациды, прописанные гастроэнтерологом по поводу язвы двенадцатиперстной кишки. Несмотря на многомесячное интенсивное лечение десфералом и продолжение гемодиализа, больной погиб. Очевидно, что сам факт возможной кумуляции алюминия при длительном назначении альмагеля или фосфалюгеля заслуживает серьезного внимания и практически важен.

До настоящего времени сохраняют свое значение несколько модифицированные рекомендации H. Goldestein et al. [11] о том, что такие пациенты должны соблюдать умеренно щадящую диету с четко регламентированным содержанием белка и соли (творог должен исключаться из рациона), а также включением молока, обедненного натрием. Пища принимается 3-4 раза в день. В качестве антацида и одновременно средства, противодействующего ацидозу, свойственного уремии, каждые 1-2 часа (под регулярным контролем параметров КОС) назначается по 0,5-1 г кальция карбоната. По данным А.Валека и соавт. [1], кальция карбонат пригоден для лечения гиперфосфатемии у больных с ХПН. Дополнительно необходимо периодически контролировать уровень кальция в крови для того, чтобы избежать появления опасной гиперкальциемии. Можно применять также альмагель или фосфалюгель в больших, чем обычно принято, дозах, что, помимо всего, препятствует гиперфосфатемии. Справедливости ради следует отметить, что такие большие дозы мела часто плохо субъективно переносятся больными и вызывают мучительные и стойкие запоры.

В современных условиях при пептических язвах необходимо прибегать к так называемым "базисным" противоязвенным средствам, среди которых весьма эффективным является ранисан (гистак) в суточной дозе 300 мг в течение 6-8 нед, либо 2 раза в сутки по 150 мг во время завтрака и после ужина, либо однократно в 18 ч.

Достаточно эффективными лечебными агентами могут также служить М₁-холиноблокатор - "клеточный атропин" - гастропепин по 50 мг 2 раза в день, вентер по 1,0 (2 г) 3 раза в день за 30 мин до еды или де-нол - по 120 мг (1 таблетка) 3 раза в день за 30-40 мин до приема пищи и перед сном. Курс лечения всех препаратов в среднем составляет 6-8 нед.

Таким образом, разнообразная патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта достаточно часто осложняет, а у части больных даже

заставляет полностью отказаться от проведения активного лечения ХПН хроническим гемодиализом, трансплантацией почек и, в меньшей мере, энтеросорбцией. Возникновение у таких больных геморрагического (эрозивного) гастрита или пептической язвы всегда чревато внезапным наступлением еще более серьезных осложнений (кровотечение, перфорация), угрожающих жизни больных.

Формирование пептических язв у таких больных, относящихся в группу симптоматических, является результатом воздействия целого ряда патологических факторов. К ним относится постоянно действующее стрессорное воздействие самой процедуры гемодиализа, активизация кислотно-пептического фактора, гипергастринемия, морфологические изменения слизистых оболочек, особенно атрофической дуоденит и др. У больных с трансплантацией почек к этим факторам добавляется несомненное ulcerогенное действие стероидов, используемых, как правило, в ударных дозах.

Крайне важна недавняя публикация D.Frabarelli et al. [10], устанавливающая отсутствие патогенетического значения пилорического геликобактера в развитии язв у подобных больных. Общеизвестно, что этому микробу придается ведущая роль в формировании пептических язв в двенадцатиперстной кишке. Возможно, избыток мочевины в просвете желудка у больных с ХПН препятствует инвазии этого микроба. Это делает ненужным включение в терапевтические противоязвенные схемы у таких больных средств, направленных на подавление геликобактерной инвазии.

Все эти патологические влияния в наибольшей мере реализуют свою ulcerогенную активность в период адаптации больного к гемодиализу или трансплантации почки, т.е. в первые 3 мес лечения. Именно в эти ранние сроки такие больные с уремией требуют максимального внимания к их жалобам, а при проявлении типичных, периодически наступающих болей в эпигастрии следует проводить эндоскопию и настойчиво рекомендовать больным регулярный прием антацидов. При выявлении активной язвы требуется назначение современных "базисных" противоязвенных агентов, среди которых ведущие позиции занимают H_2 -гистаминрецепторные блокаторы (ранитидин, ранисан).

Среди причин желудочных кровотечений у больных с ХПН на первом плане оказывается ангиодисплазия слизистой оболочки желудка, геморрагический гастрит и бульбит, реже - пептическая язва луковицы двенадцатиперстной кишки. Большое внимание уделяется нарушениям свертывающей системы крови, изменениям ее реологических свойств, на фоне уремии. В лечении такого рода осложнений следует придерживаться консервативной тактики, дополненной в случае необходимости эндоскопической электроакустикой или электрокоагуляцией. Профилактические противоязвенные мероприятия у больных с предстоящей трансплантацией почки, по общему мнению, могут ограничиться систематическим приемом современных антацидов (гели, маалокс, гелусил-лак и др.) под контролем фосфорно-кальциевых нарушений, свойственных ХПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Валек А., Сулкова С., Лауринова З. Причины кумуляции алюминия и интоксикации им у больных с хронической почечной недостаточностью, леченных гемодиализом по регулярной программе и возможности терапии// Тер.архив.- 1991.- N 6.- С. 83-92.
2. Ермоленко В.М.//Основы нефрологии/Ред. Е.М. Тареев.- Т.II.- М.: Медицина, 1972.- С.891.
3. Лужис А.Р., Агова Е.М. Изменения двенадцатиперстной кишки при хронических заболеваниях почек// Врач. дело.- 1974.- N 3.- С. 58-61.
4. Ala-Kaila K. Upper Gastrointestinal Findings in Chronic Renal Failure// Scand.J.Gastroenterol.- 1987.- Vol.- 22.- P.372-376.
5. Ala-Kaila K., Pasternack A. Gastrointestinal Complications in chronic Renal Failure// Dig.Dis.- 1989.- Vol. 7.- P.230-242.
6. Adler M., Toussaint Ch. Gastrointestinal Complications of Renal Failure// Replacement of renal function by dialysis/ Ed.J.F.Maher.- Ch.39.- 1989.- P.840-850.
7. Andrassy K. Uremia as a cause of bleeding// Am.J.Nephrol.- 1983.- Vol. 5.- P.313-316.
8. Carvaltro A.C.A. Bleeding in uremia - a clinical challenge// N.Engl.J.Med.- 1983.- Vol. 308.- P.38-40.

9. Couch P., Stumpf J.L. Management of uremic bleeding// Clin. Pharmacy.- 1990.- Vol. 9.- P.673-681.
10. Trabarelli D. et al. Role of Helicobacter pylori in the incidence of peptic disease in Chronic Uraemic Patients// Nephrol.Dial. Transplant.- 1996.- Vol. 11.- P. A145.
11. Goldstein H., Murphy D., Sokol A. et al. Gastric acid secretion in patients undergoing chronic dialysis// Arch.Int. Med.- 1967.- Vol. 120.- P.645-653.
12. Gumingham J.T. Gastric teleangiectasias in chronic hemodialysis patients a report of six cases// Gastroenterology.- 1981.- Vol. 81.- P.1131-1133.
13. Jarowenko M.V., van Buren C.T., Kramer W.G. et al. Ranitidine, cimetidine and the cyclosporine - treated recipient// Transplantation.- 1986.- Vol. 42.- P.311-315.
14. Linder M.M., Kusters W., Rethel R. Prophylactic gastric operations in uremic patients prior to renal transplantation// Med.J.Surg.- 1979.- Vol. 3.- P.501-504.
15. Mannucci P.M., Remucci G., Pusineri F. et al. De amino-8-d-arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia// N.Engl.J.Med.- 1983.- Vol. 308.- P.8-10.
16. Margolis D.M., Saylor J.L., Geisse G. et al. Upper gastrointestinal disease in chronic renal failure. A prospective evaluation// Arch.Int.Med.- 1978.- Vol.138.- P. 1214-1217.
17. McLeod L.E., Mandin H., Davidman M. et al. Intermittent Hemodialysis in Terminal Chronic Renal Failure// Canad.Med.Ass. J.- 1966.- Vol. 94.- P.318-327.
18. Shepherd A.M.M., Stewart W.K., Wormsley K.G. Peptic ulceration in chronic renal failure// Lancet.- 1973.- Vol. 1. - P.1957-1959.
19. Sullivan S.N., Tustanoff E., Slaughter D.N. Hypergastrinemia and gastric acid hypersecretion in uremia// Clin.Nephrol.- 1976.- Vol. 5.- P.25-28.
20. Tani N., Harasawa S., Suzuki S. et al. Lesions of the upper gastrointestinal tract in patients with chronic renal failure// Gastroenterol. Jap.- 1980.- Vol. 15.- P.480-484.
21. Thieriault G., Cordier S., Harvey R. Skin teleangiectasias in workers at the aluminium plant// N.Engl.J.Med.- 1980.- Vol. 303.- P.1278-1280.
22. Zuckerman G.R., Cornette G.L., Clouse R.E. et al. Upper gastrointestinal bleeding in patients with chronic renal failure // Annals Int.Med.- 1985.- Vol. 102.- P.588-592.

© К.М.Сергеева, 1997 г.
УДК 616. 611-002-036-053. 2 / 5

К.М.Сергеева

ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: гломерулонефрит, возрастные особенности, факторы прогрессирования.

Гломерулонефрит относят к мультифакториальным полигенно наследуемым заболеваниям [3]. Однако в литературе недостаточно отражены взаимосвязи эндогенных и экзогенных факторов у детей, больных гломерулонефритом. Недостаточно обращено внимание на роль факторов в прогрессировании почечного процесса. Указанным вопросам значительно больше уделяют внимания терапевты-нефрологи. Так, в одной из опубликованных работ М.Я.Ратнер, В.И.Шумаков [7] указывают, что в настоящее время в качестве факторов прогрессирования хронических нефропатий рассматриваются: неконтролируемая артериальная гипертензия; уменьшение массы действующих нефронов более чем на 50%, гиперлипидемия; образование фибрина в клубочковых капиллярах; персистирование нефротического синдрома.

В связи с учащением хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей и необходимостью предотвращения хронической почечной недостаточности (ХПН) оценка характера течения и прогноза гломерулонефрита приобрела особую актуальность.

В нашей клинике проведены проспективные наблюдения на протяжении от 3-5 до 15-20 лет за детьми, перенесшими острый гломерулонефрит. Исходно анализу подвергнуты клинико-лабораторные данные и функциональное состояние почек на ранних сроках заболевания и пребывания больных в стационаре, что сводило до минимума влияние на результаты исследований проводимой терапии. У 26% больных уже на ранних сроках наблюдения было констатировано затяжное течение, а в дальнейшем у 16 из 20 больных констатирован ХГН.

В табл. 1 представлены данные об особенностях течения ХГН, начавшегося в разном детском возрасте.

Таблица 1

Особенности хронического нефрита, начавшегося в разном детском возрасте

Возраст, в котором начался нефрит (в годах)	Длительность изолированного мочевого синдрома (в годах)	Срок появления гипертензии (в годах)	Наступление смерти
До 6	5, 9		
7 - 9	13, 9, 7		
10 - 12	14, 11, 4, 3, 5		
13 лет и старше	14, 5	5, 9, 11	2

Как видно из табл. 1, у большинства больных на протяжении длительного времени имелись изменения в виде изолированного мочевого синдрома. Это свидетельствует об относительно благоприятном течении ХГН, начавшегося в детском возрасте. Однако при начале заболевания ГН в 13-летнем возрасте и старше через короткий срок появилась гипертензия и у 2 больных наступил неблагоприятный исход.

В табл. 2 представлено среднее время появления гипертензии и почечной недостаточности у больных хроническим нефритом, заболевших в различные возрастные периоды детства.

Как видно из материалов табл. 2, гипертензия и почечная недостаточность быстрее появляются у больных, у которых процесс наблюдался в

Таблица 2

Время появления гипертензии и почечной недостаточности у больных ХГН

Возраст при начале заболевания (в годах)	Число больных	Среднее время появления гипертензии (в годах)	Число больных	Среднее время появления почечной недостаточности (в годах)
2 - 6	4	29,8	2	35
7 - 11	9	18,2	8	24,8
12 - 13	7	7,9	2	13
14 - 16	11	4,3	4	7,5

возрасте 12-13 лет и особенно 14-16 лет. Чем меньше возраст, в котором началось заболевание, тем больше срок до момента появления стойкой гипертензии и почечной недостаточности от начала болезни. Исключение составляют случаи заболевания нефритом в возрасте 14-16 лет, когда сравнительно рано появляются гипертензия и почечная недостаточность.

По данным проведенного анализа о влиянии наследственности на течение и прогноз ГН, артериальная гипертензия (АГ) чаще развивается у пробада при наличии семейной отягощенности по патологии органов мочевой и сердечно-сосудистой систем.

По результатам исследования аспиранта нашей кафедры А.С.Тынныбекова [12] при АГ у больных острым гломерулонефритом (ОГН) как в условиях водной депривации, так и при водной нагрузке усилено выведение натрия: достоверно увеличена концентрация натрия в моче, клиренс, экскретируемая фракция и дистальная фракционная экскреция натрия. У детей ХГН артериальная гипертензия сопровождается уменьшением выведения натрия в ответ на водную депривацию и нагрузку, что, очевидно, является результатом более существенных морфологических изменений в нефроне, обуславливающих ретенцию натрия. Таким образом, АГ при остром и хроническом ГН отражается на состоянии осморегулирующей функции почек преимущественно изменением внутрипочечного транспорта натрия: уменьшением его при ОГН и усилением при ХГН. Выявленная динамика в целом соответствует стадиям изменений эндокринной системы почек, описанным В.В.Серовым и М.А.Пальцевым [9]. Подъем артериального давления у большинства больных ОГН соответствует стадии инициальной гиперфункции, а стойкая гипертензия при ХГН - стадии дискоординации функции. Вероятно, проявление нейроэндокринной дисгармонии в подростковом возрасте, активация гормонов мозгового слоя надпочечников, а также глюко- и минералокортикоидов с усилением симпатических влияний играет не последнюю роль в более раннем и стойком развитии гипертензии при гломерулонефрите, что в конечном итоге определяет и прогноз.

По результатам проспективного наблюдения от 2 до 8 лет за 300 больными гломерулонефритом в возрасте от 2 до 15 лет докторантом кафедры Н.Н. Смирновой [10] определяющими для прогноза ГН являются клинические проявления заболевания, начиная с 3-4-й недели от его начала, а также степень активности ГН в первые 2 года. Наличие артериальной гипертензии и низкой скорости клу-

бочковой фильтрации к концу 2-й недели достоверно влияют на исход ГН к концу 2-го года. Макрогематурия приобретает связь с исходом ОГН к концу 2-го года только в том случае, если сохраняется более 1 мес и только в комбинации с АГ и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Не удалось выявить достоверных связей между длительностью существования отеков и прогнозом ГН к концу 2, 5-го и 8-го года. При сопоставлении частоты обострений заболевания в первые 2 года с последующим течением ХГН установлена связь между числом активных эпизодов за этот период и вероятностью ремиссии к концу 5-го года.

