


НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ЛИПИДЫ И ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
Lipids and progression of glomerulonephritis

ЛПНП-АФЕРЕЗ В ЛЕЧЕНИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ
LDL-apheresis in treatment of hyperlipidemia

*МОНОНУКЛЕАРЫ И ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ*
*Mononuclears and kidney lesions
in glomerulonephritis*

ЛЕЧЕНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ
Treatment of diabetic nephropathy

*МЕХАНИЗМЫ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ
ПОВРЕЖДЕНИЙ*
Mechanisms of tubulointersitial damage

ДИАЛИЗНЫЙ АМИЛОИДОЗ
Dialysis-associated amyloidosis

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КРИЗОВ ОТТОРЖЕНИЯ
Prevention and treatment of the grafts rejection

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ.
Other materials. Information.

2

1997 ТОМ 1
VOL. 1

Посвящается  100 -летию

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО

ГОСУДАРСТВЕННОГО

МЕДИЦИНСКОГО

УНИВЕРСИТЕТА

имени академика

И. П. ПЛАВОВА



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, Uzbekistan), 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 • № 2 • 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.Есян, 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 • № 2 • 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:

№ 000 700 002 в КБ

“Московский деловой мир” филиал Санкт-Петербургский,
корр. счет № 800 161 094 в ЦРКЦ ЦБ РФ по СПб, БИК 044 030 894,
ИНН 7813094079 с формулировкой
перечисления “Членский взнос (ФИО) за 1997 год,
НДС не облагается”.

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

Зав. редакцией *Т.Ю.Солнушкина*
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 20.04.97. Подписано в печать 17.06.97. Формат бумаги 60x90^{1/8}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Заказ № .

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.

Передовые статьи

СМИРНОВ А.В.
Дислиппротеидемия как один из неиммунных механизмов прогрессирования склеротических процессов в почечной паренхиме

Обзоры и лекции

ЗУСКА М.
ЛПНП-аферез: технико-оперативные и клинические аспекты H.E.L.P.- системы

ДОБРОНРАВОВ В.А.
Диабетическая нефропатия: современные подходы к лечению

ДЕГТЕРЕВА О.А., СТРОКОВА Л.А.
Клиническое значение сочетанного применения ультразвукового и радионуклидного методов исследования почек при хроническом гломерулонефрите

СМИРНОВ А.В.
Амилоидоз у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом

Оригинальные статьи*Клинические исследования*

КАЗИМИРОВ В.Г., ЩЕРБАКОВА Е.О., ПЕРЛИН Д.В., ПРОКОПЕНКО Е.И.
Сравнительная оценка применения в профилактике и лечении острого отторжения трансплантата почки препаратов антитимоцитарного глобулина: ATG (Fresenius) и антилимфолина (НИИ клинической и экспериментальной иммунологии)

РАКИТЯНСКАЯ И.А., РЯБОВ С.И.
Роль мононуклеаров в поражении нефрона у больных хроническим гломерулонефритом. Сообщение I

ЕСАЯН А.М., МОГИЛЬНЕР А.Б., КАЮКОВ И.Г., ЕРМАКОВ Ю.А.
Диагностическое значение определения экскреции неорганического фосфора у больных гломерулонефритом и пиелонефритом в стадии хронической почечной недостаточности

КОМАНДЕНКО М.С., СЕРЕЖИН Б.С., КОЗЛОВ В.В.
Роль сенсibilизации в прогрессировании тубуло - интерстициальной патологии

ПЕТРОВА Н.Н.
Тревожные расстройства у больных хронической почечной недостаточностью в условиях лечения гемодиализом

Advanced articles

7 SMIRNOV A.V.
Dislipoproteinemia as the nonimmune mechanism of the progression renal parenchymal sclerosis

Reviews and lectures

13 SUSCA M.
LDL-apheresis: technico-operative and clinical aspects of the H.E.L.P.- system

18 DOBRONRAVOV V.A.
Diabetic nephropathy: a current approach to treatment

24 DEGTERYOVA O.A., STROKOVA L.A.
Clinical significance complex use of ultrasound and radionuclid methods in evaluation of the kidneys in chronic glomerulonephritis