Ухудшает как ближайший, так и отдаленный прогноз наличие у больного нефротического синдрома (НС) и степень выраженности протеинурии в острый период ГН. При наличии протеинурии более 3,3 г/л в острый период заболевания у больных по результатам проспективного наблюдения в 34% констатировано хроническое течение, при протеинурии менее 3,3 г/л - только в 4%. У части пациентов с НС в первые недели отмечалась очень низкая реабсорбция фосфора (ниже 80%), у них в дальнейшем развивались признаки поражения тубуло-интерстициальных структур [10]. Ранние нарушения в развитии тубуло-интерстициального компонента (ТИК) позволяет выявить использование нагрузочных проб с водной депривацией и с последующей водной нагрузкой. При динамических исследованиях (через 4-6 мес от начала заболевания) у больных детей в таких случаях выявляются существенные изменения при анализе показателей, характеризующих концентрационную функцию почек: снижение максимальной реабсорбции осмотически свободной воды, снижение концентрационного индекса, характеризующего снижение продольного кортико-медуллярного концентрационного градиента и клиренса осмотически активных веществ [12]. Таким образом, нагрузочные пробы позволяют уточнить внутрипочечные механизмы регуляции по поддержанию осмотического гомеостаза при ГН у детей, судить о прогнозе заболевания.

Поскольку ГН связан с иммунопатологическими реакциями, а триггерную роль в детском возрасте часто играет стрептококк, оценена длительность циркуляции стрептококкового антигена, содержание антистрептолизина (АСЛ) и антистрептокиназы (АСК) в сыворотке крови в динамике болезни. Больные, у которых стрептококковый антиген не удалось обнаружить в первые 10 дней, в 2 раза реже при проспективном наблюдении имели затяжное течение, тогда как среди 55% пациентов, у которых в первые 10 дней был обнаружен в крови стрептококковый антиген, заболевание в даль-

нейшем приняло затяжной характер. Аналогичные различия отмечались и при изучении содержания стрептококкового антигена на III-VI декадах заболевания (соответственно 59% и 33%). При содержании в 1-2-й декадах АСК > 750 ед/мл дали затяжное течение 75% больных, в 3-4-й декадах - 53%, тогда как при АСК < 750 соответственно на тех сроках - 23% и 20%. В первые две декады заболевания высокие титры АСК (> 400 ед/мл) в сыворотках крови больных с затяжным течением определялись в 30% против 11% с острым течением, в 3-6 декадах высокие титры АСК имелись почти в 3 раза чаще (24%), чем в сыворотках пациентов с острым течением (8,8%).

На роль постоянного поступления антигена, а также значимость персистирования вирусной инфекции в формировании прогностически более неблагоприятных клинических вариантов заболевания указывают ряд авторов как у детей, так и у взрослых [2, 6, 11, 14].

В работах последних лет показано, что в развитии иммуновоспалительных реакций большую роль играют клетки мононуклеарных фагоцитов [5, 11].

По нашим данным, в группе больных с НС по сравнению с больными с нефротическим синдромом выявлено резкое угнетение нестимулированного в тесте нитросиний тетразолий (НСТ) фагоцитоза ($1,32 \pm 0,20$ против $3,84 \pm 0,22$) и существенное повышение уровня лимфоцитотоксинов (ЛЦ) в сыворотке крови ($24,51 \pm 0,62$ против $15,53 \pm 1,11$). У 61% больных НС был снижен уровень Т-лимфоцитов и у 66% - ТФЧ-лимфоцитов. Таким образом, иммунологический "профиль" больных ГН с НС отличался высокими показателями повреждающих факторов (ЛЦ) в сочетании с признаками Т-клеточного иммунодефицита. В этой группе больных выявлена высокая активность К-клеток, активация которых, возможно, свидетельствует о появлении реакции аутоагрессии [4]. Наличие высокого уровня ЛЦ служило четким прогностическим критерием затяжного и рецидивирующего течения ГН с исходом в хронический ГН, а сочетание ЛЦ с высоким содержанием М-РОК в 100% случаев свидетельствовало о хронизации процесса в почках и в 30% о затяжном течении заболевания. Напротив, отсутствие ЛЦ в 100% позволяет прогнозировать благоприятное циклическое течение ГН [13].

Анализ иммунологической характеристики больных ХГН в активную стадию дал результаты во многом сходны с таковыми при ОГН. При различных вариантах течения ХГН выявлены факторы, обуславливающие в определенной мере частоту

рецидивов, а значит, и прогноз заболевания. У всех больных ХГН выявлен существенный дефицит клеточных факторов. Если при этом выявлялись также признаки накопления в крови двух гуморальных факторов - ЦИК и ЛЦ, - это предполагало наиболее неблагоприятное часто рецидивирующее течение ХГН. Если клеточный дефицит сопровождался накоплением только ЛЦ, а уровень ЦИК оставался нормальным, то заболевание протекало более благоприятно (с частотой рецидивов не более 1-2 раз в год), но последняя ремиссия у таких больных была короткой (менее 1 года). Если же отсутствовали оба гуморальных фактора, заболевание рецидивировало не чаще 2 раз в год и последняя ремиссия была более 1 года. Это еще раз подтверждает важную патогенетическую роль ЛЦ в прогрессировании патологического процесса в почках и ставит вопрос о разработке методов терапии, направленных на выведение этих патогенных антител. Заслуживает внимания еще одна особенность иммунного статуса больных с короткой предшествующей ремиссией (как при частом рецидивировании, так и рецидивировании до 2 раз в год). У этих больных отмечена высокая или сохранная активность К-клеток в активную стадию заболевания. У 2/3 больных с высокой активностью К-клеток отмечены признаки повышенной чувствительности к почечному антигену. Полученные результаты наших исследований соответствуют литературным данным о возможности участия К-клеток в аутоиммунных процессах [8], играющих важную роль в патогенезе ХГН. Следовательно, определение функции К-клеток может служить диагностическим тестом для решения вопроса о целесообразности проведения иммунодепрессивной терапии.

Прогностическую значимость имеет определение фагоцитоза по НСТ-тесту. При затяжном течении ОГН происходит достоверное снижение в динамике (от первого ко второму месяцу болезни) показателей резерва по НСТ-тесту, стимулированному иммунными комплексами и продигозаном. Дополнительным подтверждением прогностической значимости НСТ-теста являются высокие коэффициенты обратной парной корреляции между НСТ базальной активностью и исходом ГН к 8-му году больных ХГН ($r = -0,97$) и НСТ, стимулированному продигозаном и числом обострений к 8-му году ($r = -0,992$).

На рис. 1 представлены корреляционные связи между иммунологическими показателями и клиническими симптомами заболевания, терапией.

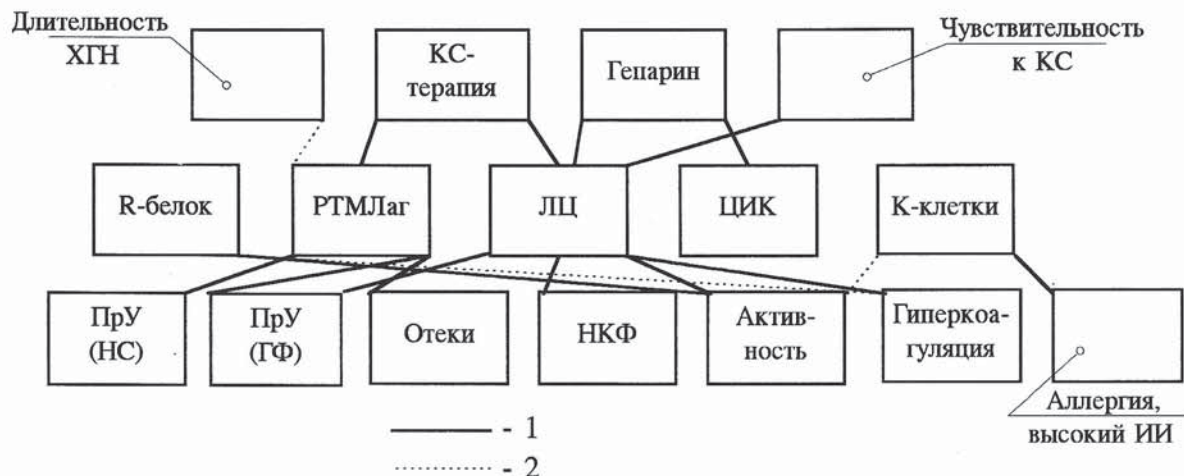


Рис. 1. Корреляционные связи иммунологических показателей больных ГН с клиническими признаками, анамнезом и терапией.

1 - прямая связь; 2 - обратная связь;

РТМЛаг - реакция торможения миграции лейкоцитов, индуцированная антигеном базальной мембраны почек; ПрУ - протеинурия; ГФ - гематурическая форма; НКФ - нарушение клубочковой фильтрации.

Как видно из представленных данных, наиболее сильные корреляционные связи и наибольшее их число отмечены для показателя ЛЦ сыворотки. Высокий уровень ЛЦ коррелировал с выраженностью протеинурии, нарушением клубочковой фильтрации, активностью воспалительного процесса (по лабораторным показателям) и наличием гиперкоагуляции, назначением кортикостероидной терапии и чувствительностью к ней, а также проведением гепаринотерапии. Таким образом, наличие корреляционных связей показателя ЛЦ с ведущими клиническими симптомами, а также частота его повышения у больных с ХГН позволили предположить участие ЛЦ в патогенезе ГН. Это вполне соответствует существующим литературным данным о возможности непосредственного воздействия ЛЦ на почечные структуры [16]. Корреляционные связи с клинической картиной ГН выявлены и для других иммунологических показателей. Так, наличие сенсибилизации к антигену почка коррелирует с выраженностью протеинурии и отеков, с назначением кортикостероидов и гепарина. Повышенная чувствительность к почечному антигену, а также сохранная активность К-клеток коррелировали с указанием в анамнезе больных на наличие хронических очагов инфекции, аллергии, высокого инфекционного индекса. Это позволило рассматривать высокие значения данных иммунологических показателей как свидетельство изменения реактивности организма больных, возможности у них ранней сенсибилизации и аутоагрессии. Показатель

уровня R-белка в сыворотке крови прямо коррелировал с лабораторными показателями активности воспаления и наличием гиперкоагуляции, что свидетельствовало об участии рецепторных белков в текущем воспалительном процессе. Уровень ЦИК коррелировал только с необходимостью проведения гепаринотерапии.

Установлены корреляционные связи между отдельными иммунологическими показателями (рис. 2).

Уровень ЛЦ в сыворотке имел прямую корреляцию с активностью К-клеток и обратную с уровнем R-белка. Это позволяет думать о том, что уровень ЛЦ в сыворотке зависит в определенной сте-

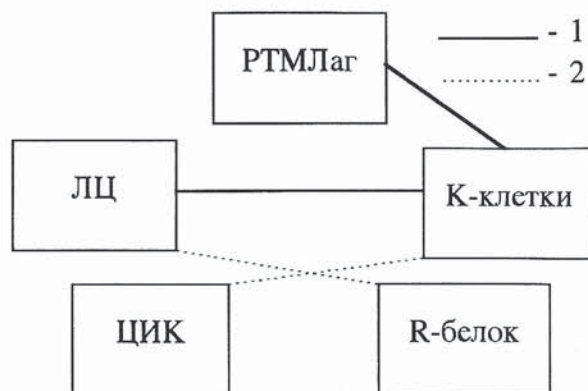


Рис. 2. Корреляционные связи между отдельными иммунологическими показателями больных ГН.

1 - прямая связь;

2 - обратная связь.

пени от концентрации R-белка, а также о том, что ЛЦ и К-клетки входят в комплекс факторов, определяющих клеточное повреждение. Повышение этих двух показателей выявлено у больных ХГН с часто рецидивирующим течением, что также указывает на возможность их содружественного патогенетического влияния. Отмечена корреляционная связь между повышенной чувствительностью к почечному антигену и высокой активностью К-клеток. Это доказывает, что сохранение активности К-клеток в ходе текущего воспаления в почках может отражать наличие у больного сенсibilизации и реакций аутоагрессии. Наличие обратной связи между уровнем ЦИК и активностью К-клеток согласуется с данными литературы о возможном снижении функции К-клеток в результате блокады их R-рецепторов циркулирующими ИК. Итак, проведенный корреляционный анализ подтвердил существенную диагностическую и прогностическую значимость ЛЦ, активности К-клеток и уровня R-белка.

По данным И.В. Богдасаровой [1], прогрессирование почечного процесса при ГН у детей сопровождается изменением ренангиографических показателей, повышением включения ^{99m}Tc -фосфатов до 14-17%, резким замедлением фильтрующихся радиофармпрепаратов. Снижение всех параметров ренографических показателей при сохраняющемся венозном застое и снижении фиксации фосфатов в почках характерно для формирования ХПН. Величина наполнения ^{99m}Tc -фосфатов, по данным автора, наиболее достоверный показатель прогнозируемой эффективности патогенетической терапии и исхода ГН [1].

По данным исследований сотрудника кафедры Н.Н. Смирновой [10], фосфолипидный состав плазмы при разных клинических формах ГН меняется однонаправленно в сторону увеличения доли фосфатидилхолина за счет падения фосфатидилсерина, фосфатидилэтаноламина (ФЭА) и фосфатидной кислоты (ФК). Эти изменения минимальны при гематурической форме и изолированном мочевом синдроме. Максимальные изменения сопровождают смешанную форму ХГН и предвещают плохой прогноз с развитием почечной недостаточности. Особое прогностическое значение имеет резкое падение в плазме ФК, а также особая роль увеличения лизофосфатидилхолина (ЛФХ) в поддержании артериальной гипертензии. При сохранении активности процесса в почках не происходит нормализации состава фосфолипидов плазмы. Это позволяет использовать изученные показатели в качестве дополнительного средства для прогнозирования исхода ГН. Снижение процентного содер-

жания ФЭА в плазме крови характерно для затяжных форм ГН со склонностью к переходу в хроническое течение.

Наши данные показали, что артериальная почечная гипертензия - один из основных факторов, влияющих на содержание фосфолипидов (ФЛ) в плазме. Исследование ФЛ в момент почечной гипертензии (130/70 - 200/130 мм рт.ст.) показало увеличение общего уровня ФЛ, абсолютные и относительные увеличения ЛФХ, абсолютное содержание ФК, при этом доля ФЭА и ФК в общей сумме ФЛ значительно снижена. К тому же пациенты с гематурией и артериальной гипертензией в первые недели нефрита отличались повышенной реабсорбцией фосфора в сочетании с резко увеличенными концентрационными индексами креатинина и мочевины и низким значением клиренса натрия и его экскретируемой фракции. У большинства детей указанной группы ГН приобрел хроническое течение.

Установлены достоверные коэффициенты парных корреляций между ФЛ и транспортными АТФ-азами при ХГН. Сильные зависимости между АТФ-аз и минорными фракциями ФЛ (фосфатидилинозитолом, фосфатидилсеринем, фосфатидной кислотой), располагающимися во внутреннем слое биомембраны, заставляют предполагать глубокие мембранодестабилизирующие процессы при ХГН.

Особое значение имеет содержание фосфатидной кислоты (ФК) в плазме. Прогрессирующее снижение концентрации ФК отмечено при самой тяжелой - смешанной форме ХГН - и при нарастании почечной недостаточности. Резкое падение доли этой фракции фосфолипидов в плазме происходило незадолго до гибели больных.

Аспирантом нашей кафедры Н.Ф. Шапошниковой [15] по данным кардиоинтервалографии (КИГ) при хронизации ГН в активную стадию выявлялись дезадаптивные состояния: асимпатикотоническая реактивность и гипердиастолическое обеспечение. При ХГН почти у всех пациентов наблюдался срыв регуляторных механизмов.

Резюмируя изложенные выше результаты исследований, можно прийти к заключению о необходимости комплексного клинико-лабораторного подхода к прогнозированию исхода гломерулонефрита у детей с учетом возраста, персистенции инфекционного процесса (бактерии и вирусы), клинических типов ГН, наличия тубулоинтерстициального компонента, выраженности и стойкости гипертензии, длительности снижения скорости клубочковой фильтрации и нарушений канальцевых функций, выраженности и типов им-

мунологических реакций, нарушений липидного, белкового, водно-электролитного обмена, состояния клеточных мембран.

Комплексный подход к прогнозированию исхода ГН позволяет оценить его прогрессирование как постепенное снижение резервных возможностей организма для поддержания гомеостаза. По мере длительности и тяжести ГН появляются и усиливаются дисфункции со стороны органов и систем, которые существенно влияют на прогноз и тактику лечения.

Выявление функционального резерва на уровне организма, органа и клеточных мембран имеет большое значение для прогноза заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богдасарова И.В. Интегральные клинико-патогенетические принципы выбора терапии, прогнозирование и оценка ее эффективности при гломерулонефрите у детей. - Автореф. дис. ... докт., Киев, 1990. - 42 с.
2. Горчакова Л.Н., Длин В.В., Шабалина Н.В., Малиновская В.В. Вирус простого герпеса и цитомегаловирус у детей с острым гломерулонефритом // I конгресс педиатров-нефрологов России. Тез. докл. 17-19 апреля 1996 г. - СПб. - 1996 - С. 105-106.
3. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология. Изд. 2-е. Л.: Медицина, 1989. - С. 214-216.
4. Константинова Н.А., Ситникова В.П., Настаушева Т.Л. Клиническое значение циркулирующих иммунных комплексов при гломерулонефрите у детей // Педиатрия. - 1989. - N 5. - С. 15-17.
5. Мазуров В.И., Кузнецов И.А., Шелухин В.А. Система мононуклеарных фагоцитов и возможности иммуносупрессии при хроническом гломерулонефрите // Сб. тр. III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. - СПб., ТНА. - 1995. - С. 190-195.
6. Наумова В.И., Саркисян А.А., Бобкова В.П. и др. Стрептококковая инфекция и хронический гломерулонефрит у детей. // Тер. архив. - 1992. Т. 64, N 6. - С. 54-56.
7. Ратнер М.Я., Шумаков В.И. Возможности торможения прогрессирования диффузных нефропатий // Урол. и нефрол. - 1995, N 2. - С. 49-51.
8. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А. Иммунопатология почек. - М.: Медицина, 1983. - 175 с.
9. Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия. - М.: Медицина, 1993. - 256 с.
10. Смирнова Н.Н. Факторы риска и критерии прогрессирования гломерулонефрита у детей. - Автореф. дис. ... докт. СПб., 1996. - 27 с.
11. Тареева И.Е., Мухин Н.А. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Руководство по нефрологии / Ред. И.Е. Тареева. М.: Медицина, 1995. - Т. 2 - С. 20-28.
12. Тынныбеков А.С. Осморегулирующая функция почек при гломерулонефрите у детей. - Автореф. дис. ... канд. Л., 1986. - 18 с.
13. Шефатова Е.И. Иммунологические показатели в оценке течения и прогноза гломерулонефрита у детей. - Автореф. дис. ... канд. Л., 1991. - 17 с.
14. Шишкин А.Н. Роль инфекционных факторов в этиопатогенезе нефротического синдрома // Сб. тр. III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. - СПб., 1995. - С. 215-218.
15. Шапошникова Н.Ф. Реакции вегетативной нервной системы во взаимосвязи с показателями иммунной и свертывающей систем при гломерулонефрите у детей. - Автореф. дис. ... канд. Л., 1991. - 18 с.
16. Wilson C.B., Yamamoto T., Moullier P. Renal Immunopathology // Scientific Report 1986-1987 of Research Institute of Scripps Clinic. - La Vella, California, - 1987, - Vol. 13. - p. 104-105.

© А.Г.Кучер, 1997 г.
УДК 615. 874 : 616. 61-008. 64-036. 12

А.Г.Кучер

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, малобелковая диета, гемодиализ.

Лечебное питание занимает важное место в консервативной терапии больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Задача лечения состоит в том, чтобы наряду с достаточным обеспечением питательными веществами уменьшить повреждения других органов, возникающие вследствие нарушений обмена веществ при уремии. Контролируемое ограничение соли и воды способствует снижению артериальной гипертензии. Кроме того, превентивный контроль за потреблением белка и фосфора представляет попытку замедления прогрессирования основного заболевания почек. Этим терапевтическим аспектам можно найти подтверждение в многочисленных исследованиях [2, 3, 6, 9, 14].

Если же все резервы консервативных терапевтических мероприятий оказываются исчерпанными и появляются признаки декомпенсированной уремии с ухудшением общего состояния и нарушениями баланса воды и электролитов при уменьшении диуреза, больному показано лечение хроническим программным гемодиализом (ГД) в качестве меры, направленной на спасение жизни.

При "вводе в диализ" больным приходится сталкиваться не только с проблемами технического порядка, но также преодолевать ряд личностных и социальных изменений. Вопросы лечебного питания остаются столь же важными, как и в додиализном периоде. Сохраняя без изменений единый взгляд на основные принципы диеты, необходимо учитывать и существование различий в питании, обусловленных потерей функции почек и самим ГД [6].

Следует заметить, что нет возможности обеспечить каждого пациента универсальной общепринятой рекомендацией по питанию. Диетические под-

ходы должны быть индивидуально скорректированы с фактическим состоянием питания, остаточной функцией почек и методикой диализа. Очень важно принимать во внимание получаемую больным медикаментозную терапию, а также наличие сопутствующих заболеваний, например, сахарного диабета, язвенной болезни и т.д.

Все же, несмотря на значительные успехи в усовершенствовании заместительной терапии заболеваний почек в научном и методологическом плане, сохраняется чрезмерно высокая заболеваемость и смертность в терминальной стадии ХПН [3, 6, 12, 14, 21]. Среди многих факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на исходы у подобных больных, ведущую роль играет белково-калорийная недостаточность [3, 6, 10, 12, 14]. Она неразрывно связана с заболеваемостью и смертностью пациентов в конечных стадиях болезней почек. Таким образом, состояние питания в плане исходов у больных с ХПН приобретает стратегическое значение. Кроме того, выявление возможных механизмов, способствующих ухудшению состояния питания этих пациентов, является крайне важным для выработки правильной тактики лечения.

Факторы, ускоряющие катаболизм белка и усиливающие белковокалорийную недостаточность при уремии, весьма многочисленны и тесно взаимосвязаны [9] (рис.1).

Значимость белково-калорийной недостаточности еще более возрастает при лечении ГД. Она выявляется у 20-40% [6], а по некоторым данным, у 50-60% [10], таких больных и также сопряжена с многими факторами:

- 1) процедурой гемодиализа самой по себе, как прямым стимулятором катаболизма белка;
- 2) взаимодействием крови/мембрана диализатора, образованием простагландинов и интерлейкинов;
- 3) потерей веществ в диализат: свободных аминокислот, аминокислот, связанных с пептидами,



Рис. 1. Факторы, приводящие к усилению катаболизма белка и развитию белково-калорийной недостаточности при уремическом синдроме (по P. Kaufmann et al. [11] с изменениями).

глюкозы (при несодержащем глюкозу диализате), водорастворимых витаминов, микроэлементов;

4) кровопотерей и потерей железа в связи с кровотечением, скрытыми кровопотерями, прерыванием процедуры диализа при возникновении непредсказуемой ситуации;

5) ацетатным гемодиализом;

6) неадекватным гемодиализом: а) тошнотой, рвотой, отсутствием аппетита; б) метаболическим ацидозом; в) неустойчивостью кровообращения; г) $Kt/V < 1,0$; $PCR < 1,0$; $URR < 65\%$; д) незавершен-

ным диализом" (уменьшением клиренса среднемолекулярных токсинов);

7) снижением потребления питательных веществ вследствие: а) отсутствия аппетита, вторичного по отношению к уремии и выработке цитокинов; б) назначенных ограничений режима питания и жидкости; в) финансовых препятствий; г) социально-культурных предпосылок; д) депрессивного синдрома; е) расстройств сна;

8) сниженным использованием питательных веществ из-за замедленного опорожнения желудка или наличия синдрома пониженного всасывания в кишечнике;

9) увеличением метаболических потребностей при инфекциях и хирургических вмешательствах;

Для оценки состояния питания диализных больных существует ряд методов, представленных ниже [3, 6, 10, 11, 14].

1. *Субъективные методы:*

- субъективная общая оценка,
- прогностический индекс питания,
- индекс больничного питания.

2. *Оценка режима питания:*

- воспроизведение суточного пищевого рациона за три дня или неделю,
- регистрация потребления пищи,
- анкета частоты питания.

3. *Антропометрические критерии:*

- масса тела,
- процент идеальной массы тела,
- процент обычной массы тела,
- индекс массы тела (индекс Кетле),
- кожная складка трехглавой мышцы,
- подлопаточная кожная складка,
- окружность мышц середины плеча,
- кожная складка выше локтевого сустава.

4. *Биохимические параметры:*

- долгосрочные (альбумин, трансферрин, креатинин),
- промежуточные (преальбумин, ретинол-связывающий белок, определение общего числа лимфоцитов, концентрация эссенциальных аминокислот в плазме),
- краткосрочные (азот мочевины, фосфор, калий, интенсивность катаболизма белка, инсулиноподобный фактор роста-1, фактор некроза опухоли-1).

5. *Анализ химического состава организма:*

- нейтронно-активационный анализ,
- абсорбциометрия двойной энергией рентгеновского излучения,
- анализ биоэлектрического сопротивления,
- электромагнитная визуализация (магнитный резонанс),

- измерение величин обменоспособных катионов.

6. *Функциональные параметры:*

- исследование кожной аллергической реакции замедленного типа,
- интенсивность внезапной резкой боли (предел прочности),
- динамометрия,
- проба Штанге-Генча.

Среди отмеченных выше параметров альбумин сыворотки крови представляет наиболее исследуемый и информативный показатель недостаточности питания [3, 6, 8, 14, 18]. Фактически, низкие концентрации альбумина сыворотки почти всегда сопровождаются другими маркерами недостаточности питания. Это было показано в многочисленных исследованиях, выполненных в различных популяциях больных в терминальной стадии заболевания почек [6, 10]. Такие наблюдения однозначно подтверждают концепцию о том, что не соответствующая норме концентрация альбумина сыворотки крови сама по себе достаточна для установления диагноза белково-калорийной недостаточности у больных в конечной стадии нефропатий. Однако следует принимать во внимание, что концентрация альбумина сыворотки также может быть обусловлена многими другими проблемами, помимо недостаточности питания. Инфекция, травма, хирургическое вмешательство могут вызвать быстрое и достоверное снижение концентрации альбумина в сыворотке [10]. В этой связи снижение уровня сывороточного альбумина часто отражает степень расстройства и воспаления вместо того, чтобы характеризовать суммарное состояние питания. Следует помнить, что концентрация альбумина сыворотки крови может быть снижена при увеличении внеклеточного объема и при хронических заболеваниях печени.

Период полураспада альбумина составляет приблизительно 21 сут, и его концентрация в сыворотке регулируется изменениями объемов внутри- и внесосудистой жидкости, а также изменениями в синтезе и катаболизме белка, растянутыми во времени в течение 3 нед. Отсюда следует, что снижение уровня альбумина как маркера недостаточности питания является поздним показателем [10].

В противоположность альбумину, концентрация трансферрина сыворотки (период полураспада около 8 сут) крови служит относительно ранним индикатором состояния висцеральных белков. Уровень трансферрина в сыворотке ниже 200 мг/л позволяет расценивать такие данные как индикатор плохого питания. Однако не нужно забывать, что на эту концентрацию могут воздействовать сопутствующие

факторы в виде лечения гемотрансфузиями, эритропоэтином и железом.

Другой сывороточный белок - преальбумин, с периодом полураспада два дня, также предложен в качестве индекса состояния питания [1].

Наконец, в последнее время инсулиноподобный фактор роста-1 рассматривается в качестве еще одного показателя того же состояния [13].

Снижение концентрации преальбумина ниже 300 мг/л, инсулиноподобного фактора роста-1 ниже 200 нг/мл. позволяет предполагать недостаточное питание [20]. Среди методов исследования химического состава организма нейтронно-активационный анализ, вероятно, обеспечивает наиболее точную оценку запасов белка в организме [15], но он дорогостоящ. Анализ биоэлектрического сопротивления дает возможность правильно оценить общее содержание воды в организме, используя ее низкое электрическое сопротивление по сравнению с высоким жировой ткани или костей [13]. В качестве альтернативы, абсорбциометрия двойной энергией рентгеновского излучения обладает возможностью точно вычислить костную массу, жир и общую массу. Однако два последних способа могут давать неправильные результаты в условиях задержки жидкости при заболеваниях почек, так как они опираются на допущение равномерной гидратации тканей, составляющей 73%. Все упомянутые выше методы достаточно сложны, дорогостоящи и пока редко используются в клинической практике.

Возможно также применять в качестве маркера состояния питания в терминальной стадии заболевания почек различные методы оценки потребления пищевого белка. Здесь можно указать величину выделения азота мочевины в суточной моче у пациентов с ХПН или вычисление интенсивности катаболизма белка [16]. Тем не менее, необходимо иметь в виду, что эти косвенные способы оценки пригодны лишь у стабильных больных и легко могут дать преувеличенные результаты у пациентов с высоким катаболизмом [10].

До сих пор продолжают споры относительно того, является ли интенсивность катаболизма белка независимым параметром состояния питания или же она математически связана с Kt/V . В пользу возможности связи в математическом плане между интенсивностью катаболизма белка (PCR) и Kt/V свидетельствует отсутствие корреляции между PCR и другими маркерами состояния питания, например, альбумином сыворотки крови. Поэтому оценку состояния питания при помощи этих косвенных способов вычисления потребления пищевого белка следует проводить с осторожностью.

Таким образом, для выявления недостаточности питания необходимо одновременно ориентироваться на многие показатели, его характеризующие.

Важная роль белково-калорийной недостаточности в развитии осложнений ХПН требует соответствующих профилактических и терапевтических вмешательств. Перечень мероприятий для предупреждения и (или) лечения дефицита питания на различных этапах терминальной стадии заболеваний почек представлен ниже [3, 6, 10, 11, 14].

1. Больные до диализа:

- оптимальное потребление пищевого белка и калорий,
- оптимальный выбор времени для приема на диализ до появления признаков недостаточности питания.