32 SMIRNOV A.V.
Amyloidosis in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis

Original articles*Clinical investigations*

37 KAZIMIROV V.G., SHCHERBAKOVA E.O., PERLIN D.V., PROKOPENKO E.I.
The comparing trial rabbit and goat antihuman thymocyte immunoglobulins in prevention and treatment of kidney grafts rejection

45 RAKITYANSKAYA I.A., RYABOV S.I.
The role of mononuclears in nephron damage in patients with chronic glomerulonephritis. Communication I

53 ESSAYAN A.M., MOGILNER A.B., KAYUKOV I.G., ERMAKOV YU. A.
Diagnostic significance of the inorganic phosphorus excretion determination in patients with glomerulonephritis and pyelonephritis at the stage of chronic renal insufficiency

56 KOMANDENKO M.S., SEREGIN B.S., KOZLOV V.V.
The role of sensibilisation in progression of tubulointerstitial lesions

61 PETROVA N.N.
Anxious disorders in patients with end-stage renal disease undergoing hemodialysis

- | | | | |
|--|----|---|--|
| <p>КАЮКОВ И.Г., ХАДИКОВА Н.Г., ЕРМАКОВ Ю.А., НИКОГОСЯН Ю.А., ЕСАЯН А.М., КУЧЕР А.Г. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломерулонефрите</p> | 66 | <p>KAUYKOV I.G., CHADIKOVA N.G., ERMAKOV YU.A., NIKOGOSYAN YU.A., ESSAYAN A.M., KUCHER A.G. Renal calcium transport changes in chronic glomerulonephritis: Role in prognosis and pathogenesis</p> | |
| <p>ТУГУШЕВА Ф.А., КУЛИКОВА А.И., КОНОШКОВА Р.Л., РЯБОВА Т.С., ЗУБИНА И.М. О влиянии предуктала-20 на ишемию миокарда и показатели липопероксидации в крови больных с хронической почечной недостаточностью, получающих регулярный гемодиализ</p> | 73 | <p>TUGUSHEVA F.A., KULIKOVA A.I., KONOSHKOVA R.L., RYABOVA T.S., ZUBINA I.M. The influence of preductal-20 on the myocardial ischemia and the indices of lipoperoxydation in the blood of patients with chronic renal insufficiency treated by regular hemodialysis</p> | |
| <p>КУЧЕР А.Г., ЕСАЯН А.М., ШИШКИНА Л.И., НИКОГОСЯН Ю.А., ЕРМАКОВ Ю.А., КАЮКОВ И.Г. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей</p> | 79 | <p>KUCHER A.G., ESSAYAN A.M., SHISHKINA L.I., NIKOGOSYAN YU.A., ERMAKOV YU.A., KAYUKOV I.G. The influence of vegetable and meat protein loads on the kidney functions in healthy persons</p> | |
| <p>КАБАКОВ А.Б., ПЕТРОВА Н.Н., ЯКОВЕНКО И.А. Реабилитационные аспекты активных методов лечения больных с хронической почечной недостаточностью</p> | 85 | <p>KABAKOV A.B., PETROVA N.N. YAKOVENKO I.A. Rehabilitation aspects of the active methods of treatment in end-stage renal disease patients</p> | |
| <p><i>Экспериментальные исследования</i></p> | | <p><i>Experimental investigations</i></p> | |
| <p>БАРАБАНОВА В.В., БЕРЕСНЕВА О.Н. Сравнительный анализ функциональной активности гепатоцитов и микрососудов печени при экспериментальном гиперпаратиреозе и хронической почечной недостаточности у крыс</p> | 92 | <p>BARABANOVA V.V., BERESNEVA O.N. Comparative analysis of the hepatocytes and liver microvessels functional activity in experimental hyperparathyreosis and chronic kidney insufficiency in rats</p> | |
| <p>ВЫРИКОВ К.А., КЛЕЧИКОВ В.З., БЕРЕСНЕВА О.Н. Гистохимическая характеристика проксимальных извитых канальцев при почечной недостаточности в экспериментальном и клиническом исследованиях</p> | 95 | <p>VIRIKOV K.A., KLECHIKOV V.Z., BERESNEVA O.N. Histochemical evaluation of the proximal convoluted tubules in patients with renal failure and in experimental uremia</p> | |
| <p>ОГЛУЗДИНА М.В., БАРАБАНОВА Т.А., ПЕНЧУЛ Н.А., ШИШКИНА Л.И., БЕРЕСТОВИЦКАЯ В.М. Влияние фенибута на функциональную активность гладкомышечных клеток сосудов и миокарда при развитии экспериментальной уремии у крыс</p> | 98 | <p>OGLUZDINA M.V., BARABANOVA T.A., PENCHUL N.A., SHISHKINA L.I., BERESTOVICKAYA V.M. The influence of phenibut on the myocard and vascular smooth muscle cells functional activity in progression of experimental uremia in rats</p> | |

А.В.Смирнов

ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ КАК ОДИН ИЗ НЕИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЕ

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

Ключевые слова: липопротеиды, гломерулонефрит, прогрессирование.

Key words: lipoproteins, glomerulonephritis, progression.

Крупным достижением нефрологии последних 10-15 лет явилось клиническое и экспериментальное обоснование положения о том, что механизмы возникновения, развития и прогрессирования хронических почечных заболеваний неоднозначны [40]. Хронический гломерулонефрит (ХГН), начавшись как чисто иммунное заболевание, в дальнейшем характеризуется неуклонным прогрессированием с развитием гломеруло- и тубуло-интерстициального склероза [10, 11]. Темпы ухудшения функции почек у больных ХГН индивидуальны, на определенных этапах заболевания они зависят от клинической симптоматики (суточная потеря белка, наличие нефротического синдрома - НС, частота обострений, уровень АД и пр.) [4, 25], однако при снижении скорости клубочковой фильтрации до 25 мл/мин развитие терминальной уремии становится неизбежным, даже при отсутствии активности воспалительного процесса [7].

В литературе обсуждаются несколько неиммунных механизмов прогрессирования склеротических изменений в почке. Среди них выделяют: повышение системного артериального давления, гиперфильтрацию и внутригломерулярную гипертензию, протеинурию, гипераммониемию, расстройства коагуляционной системы, поражение эпителиальных, мезангиальных и эндотелиальных клеток цитокинами, гиперлипидемию (ГЛП) [40, 42, 58].

Следует заметить, что на связь между жировым обменом и поражением почек впервые

было указано R.Virchow в 1860 г. [Цит. по 36], который сообщил о "жировом метаморфозе" почек и одновременно высказал мысль о неопределенности их происхождения (паренхиматозном или плазменном). Связь между системными нарушениями липидного обмена и специфическими морфологическими признаками поражения почек была установлена в 1916 г. F.Munk [Цит. по 36], которым был предложен термин "липоидный нефроз". Говоря об историческом аспекте проблемы, следует отметить фамилии исследователей P.Kimmelstil и C.Wilson (1936), описавших морфологические изменения при диабетическом гломерулосклерозе и отметивших присутствие внутригломерулярных депозитов липидов [39], а также S.L.Wilens и S.K.Ester (1951), предположивших участие ГЛП и внутригломерулярной гипертензии в патогенезе диабетического гломерулосклероза [64].

Научный интерес к проблеме участия плазменных липидов и липопротеидов в развитии склеротических процессов в почечной паренхиме возобновился в 1982 г. после опубликования J.F.Moorhead et al. в журнале "Lancet" в рубрике гипотез, статьи под названием "Нефротоксичность липидов при хронических прогрессирующих гломерулярных и тубуло-интерстициальных болезнях" [44]. Данная гипотеза позволила по-новому оценить экспериментальные данные, накопившиеся к тому времени в литературе. Ранее было установлено, что у различных животных (крысы, морские свинки, кролики), содержащихся на холестеринной диете, при гистологическом исследовании почек наблюдалось более выраженное, по сравнению с контролем, развитие гломерулосклероза [24, 59, 60]. Однако данная