2. Диализные больные:

- потребление пищевого белка, соответствующее в количественном отношении более 1,2 г/кг/сут, наряду с рекомендациями, направленными на поощрение увеличения его потребления,
- оптимальная доза диализа ($Kt/V > 1.4$ или $URR > 65\%$),
- применение биологически совместимых диализных мембран,
- использование энтеральных и внутридиализных питательных добавок (гемодиализ) и аминокислотного диализата (перитонеальный диализ), если перорального потребления недостаточно,
- использование факторов роста: рекомбинантный человеческий эритропоэтин, рекомбинантный гормон роста человека, рекомбинантный инсулиноподобный фактор роста-1 человека.

Диета при ХПН додиализном периоде. В настоящее время нет особых сомнений в том, что диета у пациентов с ХПН в додиализном периоде должна быть малобелковой. Обычно в таких случаях рекомендуют 0,6 г белка/кг массы тела в сутки. Такой режим питания способен не только уменьшить проявления уремической интоксикации, но и у ряда пациентов существенно замедлить скорость прогрессирования ХПН, тем самым отсрочив начало терапии ГД или перитонеальным диализом. Позитивное действие малобелковой диеты на скорость прогрессирования ХПН связывают прежде всего с ее способностью уменьшать проявления интрагломерулярной гипертензии, которая в свою очередь способствует формированию склероза клубочков.

Возможные патогенетические механизмы позитивного влияния малобелковой диеты на прогрессирование заболеваний почек:

Гемодинамические:

- противодействие чрезмерной дилатации афферентной артериолы,
- дилатация эфферентной артериолы.

Негемодинамические:

- уменьшение протеинурии,
- уменьшение гемосидероза канальцев и подавление ПОЛ,
- уменьшение тубулярного гиперметаболизма,
- уменьшение продукции цитокинов,
- уменьшение уровня системных гормонов (ПТГ),
- уменьшение перегрузки почечных клеток кальцием и фосфором,
- противодействие ацидозу и уменьшение продукции аммония,
- нормализация баланса между синтезом и деградацией белка за счет протеиназ.

Существенны, по-видимому, и негемодинамические эффекты низкобелкового рациона [7].

Относительно оптимального времени начала использования малобелковой диеты в додиализном периоде существенных разногласий не наблюдается. Наиболее приемлемым представляется начало терапии при клиренсе креатинина 50-60 мл/мин и концентрации сывороточного креатинина 0,18 - 0,20 ммоль/л. При таких параметрах показана диета с содержанием белка 0,6 г/кг массы тела в сутки. Снижение скорости клубочковой фильтрации до 25-30 мл/мин и увеличение уровня креатинина сыворотки крови до 0,4-0,5 ммоль/л, когда появляются ацидоз, задержка фосфатов и развитие симптомов гиперпаратиреоидизма, предполагает уменьшение потребления белка до 0,3 г/кг массы тела в сутки с обязательным назначением добавок эссенциальных аминокислот (ЭА) и кетокислот (КК).

Очень перспективным является использование вместо ЭА и КК высокоочищенных белков соевых бобов, например, соевых изолятов типа SUPRO-760 ("Protein Technologies International", USA), содержащих все незаменимые аминокислоты, а также полностью лишенных фосфора. Следует также заметить, что употребление животных белков ведет к значительно большему нарастанию скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока, по сравнению с гораздо меньшей выраженностью аналогичных эффектов растительных, к которым относится и соя. При сравнении между собой соевых изолятов и смеси ЭА и КК, например, кетостерила ("Fresenius", FRG) не найдено различий в содержании незаменимых аминокислот, за исключением метионина, которого в соевых белках несколько меньше. Последнее легко может быть компенсировано назначением этой аминокислоты *per os* в виде таблетированных препаратов.

Следует подчеркнуть, что наряду с соблюдением малобелковой диеты, необходимо достаточное потребление "энергетических" продуктов. Энерге-

тическая ценность пищи, в зависимости от физической активности, должна составлять 35-40 ккал на 1 кг массы тела больного в сутки.

Лечебное питание при хроническом амбулаторном гемодиализе. С началом лечения диализом вступают в силу иные правила питания. Цель его состоит в том, чтобы одновременно в организм поступало по возможности меньше токсинов, а, с другой стороны, восполнялись потребности в энергии, питательных и биологически активных веществах. В этой фазе противопоказано диетическое ограничение белкового обмена. Потребность в белке составляет 1,2-1,4 г/кг массы тела в сутки, причем около 60% от общего количества должно поступать в виде высококачественных белков.

К сожалению, обильное поступление белка имеет свои отрицательные стороны, так как во всех богатых белками пищевых продуктах одновременно содержится фосфор в форме фосфата. При длительном применении 70-90 г белка можно превысить допустимую дозу фосфатов 3000 мг в сутки, что соответствует 1000 мг фосфора. Для контроля за поступлением фосфора введен специальный фосфорно-белковый коэффициент (отношение содержания фосфора в мг к содержанию белка в г в продукте) для смешанной пищи. Чем этот коэффициент ниже, тем данный вид пищи больше подходит для диализных больных. Фосфорно-белковый коэффициент смешанной пищи примерно равен 20-25. Пищевые продукты с фосфорно-белковым коэффициентом ниже 20 крайне необходимы для диализных больных. К ним относятся: баранина (коэффициент 9), говядина (9), свинина (9), кура (9), треска (10), телятина (10), колбаса салями (10), рис (17), яйца (17), соя (17). Продукты с коэффициентом больше 20 больным противопоказаны. Это молочные продукты (разные виды сыров от 27 до 40). Дополнительно необходим достаточный прием энергии для того, чтобы гарантировать предохранение аутогенных веществ от распада и оптимальное анаболическое использование поступившего белка. Потребности при этом не отличаются от таковых у здоровых лиц и установлены на суточном уровне 35-40 ккал/кг массы тела, причем углеводы должны составлять 48-54%. Богатые балластными веществами пищевые продукты, такие как фрукты, салат, овощи и продукция из цельномолотого зерна содержат относительно много калия и не могут поэтому неограниченно употребляться в пищу. Легко всасывающиеся углеводы могут найти применение при отсутствии сахарного диабета, не вызывая опасений.

В ряде случаев для увеличения поступления энергии у пациентов на диализной терапии возможно назначение небольших количеств алкоголя (20 г/сут для женщин, 60 г/сут для мужчин).

Доля жиров в питании диализных больных должна составлять 30 - 40% от общего количества калорий. В качестве поставщика энергии жиры выгодно отличаются от углеводов более низким содержанием калия и фосфатов. Правда, при этом необходимо принять во внимание то, что у 80% больных, находящихся на программном хроническом ГД, имеет место нарушение жирового обмена (у большинства - гиперлиппротеидемия IV типа и в некоторых случаях - II В типа). В подобных ситуациях необходимо диетическое ограничение насыщенных жирных кислот и холестерина (животные жиры) за счет ненасыщенных жирных кислот (растительные жиры). Кроме того, в определенных случаях необходимо иметь в виду существующий дефицит карнитина.

Если общепринятой диеты оказывается недостаточно для поддержания компенсированного, или положительного азотистого баланса (например, при послеоперационных осложнениях), то следует дополнительно применять пищевые добавки. Принципиально существует несколько путей дополнительного введения питательных веществ: энтеральный - пероральный, носожелудочный, гастростома; парентеральный - в кровеносную систему, диализат.

Удобным в использовании оказались калорийное питание с мальтодекстрином [11], комплексная питательная добавка "нутрилак почечный" [17]. Эти углеводные и углеводно-белковые концентраты можно подмешивать в пищу и (или) напитки, не обременяя диету калием и фосфором.

Пероральным добавлением эссенциальных аминокислот и кетокислот можно достичь увеличения плазматических белков, что отражает улучшение белкового питания. Наиболее известными являются уже упоминавшийся кетостерил и CSW 20/4 ("Ceinter", France). Однако недостаток таких добавок заключается в развитии их непереносимости больными спустя 2-3 мес от начала терапии, обусловленной появлением диспептических расстройств и нарушений вкуса. Высокие цены на эти добавки затрудняют их использование в течение длительного времени.

Если при развитии осложнений интенсивной терапии возникают трудности в самостоятельном приеме пищи, то питание осуществляется с помощью носожелудочного зонда. Такой режим введения питательных веществ одновременно оберегает желудочно-кишечный тракт от атонии [11].

Парентеральное питание проводится непосредственно после окончания сеанса ГД или во время какого-либо его отрезка. Основным недостатком является перегрузка объемом. J.P. Capelli et al. [5] показали, что длительное парентеральное питание в течение 9 мес и более приводит не только к нарастанию альбумина сыворотки крови, но и связано с увеличением длительности жизни больных. Другие авторы подобных результатов не наблюдали. Однако и они отметили значительное улучшение структуры аминокислот организма, хотя их соотношения и не нормализовались [4, 19].

Непосредственный доступ к сосудистой системе делает возможным поступление питательных веществ во время сеанса гемодиализа в кровеносное русло, без повреждения сосудов. Парентеральное применение глюкозы уменьшает риск развития реактивной гипогликемии в конце сеанса диализа. Вливание жировых эмульсий обеспечивает значительное преимущество в связи с поступлением большого количества энергии в сравнительно небольших объемах препарата. Низкая осмоляльность жировых эмульсий также предохраняет сосуды от повреждения.

Дальнейшие возможности доставки питательных веществ во время ГД заключаются в их непрямым парентеральном применении через диализат. При добавлении в диализную жидкость глюкозы из расчета 2,0 - 4,5 г/л организм хорошо воспринимает незначительное ее количество (15-20 г) в течение 4-5 ч. Вследствие этого меньше страдает катаболизм белка, уменьшается число гипогликемических состояний, снижается ощущение усталости [11]. Добавление в диализат аминокислот представляет значительные технические трудности и финансовые проблемы. Кроме того, в силу сомнительной пользы подобный метод не оправдал (исключая перитонеальный диализ) соответствующих надежд в противовес другим методам заместительной терапии.

В целом для оценки состояния питания и выбора диетических вмешательств у диализных пациентов можно рекомендовать алгоритм, предложенный Т.А. Ikizler и R.M. Hakim [10] (рис. 2).

В заключение отметим еще два существенных момента. Большую проблему для больных на диализе представляет ограничение жидкости. С началом диализного лечения количество мочи непрерывно падает. Больным не следует пить более, чем объем суточного диуреза плюс 500 - 800 мл/сут. При этом нарастание массы в междиализный период не должно превышать 1,5-2 кг. При лихорадке, повышении температуры наружного воздуха пить можно больше, но необходимо контролировать



Рис. 2. Алгоритм оценки состояния питания и его коррекции у больных ХПН, получающих терапию хроническим программным ГД (по Т.А. Ikizler, R.M. Hakim [10] с изменениями).

водный баланс путем регулярного взвешивания как минимум один раз в день.

При проведении программного ГД необходим строгий контроль за поступлением калия. Говорить об опасности развития гиперкалиемии и ее последствий у диализных больных излишне. Для предотвращения этого грозного состояния потребление

калия, как правило, надо ограничивать до 2000 мг/сут.

Правильно выбранная тактика диетической терапии у пациентов с ХПН может отодвинуть начало заместительной терапии и существенно улучшить качество жизни больных, получающих диализное лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alverstrand A. Nutritional requirements of hemodialysis patients// Nutrition and the Kidney/ Eds. W.E.Mitch, S.Klahr.- Boston-Toronto: Little, Brown & Co., 1988.
2. Beto J.A. Which diet for which renal failure: making sense of the options //J. Am. Diet. Ass.- 1995.- Vol.95, N 8.- P. 898-903.
3. Bergstrom J. Why are dialysis patients malnourished?// Am. J. Kidney Dis.- 1995.- Vol.26, N1.- P. 229-241
4. Cano N., Labastie-Coeysrehourq J., Lacombe P. et al. Peridialytic parenteral nutrition with lipids and amino acids in malnourished hemodialysis patients// Am. J. Clin. Nutr.- 1990.- Vol. 52.- P.726-730.
5. Capelli J.P., Kushner H., Camiscoli T. C. et al. Effect of intradialytic parenteral nutrition on mortality rates in end-stage renal diseases care// Am. J. Kidney Dis.- 1994.- Vol. 23.- P.808-816.
6. Chertow G.M., Bulhard A., Lazarus I.M. Nutrition and dialysis prescription //Am. J. Nephrol.- 1996.- Vol.16, N1.- P.79-89.
7. Heidland A., Sebekova K., Lind H. Effect of low-protein diets on renal disease: are non-haemodynamic factors involved?// Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol.10, N9.- P.1512-1514.
8. Herrmann F.R., Safran C., Levkoff S.E., Minaker K.L. Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission// Arch. Intern. Med.- 1992, Vol.152.- P.125-130.
9. Holm E. A., Solling K. Dietary protein-restriction and the progression of chronic renal insufficiency: a review of the literature// J. Intern. Med.- 1996.- Vol.239, N2.- P.99-104.
10. Ikizler T.A., Hakim R.M. Nutrition in end-stage renal disease// Kidney Int.- 1996.- Vol.50, N2.- P.343-357.
11. Kaufmann P., Smolle K., Winkler H. et al. Spezielle Probleme der Ernährungstherapie bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz unter chronisch ambulanter Hemodialyse// Wiener Med. Wochenschr.- 1991.- Jg. 141, H. 4.- S. 86-89.
12. Keane W.F., Collins A.S. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis// Am. J. Kidney Dis.- 1994.- Vol.24, N 6.- P.1010-1018.
13. Kluthe R. Protein requirements in maintenance hemodialysis// Am. J. Clin. Nutr.- 1978.- Vol.31.- P.1812-1815.
14. Kopple J.D. Effect of nutrition on morbidity and mortality in maintenance dialysis patients// Am. J. Kidney Dis.- 1994.- Vol.24, N6.- P.1002-1009.
15. Kopple J. D., Swendseid M.E. Protein and amino acid metabolism in uremic patients undergoing maintenance hemodialysis// Kidney Int.- 1975.- Vol.7.- P. S2-S8.
16. Lorenzo V., de Bonis E., Rufino M., et al. Caloric rather than protein deficiency predominates in stable chronic haemodialysis patients// Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10, N 11.- P.1885-1889.
17. Mareckova O., Schuck O., Teplan V. et al. Nutricne definovana tekuta vyziva pro hemodialyzovane nemocne// Casopis Lekarů Ceských (Praha).- 1995.- R.134, N3.- P.77-79.
18. Owen W.F., Lew N.L., Liu G. et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis// N. Engl. J. Med.- 1993.- Vol. 329.- P.1001-1006.
19. Smolle K.-H., Kaufmann P., Holzer H., Druml W. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished patients on chronic haemodialysis therapy// Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol.10, N8.-P.1411-1416.
20. Steinman T.I., Mitch W.E. Nutrition in dialysis patients// Replacement of renal function by dialysis/ Ed.J.F. Maher (Third ed.).- Dordrecht e.a.: Kluwer Akad. Publ., 1989.
21. Valderrabano F. Weekly duration of dialysis treatment- does it matter for survival?// Nephrol. Dial. Transplant.- 1996.- Vol.11, N4.- P.569-572.

ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

А.Г.Кучер

В додиализном периоде хронической почечной недостаточности (ХПН), диета должна быть малобелковой (0,6 г/кг массы тела/сут) и назначаться при уровне сывороточного креатинина 0,18-0,20 ммоль/л. При повышении концентрации креатинина до 0,4-0,5 ммоль/л предлагается уменьшение потребления белка до 0,3 г/кг массы тела/сут с обязательным добавлением эссенциальных аминокислот, кетокислот или высокоочищенных протеинов из соевых бобов.