экспериментальная модель была явно недостаточной для суждения о механизмах участия ГЛП в формировании склеротических процессов в почечной ткани, так как было показано, что диета, обогащенная холестерином, вызывает гломерулярную гипертензию и, следовательно, прогрессирование гломерулосклероза (ГСК) могло быть связано с гемодинамическими, а не с метаболическими причинами [34]. Определенным шагом вперед в разрешении указанных противоречий явилось доказательство ускоренного формирования гломерулосклероза у крыс с наследственно обусловленным ожирением (линия Zucker) или с генетически детерминированной гиперлипидемией (линия Imai) [33, 36, 53, 65]. Прямые микропункционные исследования, проведенные у крыс линии Zucker, не подтвердили значимой роли внутригломерулярного гемодинамического фактора [20]. Вместе с тем, не следует противопоставлять один фактор другому, так как в их действии может проследиваться синергизм [53]. Действительно, гломерулярная гипертензия способствует проникновению макромолекул, включая липопротеиды, в мезангий клубочка [45]. Макромолекулярные субстанции стимулируют пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими матрикса в избыточных количествах, что может рассматриваться как клеточная и молекулярная основы формирования гломерулосклероза [14, 37, 44]. Развитие фокального гломерулосклероза у крыс с ожирением замедлялось как в случае использования только гиполипидемических препаратов (ловастатин, клофибрат) [21, 37], так и при назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [53]. В последнем случае, помимо нормализации транскапиллярного гидравлического давления, отмечалось снижение холестерина сыворотки крови [53]. Применение ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы (мевинолин, ловастатин) и клофибрата задерживало развитие гломерулосклероза в условиях классической (гиперфильтрационной) модели хронической почечной недостаточности (ХПН), формируемой путем удаления 5/6 почечной ткани у крыс [21, 33]. Использование ингибиторов АПФ (эналаприл) у крыс линии Imai с генетически детерминированной гиперлипидемией приводило к снижению гиперхолестеринемии, протеинурии и уменьшению выраженности развития гломерулосклероза [50,

51]. В описываемых экспериментальных моделях формирование ГСК, помимо эндогенной гиперлипидемии, во многом определялось возрастным фактором [65]. В связи с этим, ГЛП скорее объясняет механизмы формирования нефросклероза у человека в случаях сочетания первичных нарушений липидного обмена с артериальной гипертензией. С точки зрения нефрологической патологии, больший интерес представляют сведения об ускорении формирования и выраженности развития ГСК под влиянием гиперлипидемии у крыс с экспериментальным нефротическим синдромом, вызванным введением аминокликозида пурамицина (PAN) или адриамицина (ADR) [17, 26, 29, 32, 54]. В этих экспериментах было доказано наличие отложений липопротеидов [26, 32] и апопротеинов [32, 54] в почечной ткани. Кроме того, было показано, что применение ловастатина при НС у крыс, уменьшая выраженность гиперлипидемии, сдерживало развитие гломерулосклероза вне зависимости от уровня артериального давления или значений протеинурии [29].

В последние годы получены данные о наличии отложений апопротеина-В, апо-А-I и апо-С-III в мезангиуме клубочка и в клетках эпителия проксимальных канальцев у больных с НС [2, 3, 5, 6, 52, 57], доказывающие возможность инфильтрации почечной паренхимы плазменными липопротеидами у человека [8].

Присутствие апо-В в мезангиуме клубочков при ХГН можно считать отправной точкой в суждениях об участии ДЛП в развитии склеротических и сосудистых изменений в почечной ткани. Предполагается, что мезангиальные клетки, имея на своей поверхности специфические В/Е рецепторы [56, 63], способны поглощать липопротеиды, накопление которых внутри клетки стимулирует ген роста [27]. В результате мезангиоциты пролифелируют, вырабатывая в избытке основное вещество базальной мембраны, что приводит к формированию гломерулосклероза [36, 40, 44]. Установлено, что отложение апо-В в клубочке сопровождается одновременным накоплением в нем коллагенов IV, а также I и III типов, последние определенно свидетельствуют о склерозе [2].

Анализируя механизмы формирования гломерулосклероза, отдельные авторы пришли

к выводу, что многие черты этого процесса сходны с таковыми при развитии атеросклероза. Это сходство заключается в наличии в обоих случаях гиперклеточности и увеличения продукции внеклеточного матрикса. При атеросклерозе - это пролиферация гладкомышечных клеток и увеличение экстрацеллюлярного содержания коллагена, эластана, протеогликанов, при гломерулонефрите - пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангиального матрикса [16, 22, 36] и накопления в нем коллагенов I и III типов [2]. В опытах *in vitro* для мезангиальных [56, 63] и эпителиальных [28] клеток установлен рецептор-опосредованный путь утилизации апо-В и апо-Е содержащих липопротеидов. Процесс инфильтрации участков атеросклеротического поражения сосудов макрофагами с образованием пенных клеток [1] можно считать аналогичным гистологическим данным при гломерулонефрите, когда в зонах воспаления и склероза формируются скопления макрофагов, и частой находкой являются пенные клетки, особенно при нефротическом синдроме [3, 23, 62]. Наконец, в обоих случаях отмечаются гиперлипидемия, артериальная гипертензия (а при гломерулонефрите, кроме этого, внутривенная гипертензия), нарушения свертываемости крови с тенденцией к гиперкоагуляции [1, 18]. Вероятно, поэтому следует считать неслучайным развитие нефропатий у больных с первичными нарушениями липидного обмена. Так, при наследственном дефиците фермента ЛХАТ описана прогрессирующая хроническая почечная недостаточность [35, 62], в ряде случаев отмечено формирование нефротического синдрома [31]. Морфологический субстрат при этой патологии представлен мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с интерпозицией мезангия и выраженными липидными депозитами в гломерулах, канальцах и интерстиции [31]. У больных с алиментарным ожирением, с гиперхолестерин- и гипертриглицеридемией при гистологическом исследовании биоптатов выявляются депозиты липидов, признаки фокально-сегментарного гломерулосклероза, чаще располагающегося в области рукоятки клубочка [55]. В 1988 г. японские исследователи представили описание шести пациентов, большинство из которых имели изоформу апопротеина E2/3 и могли быть отнесены к ГЛП

III типа по классификации Fredrickson'a [48]. У всех больных клинически отмечался нефротический синдром, а морфологически выявлялась выраженная инфильтрация липидами почечной паренхимы с обструкцией капилляров клубочка депозитами липидов [48]. Описанную патологию авторы назвали "липопротеиновая гломерулопатия" [49]. Некоторое время считалось, что данное специфическое поражение почек носит наследственный характер и присуще только японской популяции населения. Однако недавно случай липопротеиновой нефропатии был описан в Европе [43].

Накопленные экспериментальные и клинические данные, казалось бы, с избыточной определенностью свидетельствуют об участии липопротеидов в формировании склеротических процессов в почечной паренхиме. Однако имеется ряд существенных обстоятельств, которые не позволяют считать данную проблему решенной. В клинике далеко не у всех больных с выраженными первичными нарушениями липидного обмена и с атеросклерозом формируется нефросклероз, даже в случаях с высокой артериальной гипертензией. У больных с наследственной (семейной) гиперхолестеринемией (ГЛП IIa типа), несмотря на тяжелые атеросклеротические сосудистые изменения, почечная патология отсутствует. Клинические наблюдения подтверждаются данными экспериментальных исследований. Так, у кроликов линии Watanabe с наследственным дефектом (дефицитом) ЛНП-рецепторов в плазме крови резко повышена концентрация липопротеидов низкой плотности, однако повреждения почечных микроструктур не наблюдается [35, 61, 62]. Объяснение указанным фактам можно дать исходя из современных представлений о патофизиологии атерогенеза и на основании анализа серии экспериментальных исследований последних лет по изучению механизмов прогрессирования нефропатий.