Во время лечения гемодиализом потребность в белке увеличивается до 1,2-1,4 г/кг массы тела/сут. При этом часть белка может заменяться пищевыми добавками, назначаемыми как per os, так и парентерально.

У всех больных в терминальной стадии заболеваний почек следует ограничивать потребление жидкости, калия и фосфора.

Потребление энергии у пациентов с ХПН должно составлять 35-40 ккал/кг массы тела/сут в зависимости от физической активности.

© Н.Н.Смирнова, 1997 г.
УДК 616. 61-008. 6-074-053. 2 / 5

Н.Н.Смирнова

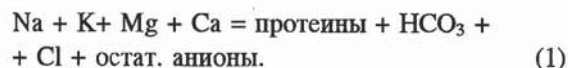
КЛИНИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ НАРУШЕНИЯ КИСЛОТОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Кафедра педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

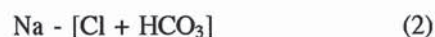
Ключевые слова: почечный тубулярный ацидоз, ацидификация мочи, экскреция водородных ионов

Термин "почечный тубулярный ацидоз" (ПТА) применяется к группе транспортных дефектов в реабсорбции бикарбоната, экскреции ионов водорода или обоих этих факторов [1]. Распространенность подобных дефектов неизвестна, но значительно выше, чем их выявление. Интересно, что за последние 5 лет значительно расширилась география выявления больных с ПТА. Наряду с европейскими и североамериканскими медицинскими центрами, довольно давно и успешно диагностирующими ПТА, описания больных с верифицированными вариантами этой патологии поступают из клиник Тайваня [8], Новой Гвинеи [6], Индии [21], Малайзии [34], Саудовской Аравии [35].

Ориентировочное разделение всех больных с метаболическим ацидозом проводится при расчете показателя "плазменной анионной щели" (plasma anion gap - ПАЩ). Формула ПАЩ выводится из упрощенной диаграммы Гэмбла [2] и дает представление о концентрации остаточных анионов в плазме. В остаточные анионы включаются сульфаты, фосфаты, лактат, другие анионы органических кислот. Полная формула, отражающая диаграмму Гэмбла, в соответствии с законом электронейтральности для плазмы:



В формуле (1) концентрация калия относительно мала, ею можно пренебречь, то же - в отношении ионов магния и кальция. Кроме того, катионы магния и кальция и анионные протеины относятся к так называемым "фиксированным ионам", концентрация которых меняется незначительно и медленно. Поэтому упрощенная формула



и обозначается как "плазменная анионная щель". В норме она примерно составляет 8-16 мэкв/л [28]. Приблизительность расчетов искупается их простотой, доступностью и практической значимостью.

Клинические варианты нарушения кислоторегулирующей функции почек у детей в подавляющем большинстве носят характер врожденного дефекта. Выявленные в раннем возрасте, они представляют природную модель для изучения физиологии и патологии функции канальцев.

По клиническим и патофизиологическим признакам ПТА может быть разделен на несколько типов, каждый из которых может иметь место в результате ряда этиологических моментов. Выделяют три основных типа ПТА: дистальный, или I тип, проксимальный, или II тип, III тип - комбинация проксимального и дистального ПТА [18]. Некоторые авторы обособляют IV, или гиперкалиемический тип ПТА [14, 26, 32]. Быстрая приблизительная оценка типа тубулярного дефекта может быть сделана путем расчета "анионной щели мочи" (АЩМ). Показатель АЩМ был предложен как косвенный индекс экскреции с мочой аммония у больных с гиперхлоремическим метаболическим ацидозом. Так же как ПАЩ, этот показатель исходит из положения о электронейтральности мочи и, следовательно, о постоянном равновесии катионов и анионов в моче. Показано, что экскреция фосфатов, сульфатов и органических ионов не меняется значительно с изменением кислотно-основного состояния (КОС). Поэтому предполагается, что существует определенная пропорция между разностью $[\text{Na} + \text{K} - \text{Cl}]$ и концентрацией аммония в моче [15]. Можно предвидеть отрицательное значение АЩМ при нарастании экскреции аммония и положительное его значение при низкой экскреции последнего.

Установлена математическая зависимость, позволяющая рассчитать примерную экскрецию аммония по экскреции натрия, калия и хлора в моче:

$$\text{NH}_4 \cong 0,6[\text{Na} + \text{K} - \text{Cl}] + 82. \quad (3)$$

Это отношение может быть нарушено при трех обстоятельствах:

1) экскреции мочи, содержащей большое количество бикарбонатов;

2) накоплении кислоты (не соляной) или экскреции ее анионов с мочой (кетокислоты, ацетилсалициловая, молочная кислота);

3) приеме очень больших количеств необычных солей (солей натрия или калия некоторых антибиотиков, салицилата натрия и, возможно, большого количества солей лития).

При негативном значении АЩМ говорят о проксимальном типе ПТА (экскреция аммония нормальная или повышена), при положительном - о дистальном типе (экскреция аммония снижена).

В последнее время для диагностики ПТА предложен еще один показатель - "осмоляльная щель мочи" (ОЩМ), вычисляемый по формуле:

$$\text{OSM}_u - [2(\text{Na} + \text{K}) + \text{Ur}], \quad (4)$$

где OSM_u - осмоляльность мочи в мосм/кг H_2O , Na, K, Ur - соответственно концентрация ионов натрия, калия и мочевины в моче в ммоль/л. У здоровых лиц после нагрузки аммония хлоридом ОЩМ составила $314 \pm 58,4$ ммоль/л. Оба расчетные показателя (АЩМ и ОЩМ) коррелируют с уровнем экскреции с мочой ионов аммония и титруемых кислот. Показано, что нарушение ацидификации мочи при хронической почечной недостаточности и у пациентов с дистальным ПТА, как правило, ассоциировано с увеличением АЩМ и уменьшением ОЩМ [19].

Проксимальный ПТА (тип II) вызывается нарушением реабсорбции бикарбонатов в проксимальных канальцах и характеризуется снижением почечного порога для бикарбонатов. Механизмы дистальной ацидификации интактны, и когда концентрация бикарбонатов в плазме снижается до достаточно низкого уровня, у этих больных pH мочи может снижаться ниже 5,5 и выделяется адекватное количество аммония. Однако когда концентрация бикарбонатов в плазме повышается назначением щелочи, дистальный нефрон не может справиться с большими количествами выделяющегося бикарбоната и соответственно моча приобретает сильно щелочную реакцию и содержит более 10-15 % профильтрованного количества бикар-

бонатов. Эта потеря бикарбонатов - транзитный феномен, своеобразные "качели". Устойчивое состояние вновь устанавливается, когда концентрация бикарбонатов в плазме стабилизируется на низком (апидемическом) уровне [14, 15]. Проксимальный ПТА позволяет почке обеспечить нормальный ответ на кратковременную нагрузку аммония хлоридом в виде падения pH мочи ниже 5,5. Однако при проведении пробы с длительной - в течение 3 дней-нагрузкой аммония хлоридом пациенты с проксимальным вариантом ПТА экскретируют значительно меньше ионов аммония, чем здоровые индивидуумы [5].

Необходимо выделять изолированные формы первичного проксимального ПТА и формы, сочетающиеся с другими проксимальными тубулярными дефектами (синдром Фанкони). Клинически для первичной изолированной формы наиболее заметным симптомом является отставание в росте. Рахитоподобные деформации и остеомаляции, если не существует гипопаратиреоза, как это имеет место при синдроме Фанкони, наблюдаются редко. Никогда не бывает нефрокальциноза и уролитиаза, даже в ситуациях, когда присутствует кальциурия. Гипокалиемия и связанные с ней симптомы мышечной слабости также ограничены главным образом синдромом Фанкони.

Попытка выявить первичный дефект при проксимальном типе ПТА привела к представлению об этом состоянии как об одном из проявлений митохондриальной цитопатии, вызванной парциальным дефицитом цитохром С-оксидазы. В опубликованных случаях дефицит или отсутствие фермента обнаруживали в миоцитах и в фибробластах. Основными клиническими проявлениями при этом была нарастающая мышечная слабость, задержка роста и патология глаз и глазодвигательных мышц [10, 22].

Совершенно очевидно, что дефицит цитохром С-оксидазы в митохондриях - не единственная причина проксимального ПТА. Доказательство тому - своеобразие каждого описанного случая. Приводим описание двух из них. Первый опубликован в 1983 г. [16]. Наблюдали мальчика с 3-месячного возраста, у которого периодически возникали приступы учащенного дыхания с цианозом и, кроме того, выявлено размягчение хрящей трахеи. При обследовании - декомпенсированный метаболический ацидоз (pH крови равно 7,0), уровень бикарбонатов плазмы ниже нормы. В моче - бикарбонатурия, равная 1 мэкв/л. При тесте с нагрузкой бикарбонатами - подъем концентрации бикарбонатов в крови и одновременно нарастание бикарбонатурии при pH мочи 6,1. Больному назначено лечение натрия бикарбонатом в дозе по 10 мг/кг в день в течение 3

мес. Параметры КОС нормализовались, почечный порог для бикарбонатов возрос. При обследовании через 6 мес всасывание бикарбонатов нормальное. Приступы тахипноэ прекратились. В данном случае можно предполагать не генетически обусловленный дефект, а постнатальную задержку созревания одной из парциальных функций канальцев, преодоленную организмом к 6-9 мес жизни.

Другое описание опубликовано в 1994 г. [17]. Японские нефрологи наблюдали 16-летнюю девушку с персистирующим изолированным проксимальным ПТА, сочетавшимся с кальцификацией мозга, умственной отсталостью, лентовидной кератопатией, катарактой, глаукомой и низким ростом. Выраженный метаболический ацидоз и гипокалиемия связаны с очень низким почечным порогом реабсорбции бикарбонатов (8 мэкв/л вместо 27 мэкв/л у здоровых). Максимальные величины экскреции с мочой титруемых кислот и ионов аммония нормальные, так же как активность карбоангидразы эритроцитов. Авторы предполагают аутосомно-рецессивное наследование этого дефекта.

Дистальный ПТА (тип I) вызывается нарушением дистальной ацидификации и характеризуется неспособностью понижать pH мочи ниже 5,5 под влиянием стимуляторов системной ацидемии, в том числе при нагрузке аммония хлоридом. Нарушение экскреции аммония вторично по отношению к этому дефекту. Реабсорбция бикарбоната количественно нормальна, но в соответствии с повышенными значениями pH мочи определенная степень бикарбонатурии обязательно присутствует (менее 5% профильтрованного количества). Патологически I тип ПТА может быть разделен минимум на 4 группы [28]:

- классический, или секреторный,
- градиент-дефицитный,
- вольтаж-зависимый,
- пропорция-зависимый.

Функциональная основа классического, или секреторного варианта ПТА I типа - отсутствие H-АТФазы во вставочных клетках собирательных трубочек популяции А, отвечающей за секрецию протона, что доказано различными вариантами иммунохимического анализа биоптатов почек [9, 11]. Неспособность создать значительный градиент концентрации H между люминальной мембраной и внутриклеточной средой в связи с увеличенным противотоком уже секретированного протона определяется как градиент-дефицитный вариант. Он характеризуется тем, что почка сохраняет способность увеличивать парциальное давление CO_2 мочи при максимальной ее алкализации и нормально подкислять мочу в ответ на фуросемид. Одно из

первых документированных описаний ПТА этого типа у ребенка опубликовано в 1996 г. [4].

Механизм развития градиент-дефицитного варианта дистального ПТА у некоторых больных может рассматриваться как вторичный дефект вследствие внутриклеточного ацидоза проксимальных канальцев. Именно ацидоз проксимальных клеток первоначально вызывает высокий уровень экскреции ионов аммония и малое выделение цитратов при отсутствии системного ацидоза или гипокалиемии. Предполагается, что длительное токсическое воздействие высоких концентраций аммиака ведет к повреждению дистальных структур, вызывая развитие градиент-дефицитного варианта дистального ПТА. Таким образом, в ряде случаев проксимальный и дистальный ПТА можно рассматривать как раннюю и позднюю стадии одного процесса [13].

Неспособность поддерживать дистальную трансэпителиальную разность потенциалов с достаточной люмен-негативностью квалифицируется как "пропорция-зависимый" ацидоз. При этом варианте существует постоянный, но незначительно выраженный метаболический ацидоз. После нагрузки бикарбонатом градиент парциального давления CO_2 между кровью и мочой весьма невелик. Один из возможных первичных гистохимических дефектов, приводящих к "пропорция-зависимому" ПТА - дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы-1 [3].

Пациенты с дистальным ПТА обычно существуют с нормо- или гипокалиемией, причем механизм развития гипокалиемии и ее сохранения даже при коррекции ПТА до конца неясен. По мнению японских клиницистов, в ряде случаев вторичный гиперальдостеронизм, вызванный повреждением механизмов сохранения натрия в дистальных канальцах, может увеличивать потерю калия этим отделом нефрона даже после коррекции ацидоза [23].

Вольтаж-зависимый вариант дистального ПТА сопровождается гиперкалиемией из-за нарушения процесса секреции калия. Считается, что субоптимальный отрицательный заряд люминальной мембраны как результат нарушения транспорта натрия вызывает уменьшение секреции ионов калия и водорода в дистальном нефроне. Для диагностики вольтаж-зависимого варианта дистального ПТА у взрослых пациентов использован амилорид (однократно внутрь 20 мг) и буметамид (однократно внутрь 2 мг) соответственно для ингибирования и для стимуляции вольтаж-зависимой секреции ионов калия и водорода [29].

Наиболее типичные клинические признаки дистального ПТА - значительное отставание в рос-

те с деформацией скелета, особенно резко прогрессирующей в предпубертатном периоде, полиурия, гипокалиемия с периодически усиливающейся мышечной слабостью, постоянная гиперкальциурия, нефрокальциноз, нефролитиаз, приводящие к снижению почечных функций. Морфологически у молодых взрослых выявляется хронический тубуло-интерстициальный нефрит с исходом в склероз. Считается, что у детей дистальный ПТА - почти всегда первичный, генетически обусловленный. При описании авторы подчеркивают возможность как "семейных" форм (однотипные проявления у сибсов, рождение детей с ПТА от родителей, находящихся в кровном родстве), так и спорадических случаев. Есть указания на то, что клинически здоровые родственники больных обнаруживают сниженную экскрецию цитратов с мочой [24]. Данные генетического анализа семейных форм дистального ПТА говорят о том, что передача дефекта происходит по аутосомно-доминантному типу, причем развернутая клиническая картина ПТА встречается только у гомозигот [7]. В двух третях случаев первые признаки ПТА отмечаются до 3-месячного возраста: рвота, дегидратация, лихорадка. Надо полагать, что описанная "младенческая" форма ПТА, или болезнь Баттлера - Олбрайта, спонтанно исчезающая к 12-15 мес жизни, является примером несинхронного созревания парциальных функций почки в раннем онтогенезе с задержкой формирования кислоторегулирующих механизмов дистального нефрона. Ряд авторов особо подчеркивают возможность комбинации I типа ПТА, особенно его семейной формы, с нейросенсорной тугоухостью. Выдвинута гипотеза о том, что сенсорная глухота и ПТА I типа - фенотипические проявления единой генетической аномалии. В связи с этим в план обследования всех детей с ПТА обязательно включается аудиограмма [35].