В настоящее время ведущая роль в атерогенезе отводится модифицированным липопротеидам [1]. К ним, прежде всего, следует отнести перекисно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, которые обладают повышенными цитотоксическими свойствами [15], являются хемоаттрактантами по отношению к моноцитам [46], более интенсивно, по сравнению с нативными ЛНП, поглощаются по сквенджер-пути макрофагами [1, 30],

способствуя их превращению в пенные клетки [1]. В эксперименте показано, что гипертриглицеридемия у крыс с сывороточным нефритом сопровождается увеличением количества макрофагов и пенных клеток в зонах формирования склероза [9]. Макрофаги [47], также как и мезангиальные клетки [12], продуцируют свободные радикалы, что приводит к перекисной модификации низкоплотных липопротеидов *in situ* [23, 47]. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов почек крыс с экспериментальным гломерулонефритом в зонах склероза выявлено отложение перекисномодифицированных ЛНП [41]. Окисленные липопротеиды низкой плотности в 2-3 раза интенсивнее, чем нативные, поглощаются мезангиальными [23] и макрофагальными клетками моноцитарного происхождения [19, 47]. Нерегулируемое поступление липопротеидов по скавенджер-пути внутрь клетки, приводит к усилению пролиферативной активности мезангиоцитов [27], способствует превращению макрофагов в пенные клетки, концентрирующиеся в зонах склероза [23, 62], инициирует образование медиаторов липидной природы: эйкозаноидов, фактора активирующего тромбоциты, хемоаттрактантов [38]. Результатом описанных патофизиологических механизмов будут являться инфильтрация ткани лейкоцитами, сосудистый спазм, гиперкоагуляция, избыточная продукция внеклеточного матрикса [13, 23, 38, 62], т. е. процессы, способствующие формированию склероза. Существенное, а с нашей точки зрения исключительное значение имеет основная почечная патология. В эксперименте было показано, что холестериновая диета вызывает у крыс лишь умеренные изменения в клубочках, напротив, ее применение на фоне исходного поражения почек (экспериментальный нефрит) резко ухудшает прогноз, приводя к быстрому развитию гломерулосклероза [36, 37]. Указанные данные согласуются с клиническими представлениями о различиях в скорости прогрессирования почечной недостаточности при разной нефрологической патологии (гломерулонефрит, пиелонефрит, диабетический гломерулосклероз и др.), отчасти объясняют отсутствие нефросклероза при первичных нарушениях липидного обмена, сопровождающихся развитием атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия "Практическая медицина") // СПб.: Питер Пресс, 1995.-304 с.
2. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: Клинико-морфологические сопоставления // Тер. арх.-1994.- Т.66, N 7.-С.73-76.
3. Неверов Н.И., Иванов А.А., Северина Э.С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер. арх.-1991.-Т.63, N 6.-С.33-37.
4. Рябов С.И., Ставская В.В. Прогностическое значение морфологических и клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер. арх.-1990.-Т.62, N 6.-С.27-33.
5. Смирнов А.В., Кожевников А.Д. Нарушения липидного и углеводного обменов при нефротическом синдроме// Нефротический синдром. Актуальные вопросы нефрологии. Вып.1 / Ред. С.И.Рябов. - СПб.: Гиппократ, 1992.- С.196-215.
6. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Е.Ю., Ракитянская И.А. Участие гиперлипопротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите / 3-я конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (Новгород, 17-18 октября 1991 г.).-С.218.
7. Anderson S., Meyer T.W., Brenner B.M. The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease // J. Urol.-1985.-Vol.133, N 3.-P.363-368.
8. Avram M.M. Lowdensity lipoprotein immunofluorescence at site of renal injury in glomerulosclerosis: a potential pathogenetic role for lipids in renal disease // Am.J.Kidney Dis.-1993.-Vol.22, N 1.-P.69-71.
9. Baba N., Shimokawa T., Watanaba T. Effects of hypercholesterolemia on initial and chronic phase of rat nephrotoxic serum nephritisdevelopment of focal segmental glomerulosclerosis, analogous to atherosclerosis // Virchows Archiv.-1993.-Vol.64, N 2.-P.97-105.
10. Baldwin D.S. Poststreptococcal glomerulonephritis a progressive disease? // Am.J.Med.1977.-Vol.62, N 1.-P.1-8.
11. Baldwin D.S. Chronic glomerulonephritis, Nonimmunologic mechanism of progressive glomerular damage // Kidney Int.-1982.-Vol.21, N 1.-P.109-120.
12. Baud L., Ardaillon R. Radicaux libres derives de l'oxygene: production et effets sur les fonctions des cellules glomerulaires // Arch.Int.Physiol. et biochim.-1988.-Vol.96, N 3.-P.47-56.
13. Brouhard B.H., Cressman M.D., Irwin K.C., Stowe N.T. Lipoprotein in the progression of renal disease // Clev.Clin.J.Med.-1990.-Vol.57, N 7.-P.599-604.
14. Caida E., Rohzbach R., Batsford S.R., Vogt A. Die Klarfunktion des glomerularen Mesangium // Zbl. allg.Pathol. und pathol. O not.-1989.- Vol.135, N 4.-P.375.
15. Catcard M.K., McNally A.K., Chisolm G.M. Lipoxygenase-mediated transformation of human low density lipoprotein to an oxidized and cytotoxic complex // J.Lipid Res. -1991.-Vol.32, N 1.-P.63-70.
16. Diamond J.P. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis // Kidney Int.-1991.- Vol. 39, Suppl.31.-P.529-534.
17. Diamond J.R., Karnovsky M.J. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation // Kidney Int.-1987. - Vol.32, N 5.-P.671-678.