Вторичные формы ПТА описаны при многих патологических состояниях, в первую очередь связанных с аутоиммунным воспалением (системная красная волчанка, хронический активный гепатит [33], тиреоидит Хашимото, синдром Сьегрена [31]. Практически важно учесть, что за последние годы появилось много описаний случаев вторичного ПТА, связанных с приемом медикаментов - бисептола [12], антиконвульсантов [27], цитостатика, применяемого в детской онкологии, ифосфамида [20], препарата для лечения цитомегаловирусной инфекции фоскарнета [25].

В заключение приведем собственный опыт длительного - в течение 10 лет - наблюдения за ребенком, который расценивается нами как больной с дистальным типом ПТА. Мальчик поступил на

нефрологическое отделение нашей клиники с диагнозом направления "пиелонефрит". Поводом для госпитализации послужили патологические анализы мочи в виде "пестрого" мочевого осадка. Ребенок от молодых родителей. В семье и среди дальних родственников много лиц с разными нефроурологическими диагнозами, однако известно, что среди родственников не было лиц с очень низким ростом с выраженной деформацией скелета, с явлениями полиурии и полидипсии. Беременность первая, с токсикозом первой половины, в 16-18 нед мать перенесла грипп, осложнившийся гнойным отитом. Лекарств мать не принимала. Роды быстрые с массой тела ребенка 3100 г, длиной 49 см. Искусственное вскармливание с 3 нед. На первом году развивался удовлетворительно. Отставание в физическом развитии стало заметным с двух лет. В 2 года после пневмонии впервые выявлена патология в моче в виде единичных эритроцитов, протеинурия до 0,33 г/л и единичных зернистых цилиндров. С этого момента ребенок нерегулярно наблюдался районным нефрологом. В момент первой госпитализации в нашу клинику в возрасте 4 лет 5 мес состояние ребенка было удовлетворительным. Рост 85 см, масса тела 11 кг. Общий осмотр выявил признаки полигиповитаминоза, зубы неправильной формы с дефектом эмали, аномалию прикуса. Со стороны костной системы - нерезко выраженные рахитоподобные изменения грудной клетки. Искривлений длинных трубчатых костей не отмечалось. Физикальных отклонений со стороны внутренних органов не обнаружено. Суточный диурез составлял 1300 - 1500 мл. В моче содержание белка в разовых порциях 0,33 - 0,66 г/л, максимальная суточная экскреция 158 мг. Лейкоциты в моче - до 10 в п/зр, по пробе Нечипоренко - до $18 \cdot 10^6$ /л, эритроциты в моче - от 3 до 8 в п/зр, по пробе Нечипоренко - до $1,25 \cdot 10^6$ /л. Удельная плотность мочи в разовых порциях 1002 - 1010, по пробе Зимницкого - 1005 - 1012. Экскреция кальция с мочой 1200 мг/л, фосфора - 3500 мг/л. Реакция мочи стойко щелочная. Клинический анализ крови без изменений. В плазме: мочевины 5,8 ммоль/л, креатинин 0,04 - 0,06 ммоль/л, натрий 139 ммоль/л, кальций 2,2-2,5 ммоль/л, фосфор 0,8 - 1,65 ммоль/л, тенденция к гиперхлоремии (108-115 ммоль/л). Осмоляльность плазмы 270-293 мосм/кг H_2O , осмоляльность мочи 296-419 мосм/кг H_2O . В последующие 5 лет динамики в объективных и лабораторных данных не было. Отмечался медленный рост при резком отставании костного возраста: в 9 лет он соответствовал трем годам. Деформация длинных трубчатых костей в этот период была выражена умеренно

и не мешала ходьбе. На обзорном снимке брюшной полости в 9 лет 7 мес рентгеноконтрастных конкрементов и признаков нефрокальциноза не определялось. По рентгенограммам голеней данных за остеопороз также не было. По данным ультразвукового исследования почек, выполненного впервые в 9 лет 7 мес, отмечены мелкие кальцификаты. За период с 9 лет 7 мес до 14 лет 5 мес рост ребенка увеличился на 14 см: с 119 до 133 см. За этот период резко усилилась вальгусная деформация голеней. В 15 лет мальчик ходил с трудом. Интенсивно нарастал нефрокальциноз. Костный возраст в 13 лет соответствовал 9 годам. По данным сонографии размеры почек соответствовали размерам тела, стенки чашечек значительно уплотнены и утолщены, от стенок чашечек получена акустическая тень, свидетельствующая о кальцификации. За эти годы произошли некоторые изменения и в функции почек. Увеличился диурез до 3 - 4 л. Удельная плотность мочи снизилась до 1000 - 1005. Концентрация креатинина и мочевины в плазме оставалась стойко нормальной. Клубочковая фильтрация по креатинину составляла 67 - 135 мл/мин на стандартную площадь поверхности тела. Реабсорбируемая фракция воды колебалась от 95,1% до 98,9% без тенденции к снижению в динамике. Постоянно сохранялась тенденция к гипокалиемии. Необходимо отметить учащение и усиление клинических симптомов, связанных с гипокалиемией: периодическое усиление мышечной слабости, которая в домашних условиях проходила после приема препаратов калия (и без контроля за уровнем калия в плазме). Концентрация хлора в плазме, несмотря на полиурию, постоянно превышала 100 ммоль/л и в течение 10 лет колебалась от 103 до 117 ммоль/л. Значения избытка оснований в плазме (ВЕ) колебались в пределах от -5 до -21, суточная экскреция аммония варьировала от 3 до 10 ммоль, значения pH мочи - от 7,0 до 8,3. Разница между парциальным давлением CO₂ мочи и крови, определенная только дважды, очень мала: 2,8 и 4,1, что соответствует всем вариантам дистального ПТА [30]. Ребенок практически постоянно получал питательную смесь (жидкость Олбрайта) и щелочное питье в виде 2% раствора соды. Несмотря на постоянно проводимую коррекцию ацидоза, в данном случае не удалось избежать нефрокальциноза и выраженных костных деформаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. Детская нефрология.- Л.: Медицина, 1989.
2. Рут Т. Кислотно-щелочное состояние и электролитный баланс. М.: Мир, 1978.
3. Bergman A.J., Donckerwolcke R.A., Duran M. et al. Rate-dependent distal renal tubular acidosis and carnitine palmitoyltransferase-1 deficiency [Review]// *Pediatric Res.* 1994.- Vol.36, N.5.- P.582-588.
4. Bonilla-Felix M. Primary distal renal tubular acidosis as a result of a gradient defect// *Am. J. Kidney Dis.* - 1996.- Vol. 27, N.3.- P.428-430.
5. Brenes L.G., Sanchez M.I. Impaired urinary ammonium excretion in patients with isolated proximal renal tubular acidosis// *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1993.- Vol.4,N.4.- P.1073-1078.
6. Brown N., Polum H. Renal tubular acidosis in Papua New Guinea// *Papua New Guinea Med. J.* - 1994.- Vol.37, N.1.- P. 45-49.
7. Chaabani H., Hadj-Khlil A., Ben-Dhia N., Braham H. The primary hereditary form of distal renal tubular acidosis: clinical and genetic studies in 60-member kindred// *Clin. Genet.* - 1994.- Vol.45, N.4.- P.194-199.
8. Chang Y.C., Huang C.C., Chiou Y.Y., Yu C.Y. Renal tubular acidosis complicated with hypokalemic periodic paralysis// *Pediat. Neurol.* - 1995.- Vol.13, N1.- P. 52-54.
9. Cohen E.P., Bastani B., Cohen M.R. et al. Absence of H-ATPase in cortical collecting tubules of a patient with Sjogren's syndrome and distal renal tubular acidosis// *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1992.- Vol.3, N.2.- P.264-271.
10. Das A.M., Schweitzer-Krantz S., Byrd D.J., Brodehl J. Absence of cytochrome C-oxidase activity in a boy// *Pediatrics.* - 1994.- Vol.153, N.4.- P.267-270.
11. DeFranco P.E., Haraggsim L., Schmitz P.G., Bastani B. Absence of vacuolar H-ATPase pump in the collecting duct of a patient with hypokalemic distal renal tubular acidosis and Sjogren's syndrome// *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1995.- Vol.6, N.2.- P.295-301.
12. Domingo P., Ferrer S., Cruz J. et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced renal tubular acidosis in a patient with AIDS// *Clin. Infect. Dis.* - 1995.- Vol.20, N.5.- P.1435-1437.
13. Donnelly S., Kamel K.S., Vasuvattakul S. et al. Might distal renal tubular acidosis be a proximal cell disorder?// *Am.J.Kidney Dis.* - 1992.- Vol.19,N.3.- P.272-281.
14. Games C.M., Chan M.D. Renal Tubular Acidosis// *J.Pediat.* - 1983.- Vol.102, N.3.- P.327-340.
15. Goldstein M.B., Bear R., Richardson R.M.A. et al. The Urine Anion Gap: a clinically useful index of ammonium excretion// *Am.J.Med.Sci.*, 1986.- Vol.292, N.4.- P.198-202.
16. Guardamagna O., Ferrero R. Acidosis Tubulare Renale Proximale. Descrizione di un caso// *Minerva Pediatr.* - 1983.- Vol.35, N.4.- P.173-176.
17. Igarashi T., Ishii T., Watanabe K. et al. Persistent isolated proximal renal tubular acidosis- a systemic disease with a distinct clinical entity// *Pediat. Nephrol.* - 1994.-Vol.8, N.1.- P.70-71.
18. Igarashi I. [Renal tubular acidosis. Review]// *Nippon Rinsho. (J. Clin. Med.)*.- 1992.- Vol.50, N.9.- P.2199-2205.

19. Kim G.H., Han J.S., Kim Y.S. et al. Evaluation of urine acidification by urine anion gap and urine osmolal gap in chronic metabolic acidosis// *Am. J. Kidney Dis.* - 1996. - Vol.27, N.1. - P.42-47.
20. Kiss K., Nagy K., Hunyadi K., Simko R. Nephropathia ifoszfamidiall Kezelt betegekben//*Orvosi Hetilap.* - 1994. - Vol.135, №.19. - P.1023-1026.
21. Koul P.A., Saleem S.M., Bhat D. Sporadic distal renal tubular acidosis and periodic hypokalaemic paralysis in Kashmir//*J.Intern. Med.* - 1993. - Vol.233, N.6. - P.463-466.
22. Matsutani H., Mizusawa Y., Shimada M. et al. Partial deficiency of cytochrome C- oxidase with isolated proximal renal tubular acidosis and hypercalciuria// *Child. Nephrol. & Urol.* - 1992. - Vol.12, N.4. - P.221-224.
23. Muto S., Asano Y., Okazaki H., Kano S. Renal potassium wasting in distal renal tubular acidosis: role of aldosterone // *Intern. Med.* - 1992. - Vol.31, N.8. - P.1047-1051.
24. Norman M.E., Feldman N.J., Cohn R.M. Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis// *J.Pediat.* - 1978. - Vol. 92,N.3. - P.394-400.
25. Navarro J.F., Quereda C., Gallego N. et al. Nephrogenic diabetes insipidus and renal tubular acidosis secondary to foscarnet therapy// *Am.J.Kidney Dis.* - 1996. - Vol.27,N.3. - P. 431-434.
26. O'Connel J.E., Colledge N.R. Type IV renal tubular acidosis and spiro lactone therapy in the elderly// *Postgraduate Med J.* - 1993. - Vol.69, N.817. - P.887-889.
27. Rado J.P., Haris A. Metabolic bone disease (anticonvulsant osteomalacia) and renal tubular acidosis in tuberoussclerosis // *Intern. Med.* - 1993. - Vol.32. - P.574-579.
28. Rodriguez Soriano J., Vallo A. Renal Tubular Acidosis// *Pediat. Nephrol.* - 1990. - Vol.4.,N.3. - P.268-275.
29. Schlueter W., Keilani J., Hizon M. et al. On the mechanism of impaired distal acidification in hyperkalemic renal tubular acidosis: evaluation with amilorid and bumetanide//*J. Am. Soc. Nephrol.* - 1992. - Vol.3, N.4. - P.953-964.
30. Strife C.F., Clardy C.W., Varade W.S. et al. Urine-blood carbon dioxide tension gradient and maximal depression of urinary pH to distinguish rate-dependent from classic distal renal tubular acidosis in children// *J. Pediatrics.* - 1993. - Vol.122, N.1. - P.60-65.
31. Suzuki N., Mitamura R., Ohmi H. et al. Hashimoto thyroiditis, renal tubular acidosis, pernicious anaemia and encephalopathy: a rare combination of auto-immune disorders in a 12-year girl// *Europ. J. Pediatr.* - 1994. - Vol. 153, N.2. - P.78-79.
32. Tkacova R., Roland R., Boor A. et al. Type IV renal tubular acidosis associated with Alport's syndrome//*Postgraduate Med J.* - 1993, Vol.69, N.816. - P.823-825.
33. Toblli J.E., Findor J., Sorda J. et al. Latent distal tubular acidosis (dRTA) in primary biliary cirrhosis (PBC) and chronic autoimmune hepatitis (CAH)//*Acta Gastroenterologica Latinamericana.* - 1993. - Vol. 23, N.4. - P.235-238.
34. Zainal D. Renal tubular acidosis in Kelantan, Malaysia - a case review//*Singapore Med. J.* - 1994. - Vol.35, N.3. - P.303-305.
35. Zakzouk S.M., Sobki S.H., Mansour F. El-Anazy F.H. Hearing mimpairment in association with distal renal tubular acidosis among Saudi children// *J. Laryngology & Otology.* - 1995. - Vol. 109, N.10. - P.930-934.

В.В.Ставская, Е.П.Антоненко, Ю.А.Никогосян, В.А.Рабухина, Е.К.Чистова

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРВИТАМИНОЗА D

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, городская больница № 26, городской консультативный нефрологический центр, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: интоксикация кальциферолом, клиника, диагностика.

Введение

Хроническое отравление витамином D развивается большей частью при его избыточном приеме с лечебной или профилактической целью [9]. Гиперкальциемия подобного генеза наблюдалась в 1980 г. в США менее, чем у 5% больных, госпитализированных с высоким содержанием кальция в крови [7]. Более редок и труден для диагностики гипервитаминоз D, вызванный употреблением в пищу предназначенного для профилактики рахита у цыплят масляного концентрата, о большом содержании в котором кальциферола больные не знают. Подобные заболевания были описаны у работавших на птицефермах членах одной или нескольких семей [2, 3] и в 1989 г. у более 100 жителей Одессы, употреблявших масло, купленное вне магазина [1]. Появление в 1993 - 1994 гг. аналогичных заболеваний в Санкт-Петербурге, в 1995 г. в Тюмени [4] вызывает необходимость в более детальном их изучении.

При гипервитаминозе D в крови увеличивается содержание его метаболита гидрооксиферола ($25(\text{OH})\text{D}_3$), образующегося в клетках печени, а уровень возникающего из него в почках кальцитриола ($1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$) снижается или не меняется. Поскольку в практической работе оценка количества в крови этих метаболитов невозможна, мы, как и другие авторы, считали возможным пользоваться только терминами "витамин D" или его синонимом "кальциферол".

Эпидемиологическими особенностями гипервитаминоза D считают развитие заболевания у всех членов семьи и домашних животных (кошек, собак) [1, 3]. Сходные сроки появления первых симптомов, частое повышение температуры позволяют иногда предполагать инфекционный генез болезни. Так, в Одессе все заболевшие были госпитализированы в инфекционную больницу, истин-

ный диагноз был установлен по наличию гиперкальциемии и характеру поражения почек только после отрицательных результатов бактериологических, вирусологических и иммунологических исследований [1].

Хорошо известные, свойственные гиперкальциемии синдромы [2, 6, 9] - нервно-мышечный, кардиоваскулярный, желудочно-кишечный, изменения костей и суставов - наблюдались при хронической интоксикации кальциферолом у 77-96% заболевших, поражения почек - практически у всех [2, 4, 5]. Более редко находили быстрое уменьшение массы тела, повышение температуры, симптом "красных глаз" (своеобразная инъекция сосудов конъюнктивы), белесоватые высыпания на склерах [3, 5, 6].

Влияние гиперкальциемии на состояние почек разнообразно, изучено достаточно полно [2, 5, 6, 9] и схематически приведено в табл.1. Вместе с тем оценка функциональных нарушений в динамике была выполнена в специализированной лаборатории лишь у 3 пациентов [2], сведения о результатах нефробиопсии удалось найти только в двух сообщениях [2, 8]. Настоящее исследование посвящено, поэтому, изучению проявлений и течения хронической интоксикации кальциферолом пищевого генеза в подразделениях городской нефрологической службы.

Пациенты и методы

Клинические особенности гипервитаминоза D были изучены у 17 больных, являвшихся членами 7 семей. 14 из них поступили или были переведены в нефрологическое отделение в остром периоде болезни, 3 пациентов начали наблюдаться после выписки из неврологической клиники и детской больницы. Ранние проявления интоксикации у последних были уточнены при их опросе и по медицинским документам.

Мужчин было 10, женщин 7. Больные были в возрасте: 1 - 6 лет, 5 - 16-25 лет, 5 - 31-45 лет и 6 -

Т а б л и ц а 1

Функциональные нарушения при хроническом отравлении витамином D

Возникающие нарушения	Симптомы
Увеличение экскреции кальция из-за вызванной гиперкальциемией перегрузки почечных механизмов его выделения и уменьшения секреции паратиреоидного гормона	Гиперкальциемия
Вызванные гиперкальциемией спазм афферентных артерий, уменьшение почечного кровотока в коре, обтурация канальцев детритом и кристаллами кальция	Снижение клубочковой фильтрации, увеличение содержания креатинина в крови
Уменьшение реабсорбции в канальцах натрия и осмотически свободной воды	Полиурия, никтурия, жажда, нарушения концентрационной способности почек
Уменьшение реабсорбции калия, фосфора, магния, нарушение обмена H^+ на щелочи, увеличение реабсорбции бикарбонатов	Увеличение выделения с мочой фосфора, натрия, калия, магния, H^+ , кислая реакция мочи, возможен метаболический алкалоз
Использование ионов кальция для выделения кислых оснований	Выпадение кристаллов соединений кальция в канальцах и интерстиции. Образование камней

55-61 год. Две семьи приобрели вызвавшее интоксикацию масло в западных банках на Синявинской птицеферме, остальные купили его на улице из бидонов или цистерны в Приморском, Выборгском районах Санкт-Петербурга и в городе Сосновый Бор Ленинградской области. В Институте жиров в 1 мл этих масел было обнаружено 122 000-133 000 МЕ витамина D (поддерживающая его доза у больных с ХПН 10 000-20 000 МЕ в сутки).

Во время госпитализации и последующего наблюдения у нефролога, помимо рутинных исследований, у всех больных производили комплексную оценку функций почек в лаборатории функциональной диагностики почек НИИ нефрологии и УЗИ органов брюшной полости. Нефробиопсия была сделана у двух пациентов.

Результаты

Первые симптомы гипервитаминоза D возникали через 2-4, реже 6 нед после начала употребления масляного концентрата кальциферола, однако, не зная о его токсичности, больные продолжали его употреблять еще 1-4, 2 пациентов 9 мес. Первые пациенты с этим заболеванием были госпитализированы осенью 1993 г., остальные в августе-октябре 1994 г., что совпадает с описанием нарастания симптомов хронической интоксикации витамином D в летние месяцы из-за увеличения его эндогенного образования под влиянием инсоляции [2]. Кроме того, летом в рационе увеличивалось количество овощей, при кулинарной обработке которых применяется много растительного масла.

Гипервитаминоз D начинался большей частью остро, одновременно у всех членов семьи и имевшихся у 4 из них кошек и одной собаки. Две кошки вскоре погибли.

Клиническая картина хронической интоксикации кальциферолом была разнообразна и зависела в каждом случае от характера и степени поражения отдельных органов и систем. С первых дней болезни постепенно нарастала своеобразная интоксика-

ция и признаки нервно-мышечных нарушений. Возникали головные боли, бессонница или неглубокий прерывистый сон, нередко апатия или повышенная раздражительность. Характерными жалобами были повышенная утомляемость, потеря способности выполнять даже сидячую работу, резчайшая мышечная слабость. Головокружения, кратковременная потеря сознания, судороги бывали реже (табл.2), однако в сочетании с другими явлениями интоксикации и повышением АД послужили основанием для госпитализации двух пожилых женщин с диагнозом "гипертонический криз".

В первые дни обращала на себя внимание необычная даже для тяжелой ХПН заторможенность, амимия, безучастность с устремленным в одну точку взглядом, замедленное понимание простых вопросов и нечеткость ответов. В течение 7-10 дней эти явления исчезали, больные оживлялись, легко вступали в контакт. Более тяжелые поражения нервной системы наблюдались у 5 больных. У двух из них возник пояснично-крестцовый радикулит с мучительными, плохо поддававшимися лечению болями, у остальных периферическая нейропатия с сохранявшимся более года нарушением движения рук, менингеальные явления, энцефалопатия.

Впечатление об остром начале заболевания нередко создавало раннее появление тошноты, рвоты, иногда болей в животе. Пять пациентов с сочетанием этих симптомов с интоксикацией и повышением температуры были направлены в отделение кишечных инфекций, одна больная госпитализирована в хирургическое отделение с подозрением на язвенную болезнь. После выявления у них гипервитаминоза D они были переведены в наше отделение.

У всех больных была анорексия до полного отвращения к еде, особенно сладкой, реже наблюдались извращения вкуса, запоры (см. табл.2). При выполненной у 8 больных, не имевших ранее при-

Т а б л и ц а 2

Клинические проявления гипервитаминоза D

Локализация поражения	как правило	Симптомы, характерные	
		не всегда	процент больных
Нервная система	Своеобразная интоксикация, головные боли, резкая слабость, нарушения сна	Головокружения	41,1
		Обмороки	17,6
		Судороги	17,6
		Менингеальные симптомы	5,8
		Энцефалопатия	5,8
		Периферическая нейропатия с нарушением движения рук	5,8
		Радикулит	5,8
		Рвота	88,2
		Запоры	41,1
		Увеличение печени	58,8
Пищеварительная система	Потеря аппетита, тошнота	Признаки поражения поджелудочной железы	29,6
		Боли в животе	17,6
Общие симптомы	Быстрое уменьшение массы тела	Небольшая лихорадка	29,4
Сердечно-сосудистая система	Ослабление I тона	Транзиторная гипертензия	64,7
		Укорочение времени систолы	17,6
		Токсическая миокардиопатия	7,6
		Артралгии	52,9
Костная система		Боли в костях	35,2
Глаза		Ощущение песка в глазах, затруднение при чтении мелкого шрифта	48,1
		Симптом "красных глаз"	41,1
Кожа и ее дериваты		Мучительный зуд	29,9
		Выпадение волос	11,7
Почки	Полиурия, никтурия, различные нарушения парциальных функций почек	Жжение при мочеиспускании и его учащение	У мужчин 76,4
		Небольшая протеинурия	76,4
		Незначительная эритроцитурия	47,0

наков заболевания желудка, фиброгастроскопии у 4 были обнаружены эрозии либо язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, у одного - поверхностный гастрит. У половины больных при пальпации и по данным УЗИ было найдено увеличение размеров и плотности печени. Реже обнаруживались признаки поражения поджелудочной железы: повышение ее эхогенности, гипергликемия, увеличение уровня амилазы крови (соответственно у 17,6, 29,4% и 5,9% пациентов).

К характерным проявлениям гипервитаминоза D относилось и быстрое уменьшение массы тела. У 8 из 12 пациентов, следивших за ее величиной, она составила 8 кг и более, в том числе у 4 - 15-25 кг. На основании большого похудения, жажды и повышения содержания в крови сахара у больной Ф. был заподозрен сахарный диабет.

В разгаре интоксикации у всех пациентов определялись небольшое расширение границ относительной сердечной тупости в пятом межреберье слева, ослабление I тона, нежный систолический шум на верхушке. Характерные для гиперкальциемии изменения на ЭКГ были редки (см. табл.2) и

длительно сохранялись только у девочки 6 лет. Транзиторная гипертензия до 150-220/90-100 мм рт.ст. была не у всех пациентов и в стационаре быстро исчезала.

Важное диагностическое значение имели наблюдавшиеся лишь у части пациентов изменения со стороны глаз: ощущение постороннего тела, затруднение чтения мелкого шрифта, наличие симптома "красных глаз". Он заключался в расширении мельчайших сосудов, главным образом вокруг радужной оболочки, либо инъекции довольно крупных, располагающихся вдоль склер сосудов. Описываемых в литературе белесоватых высыпаний на склерах ни у одного из больных не было. Окулист каких-либо специфических изменений глазного дна не нашел.

У 5 больных своеобразным проявлением гиперкальциемии был мучительный, усиливающийся по ночам зуд, по поводу которого 2 из них даже обращались к дерматологу. Кроме того, у двух мужчин выпали волосы на голове, у одного из них также на руках и груди. В последующем эти воло-

сяные покровы восстановились, причем взамен седых волос выросли более темные.

Боли в костях и суставах были лишь у части больных, у некоторых возникали в нижней челюсти при жевании. Вместе с тем, осмотр суставов и рентгенограммы пальцев рук патологических изменений не выявили.

На фоне описанных разнообразных проявлений гипервитаминоза D признаки поражения почек были обнаружены только при целенаправленном обследовании. При детальном расспросе выявилось наличие у всех больных жажды, полиурии, никтурии, у мужчин любого возраста жжение при мочеиспускании и его учащение. У некоторых из них необходимость в опорожнении мочевого пузыря возникала 3-6 раз за ночь. Большая частота мочеиспускания и в дневное время и его болезненность только у мужчин, возможно, зависели от анатомических особенностей их уретры, раздражаемой солями кальция.

Обычные анализы мочи оказались при этой патологии мало информативными. Протеинурия была не у всех больных и лишь у 6 из них достигала 0,12-0,30 г/л. Еще реже выявлялась весьма небольшая эритроцитурия (8-15 и только у одного пациента до 40 эритроцитов в поле зрения, см. табл.2).

Изменения парциальных функций почек могли быть детально изучены лишь у 14 больных, лечившихся в нефрологическом отделении. Сведения о функциональных нарушениях у 3 больных, находившихся в остром периоде болезни в неспециализированных стационарах, ограничивались данными о транзиторном увеличении креатинина сыворотки крови у одного из них.

В разгаре болезни у всех пациентов была полиурия. Суточное количество мочи доходило у 6 больных до 2,6-3,2 л, у 6 составляло 2,0-2,5 л и только у 2 пациентов было 1,8 л.

В период выраженной интоксикации у всех пациентов значительно ухудшалась концентрационная способность почек, возникала никтурия и изогипостенурия. Примерами резкого преобладания ночного диуреза над дневным могут быть такие их соотношения: 1650 и 1050 мл, 1010 и 620 мл. Относительная плотность мочи менялась в течение суток у 4 больных только на 2-4, у остальных на 5-9 единиц урометра и ни у кого из них не превышала 10-15 его единиц.

Одновременно у 88,2% больных развивалась азотемия с увеличением содержания креатинина в плазме крови и уменьшение клубочковой фильтрации. За время пребывания в стационаре азотовыделительная и фильтрационная способность почек восстановилась у 50% больных, а у остальных значительно улучшилась (табл.3).

Таблица 3
Содержание в сыворотке крови креатинина и клубочковая фильтрация у больных с хронической интоксикацией витамином D (по числу больных)

	Число больных	
	при первом исследовании	при выписке
Креатинин в сыворотке крови, в ммоль/л		
0,11-0,135	2	7
0,14-0,18	1	3
0,21-0,33	9	4
0,43-0,47	2	-
Клубочковая фильтрация, в мл/мин		
14-28	8	-
29-49	3	6
55-65	3	1
66-70	-	3
71-107	-	4

При первом обследовании высокое содержание общего кальция в сыворотке крови (2,7-3,3 ммоль/л) было найдено только у половины пациентов, у остальных оно было в пределах 2,4-2,6 ммоль/л. Возможно, что причиной таких результатов было 2-3-недельное пребывание этих пациентов в других больницах, во время которого они уже масляного концентрата кальциферола не получали. Гипофосфатемия выявлялась несколько чаще (табл. 4). Необходимо подчеркнуть, что подобные соотношения уровней кальция и фосфора в крови для ХПН другого генеза необычны и, возможно, могут служить одним из диагностических критериев гипервитаминоза D.

Дисфункции канальцев манифестировались также повышенным выделением с мочой натрия, хлоридов, неорганических фосфатов и увеличением их экскретируемых фракций у 71,4-85,7% больных. У половины обследованных был умеренно снижен аммонийогенез (см. табл.4).

Выраженное поражение канальцев было найдено и при нефробиопсии, произведенной в разгаре заболевания у больного В., при содержании в крови 0,22 ммоль/л креатинина и уменьшении клубочковой фильтрации до 37,6 мл/мин. Несмотря на небольшую длительность интоксикации кальциферолом (3,5 мес), у него уже возник значительный диффузный склероз стромы коркового и мозгового вещества, часть канальцев была в состоянии суб- и атрофии. В сохранившихся канальцах имелась выраженная зернистая дистрофия, нарушения щеточной каймы. При электронной микроскопии была выявлена ее выраженная деструкция, уменьшение числа органелл в отдельных тубулярных

Таблица 4

Некоторые показатели комплексного функционального обследования больных с хронической интоксикацией витамином D

Показатель	Характер изменения	Частота изменения, в %	Пределы колебаний индивидуальных величин	$\bar{X} \pm m$
Кальций в сыворотке крови (ммоль/л)	Увеличение	50,0	2,4 - 3,3	2,89 0,15
Неорганический фосфор в сыворотке крови (ммоль/л)	Уменьшение	64,2	0,4 - 1,2	0,74 0,02
Экскреция с мочой (ммоль/сут):				
кальция	Увеличение	64,2	0,7 - 10,5	4,07 0,61
аммония	Уменьшение	64,2	15,0 - 40,0	21,0 3,4
Экскретируемые фракции (%):				
натрия	Увеличение	85,7	0,8 - 4,0	2,12 0,29
хлора	Увеличение	85,7	1,3 - 8,4	3,4 0,59
неорганических фосфатов	Увеличение	71,4	14,6 - 85,8	51,2 0,4

клетках. Характерным признаком гипервитаминоза D было наличие в просвете единичных канальцев нежных отложений извести.

Изменения клубочков были менее значительны и выявлены главным образом при электронной микроскопии. Была найдена деформация капиллярных петель со сдавлением некоторых из них до полной облитерации, участки утолщения базальных мембран вследствие коллапса петли, сужение мочевого пространства благодаря увеличению в размерах и набуханию подоцитов, сближению и слиянию их ножек. В клубочках была незначительная пролиферация клеток мезангия.

УЗИ почек обнаружило только повышение эхогенности почечной паренхимы у 4 больных, сохранявшееся у них и при повторном исследовании. Возможную ее зависимость от отложения извести в канальцах позволяют предполагать у одного больного приведенные выше результаты нефробиопсии, у остальных более длительное, чем в других случаях, употребление масляного концентрата кальциферола (4-9 мес) и крайне медленное уменьшение функциональных расстройств.

При проведении в стационаре симптоматической терапии, дополненной у 6 пациентов разным по длительности приемом преднизолона, самочувствие и состояние пациентов быстро улучшилось, однако у 9 из них нарушения парциальных функций почек, особенно азотовыделительной и/или фильтрационной (см. табл.3) до выписки не исчезли. К сожалению, в дальнейшем нефролога посещали только 6 из них.

Содержание в крови креатинина и клубочковая фильтрация нормализовались у 3 больных лишь через 8-14 мес, у остальных через 1-2,5 года после выписки оставались измененными.

У нескольких больных, несмотря на сохранявшуюся почечную недостаточность, содержание кальция в крови на протяжении 1-1,5 года колебалось у верхней границы нормы с отдельными повышением до 3,1 ммоль/л, а фосфора было преимущественно уменьшенным (0,6-0,8 ммоль/л). Столь же длительно выявлялась гиперкальциурия, увеличение экскретируемой фракции натрия, хло-

ра, неорганического фосфора и уменьшение аммониегенеза.

Медленное или неполное восстановление функций почек после интоксикации кальциферолом зависело, вероятно, от характера и тяжести остающихся морфологических изменений почечной ткани. Возможность длительного сохранения последних при полном клиническом благополучии убедительно показали результаты биопсии больного Ж., перенесшего осенью 1994 г. гипервитаминоз D пищевого генеза с увеличением содержания кальция в крови до 2,7 ммоль/л, умеренной азотемией и выраженными канальцевыми дисфункциями. Хотя перечисленные нарушения с осени 1995 г. исчезли, при нефробиопсии 17.10.96 г. были найдены изменения ряда почечных структур.

В некоторых клубочках имелись сращения капиллярных петель с наружным листком капсулы Боумена, умеренная гиперклеточность за счет увеличения количества мезангиоцитов и эндотелия, неравномерное утолщение и удвоение базальных мембран. Определялась резко выраженная дистрофия в эпителии канальцев с разрушением апикальных отделов, десквамацией клеток и их очаговой пролиферацией. В интерстиции имелись участки склероза.

Обсуждение

Все изложенное свидетельствует о поражении при хронической интоксикации кальциферолом нервной, пищеварительной систем, почек, реже других органов и разнообразии возникавших симптомов. Хотя в нефрологическое отделение поступали только пациенты с признаками почечной недостаточности, частота большинства имевшихся у них проявлений гипервитаминоза D, в том числе полиурии, никтурии, снижения относительной плотности мочи, была сходна с описанной другими авторами [1-4, 7-9]. Благодаря указанному критерию отбора больных, нарушения азотовыделительной, фильтрационной способности почек и канальцевые дисфункции наблюдались нами чаще, чем другими исследователями. Важным диагностическим признаком вызванной кальциферолом интоксикации было необычное для терминальной ХПН

другого генеза отсутствие гипокальциемии и низкое содержание в крови неорганического фосфора.

К особенностям гипервитаминоза D следует отнести и выявленные при биопсии, произведенной через год после клинического выздоровления, не только склеротические изменения, но и признаки еще активного процесса. Обнаружить их другими методами обследования было невозможно. Одновременно произведенное УЗИ и комплексное функциональное обследование каких-либо изменений не выявили. Безусловно, данных единственной выполненной у реконвалесцента после интоксикации кальциферолом биопсии недостаточно для серьезных выводов. Представляется, однако, целесообразным рассматривать перенесенный гипервитаминоз D как фактор риска ухудшения функций почек при развитии в последующем каких-либо интоксикаций или заболеваний.

Особого упоминания заслуживают обнаруженные у обоих наших больных и пациентки, نابодавшейся В.М.Ермоленко и соавт.[2], изменения клубочков, необычные для гиперкальциемии. Сходство изменения отдельных структур клубочка с проявлениями некоторых морфологических форм ХГН затрудняла их оценку даже опытными морфологами. Генез и специфичность подобных изменений нуждаются в дальнейшем изучении.

Заключение

Закономерное поражение почек при гипервитаминозе D пищевого генеза в значительной мере определяет дальнейшую судьбу больного. Даже 2-4-месячное употребление содержащего кальциферол масла вызывает долго сохраняющиеся анатомические изменения почечной ткани, более длительное может привести к нефрокальцинозу и ХПН. Большое значение имеет, поэтому, по-возможности раннее распознавание этих участвовавших за последние годы заболеваний.

Основными диагностическими критериями поражения почек, вызванного употреблением содержащего витамин D масла, являются:

1. Сочетание своеобразной интоксикации, анорексии, тошноты, рвоты, быстрого уменьшения массы тела, симптома "красных глаз", возможно, более в костях и суставах, лихорадки, зуда.

2. Небольшие изменения в анализах мочи или их отсутствие при одновременной полиурии, никтурии, нарушении концентрационной и азотовыделительной функций почек, снижении клубочковой фильтрации и наличии своеобразных канальцевых дисфункций.

3. Гиперкальциемия, гипофосфатемия даже при выраженной почечной недостаточности, гиперкальциурия, увеличение экскреторной фракции натрия, хлора, неорганических фосфатов, снижение аммониегенеза.

4. Одновременное развитие сходных заболеваний у всех членов семьи и имеющих кошек и собак.

5. Сведения об употреблении купленного у случайных продавцов растительного масла и наличие в нем витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветчинин В.В., Компанцев Н.Ф., Кирсенко В.В. и др. Отравление витамином D, напоминающее эпидемический процесс// Врач.дело.-1988.-N1.-С.102-104.
2. Ермоленко В.М., Спиричев В.Б., Рождественская Т.М. Хроническая интоксикация витамином D// Тер.арх.-1984.-Т.56, N7.-С.120-125.
3. Калинин Н.И., Пучков Г.И., Маматов Е.П. О гипервитаминозе D // Казанский мед.журн.- 1981.-Т.62, N12.-С.52-53.
4. Пуртова Л.Л., Ковальчук Д.Е., Жмуров В.А. и др. Динамика гиперкальциемии и показатели функции почек при отравлении кальциферолом//Сборник трудов IV ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара 25-28 июня 1996 г.- СПб.-1996.-С.210.
5. Шевлягина М.И., Гилюнова Н.И., Гродон Р.И. и др. D-гипервитаминоз у взрослых// Клин.мед.-1968.-Т.46, N1.-С.31-36.
6. Becker H., Sarre H. Sekundäre Nierenfunktionsstörungen// Nierenkrankheiten/ H.Sarre.-Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1976.-K.45.- S.512-538.
7. Frisken R.A., Health D.A., Bold A.M.Hypercalcaemia - a hospital survey// Q.Y.Med.-1980.-Vol.196.-P.405-406.
8. Olsen S., Solez K. Acute tubular necrosis and toxic renal injury// Renal Pathology with clinical and functional correlations/ Eds. C.G Tisher, B.M.Brenner.- Philadelphia: Saunders, 1994.-Vol.1-P.769-809.
9. Sutton R.A.Y., Diras Y.H. Disturbances of calcium and magnesium metabolism// The kidney/ Eds. B.M.Brenner, F.C.Rector - Philadelphia: W.B.Saunders, 1991.- Vol.1.- P.841-887.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГИПЕРВИТАМИНОЗА D

В.В.Ставская, Е.П.Антоненко, Ю.А.Никогосян, В.А.Рабухина, Е.К.Чистова

Наблюдалось 17 больных, употреблявших растительное масло с большим содержанием кальциферола в течение 2-9 мес. Наиболее часто возникало поражение нервной, пищеварительной систем, почек, реже других органов и тканей. Диагноз облегчали эпидемиологические особенности гипервитаминоза D - одновременное заболевание всех членов семьи, имевшихся у них кошек и/или собак, и наличие симптома "красных глаз". Поражение почек проявлялось нарушением концентрационной способности почек, азотемией, уменьшением фильтрации и своеобразной канальцевой дисфункцией. Клинические симптомы заболевания исчезли у всех больных к выписке, функциональные нарушения сохранялись у 5 больных еще 1,0 - 1,5 года, у 2 - 2,5 года. На нефробиопсии, помимо выраженного поражения канальцев и отложения в них извести, были обнаружены и изменения клубочков. Через год после клинического выздоровления полной регрессии морфологических изменений еще не было.

CLINICAL FEATURES OF THE VITAMIN D HYPERVITAMINOSIS

V.V.Stavskaya, E.P.Antonenko, Yu. A. Nikogosyan, V.A.Rabuchina, E.K.Chistova

We observed seventeen subjects, who used vegetable oil with large content of calciferol for 2-9 month. The diagnosis was facilitated by the hypervitaminosis D epidemiological features: simultaneous disease revealing in all members of the same family and in their cats and dogs, "red eyes" symptom. The kidneys, nervous system and gastrointestinal tract lesions were more often than of the other organs and systems disorders. The kidneys lesions manifested by decreased concentration ability, azothemia, diminished glomerular filtration rate and peculiar tubular dysfunction. Clinical symptoms of the vitamin D hypervitaminosis disappeared at discharge patients from the hospital. In five cases kidney functional disturbances persisted for 1-1.5 years, in two - for 2-2.5 years. There were marked tubular lesions and lime deposits in tubules in nephrocytates. Glomerular changings also had been found. There were no complete regression of morphological signs during one year after clinical remission.

Журнал "Нефрология" публикует сообщения по актуальным вопросам клинической и экспериментальной нефрологии и смежных областей (физиология и патология водно-солевого гомеостаза, состояние почек при других заболеваниях, методы эфферентной терапии и т.д.). Журнал представляет информацию по следующим рубрикам:

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Заметки из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т.д.)

- Реклама

В качестве передовых статей журнал публикует работы, написанные преимущественно по заказам редакции.

Статьи должны быть написаны на русском языке. Они представляются в редакцию на дискетах, подготовленными на любом IBM-совместимом компьютере в текстовых редакторах "Лексикон", Word 2.0, 6.0, Q-edit с распечаткой текста на бумаге в двух экземплярах. Допускается представление работ не на дискетах, а напечатанными в двух экземплярах на одной стороне листа белой непрозрачной бумаги формата А4 (297 x 210 мм) на пишущей машинке с четким шрифтом или компьютерном принтере. Работы должны печататься через два интервала с полями: сверху 20 мм, слева 30 мм, справа 10 мм, снизу 25 мм.

Все статьи, направленные в журнал из Российской Федерации, должны сопровождаться актами экспертизы.

Объем статьи не должен превышать: передовая статья - 22 страницы; обзор, лекция - 15 страниц; оригинальная статья - 10 страниц; краткие сообщения, заметки из практики, методические сообщения - 5 страниц; заметки из раздела "Дискуссия и информация" - 3 страницы.

Редакция оставляет за собой право предложить авторам внести исправления в присланную статью или сократить ее до краткого сообщения.

Статьи, направленные в журнал, должны иметь следующие разделы.

1. Титульный лист (печатается на отдельной странице). Включает инициалы и фамилии авторов, название статьи, 4 - 5 ключевых слов по теме ра-

боты. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами статьи.

2. Реферат (печатается на отдельной странице). Отражает цель, основные методы исследования, важнейшие результаты. Объем его не должен превышать 200 слов. Редакция будет признательна авторам, приложившим реферат на английском языке.

3. Сведения об авторах (печатаются на отдельной странице). Включают фамилию, имя и отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и ученое звание, почтовый адрес и телефон каждого автора статьи. Следует указать с кем из авторов редакция может вести переписку.

4. Основной текст оригинальной статьи включает следующие подразделы, расположенные в таком порядке: введение; пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); результаты; обсуждение; заключение.

Рубрикация обзора или лекции может быть произвольной.

5. Список литературы (печатается с новой страницы).

6. Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер, название и печататься на отдельной странице. Все графы в таблицах должны иметь заголовки, сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТ 1-5-68.

7. Рисунки должны быть выполнены в двух экземплярах на одной стороне отдельных листов плотной белой гладкой бумаги размером не более 20 x 30 см черной тушью, микрофотографии и рентгенограммы - на глянцевой бумаге (холодный глянец). На обратной стороне каждого рисунка указывается фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечается верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

Рисунки могут также представляться, выполненными в формате *.rsx, на дискетах.

Данные, представленные на рисунках, не должны дублироваться в таблицах. Место каждой таблицы или рисунка в тексте отмечается на полях.

8. Подписи к рисункам (представляются на отдельной странице). В подписях к микрофотографиям должны быть указаны увеличение, способ окраски или импрегнации. В подписях не допускается воспроизведение небуквенных и нецифровых знаков (квадраты, кружки и т.д.), обозначенных на рисунке.

В материалах, направляемых в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все сокращения, используемые в статье, должны быть тщательно расшифрованы, кроме символов химических элементов, сокращенных названий метрических единиц.

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например, [1]) в алфавитном порядке (сначала работы на русском языке, затем на иностранных). Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

Список литературы составляется в алфавитном порядке, сначала работы отечественных авторов, затем иностранные. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, - среди работ отечественных авторов.

Список литературы оформляется в соответствии с действующим ГОСТом. Если цитируются несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке.

В статьях, написанных более чем 4 авторами, указываются фамилии первых трех из них, а далее ставится "и др.". При 4 авторах указываются все фамилии.

Названия отечественных журналов следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных - в рекомендованных "Index Medicus".

Примеры:

1. Романенко В.Д. Физиология кальциевого обмена.- Киев: Наукова думка, 1975.- 171 с.

2. Наточин Ю.В. Физиология почки // Клиническая нефрология /Ред. Е.М. Тареев.- М.: Медицина, 1983.- С. 33-75.

3. Румянцев А.Ш., Маранова Н.В., Васильев А.Н. и др. Влияние качества воды на белковый катаболизм у диализных больных // Диализное лечение больных с ХПН: Рабочее совещание главных нефрологов и заведующих отделениями хронического гемодиализа 13-15 декабря 1995 г. - СПб., 1995.- С. 73.

4. Барт Б.Я., Овчинникова Н.А., Рудаков А.В. и др. Диагностическая значимость различных методов исследования в распознавании реноваскулярной гипертензии на догоспитальном этапе // Тер. арх.- 1995 .- Т. 67, N 1.- С. 7-9.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, Россия, ул. Л. Толстого, 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, НИИ нефрологии, О.В. Митрофановой.

Телефон: (812) 346-39-26, факс (812) 234-91-91.