18. Diamond J.R., Karnovsky M.J. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis // *Kidney Int.*-1988.-Vol.33, N 5.-P.917-924.
19. Diamond J.R., Karnovsky M.J. A putative role of hypercholesterolemia in progressive glomerular injury // *Ann.Rev.Med.*-1992.-Vol.43.-P.83-92.
20. O'Donnell M.P., Kasiske B.L., Cleary M.P., Keane W.F. Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat. II. Micropuncture studies // *J.Lab.Clin. Med.*-1985.-Vol.106, N 5.-P.605-610.
21. O'Donnell M.P., Kasiske B.L., Kim Y. et al. Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats // *Amer.J.Kidney Dis.*-1993.-Vol.22, N 1.-P.83-89.
22. El'Nahas A.M., Marshall R., Moorhead J.F. Glomeruloatherosis or glomerulosclerosis // *J.Pathol.*-1983.-Vol. 140.-P.155.
23. Fernando R.L., Varghese Z., Moorhead J.F. Oxidation of low density lipoproteins by rat mesangial cells and the interaction of oxidized low density lipoproteins with rat mesangial cells in vitro // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1993.-Vol.8, N 6.-P.512-518.
24. French S.W., Yamanaka W., Ostwald R. Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig // *Archs.Path.*-1967.-Vol.83, N 2.-P.204-210.
25. Gobell U., Natush R., Muller V. et al. Lagzeitprognose der chronischen // *ZKM:Z. Klin.Med.*-1989.-Vol.44, N 22.-S.1933-1938.
26. Grond J., Weening J.J., Elema J.D. Glomerular sclerosis in nephrotic rats. Comparison of the long term effects of adriamycin and aminonucleoside // *Lab.Invest.*-1984.-Vol.51, N 3.-P.277-285.
27. Grone E.F., Abboud H.E., Hohne M. et al. Actions of lipoproteins in cultured human mesangial cells: Modulation by mitogenic vasoconstrictors // *Amer.J.Physiol.*-1992.-Vol.263, N 4.-P.F686-F696.
28. Grone H.-J., Walli A.K., Grone E. et al. Receptor mediated uptake of apo B and apo E rich lipoproteins by human glomerular epithelial cells // *Kidney Int.*-1990.-Vol.37, N 6.-P.1449-1459.
29. Harris K.P.G., Purkerson M.L., Yates Y., Klahr S. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome // *Amer.J.Kidney Dis.*-1990.-Vol.25, N 1.-P.16-23.
30. Henriksen T., Mahoney E.M., Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: Recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins // *Proc.Nat. Acad.Sci.USA.*-1981.-Vol.78, N 10.-P.6499-6503.
31. Honda K., Yumura W., Arai J. et al. Hereditary serum cholinesterase deficiency associated with several lipid deposition in the kidney // *Intern.Med.*-1993.-Vol. 32, N 2.-P.145-151.
32. Joles J.A., van Tol A., Jansen E.H.J.M. et al. Plasma lipoproteins and renal apolipoproteins in rats with chronic adriamycin nephrosis // *Nephrol.Dial. Transplant.*-1993.-Vol.8, N 9.-P.831-838.
33. Kamanna V.S., Kirschenbaum M.A. Association between very-low-density lipoprotein and glomerular injury in obese Zucker rats // *Amer.J.Nephrol.*-1993.-Vol.13, N 1.-P.53-58.
34. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Cowardin W., Keane W.F. Lipids and the kidney // *Hypertension.*-1990.-Vol.15, N 5.-P.443-450.
35. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Schimitz P.G., Keane W.F. The role of lipid abnormalities in the pathogenesis of chronic, progressive renal disease // *Adv. Nephrol. from the Necker Hospital.*-1991.-Vol.20.-P.109-125.
36. Keane W.F., Kasiske B.L., O'Donnell M.P. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis // *Amer.J.Nephrol.*-1988.-Vol.8.-P.261-271.
37. Keane W.F., Peter J.V.St., Kasiske B.L. Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? // *Kidney Int.*-1992.-Vol.42, Suppl.38.-P.134-141.
38. Kees-Folts D., Diamond J.R. Relationship between hyperlipidemia, lipid mediators, and progressive glomerulosclerosis in the nephrotic syndrome // *Amer.J.Nephrol.*-1993.-Vol.13, N 5.-P.365-375.
39. Kimmelstiel P., Wilson C. Intercapillary lesions in the glomerulus of the kidney // *Amer.J.Path.*-1936.-Vol.12, N 1.-P.83-98.
40. Klahr S. Progression of chronic renal disease // *Nutrition.*-1990.-Vol.6, N 3.-P.207-212.
41. Magil A.B., Frohlich J.J., Innis S.M., Steinbrecher U.P. Oxidized low density lipoprotein in experimental focal glomerulosclerosis // *Kidney Int.*-1993.-Vol.43, N 6.-P.1243-1250.
42. Meyer T.W., Baboolal K., Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury // *The Kidney / Ed. B.M.Brenner.* - 1996.-P.2011-2048.
43. Meyrier A., Dairon F., Callard P., Mougnot B. Lipoprotein glomerulopathy: first case in a white European // *Nephrol.Dial. Transplant.*-1995.-Vol.10, N 4.-P.546-549.
44. Moorhead J.F., Chan M.K., El'Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease // *Lancet.*-1982.-Vol.2, N 8311.-P.1309-1311.
45. Olson J.L., Hostetter T.H., Renke H.G. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass // *Kidney Int.*-1982.-Vol.22.-P.112.
46. Quinn M.T., Parthasarathy S., Steinberg D. Lyso-phosphatidylcholine: A chemotactic factor for human monocytes and its potential role in atherogenesis // *Proc.Nat.Acad.Sci.USA.*-1988.-Vol.85, N 5.-P.2805-2809.
47. Rie J., Silbiger S., Neugarten J. Glomerular macrophages in nephrotoxic serum nephritis are activated to oxidize low density lipoprotein // *Amer.J.Kidney Dis.*-1995.-Vol.26, N 2.-P.362-367.
48. Saito T., Sato H., Kudo K. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinuria // *Amer.J.Kidney Dis.*-1989.-Vol.13.-P.148-153.
49. Saito T., Sato H., Oikawa S. et al. Lipoprotein glomerulopathy. Report of normolipidemic case and review of the literature // *Amer.J.Nephrol.*-1993.-Vol.13, N 1.-P.64-68.

50. Sakemi T., Baba N. Effects of an angiotensin II receptor antagonist on the progression of renal failure in hyperlipidemic Imai rats // *Nephron.*-1993.-Vol.65, N 3.-P.426-432.
51. Sakemi T., Baba N., Yohikawa Y. Angiotensin-converting enzyme inhibition attenuates receptor antagonist hypercholesterolemia and glomerular injury hyperlipidemic Imai rats // *Nephron.*-1992.-Vol.62, N 3.-P.315-321.
52. Saku K., Sata T., Naito S. et al. Apolipoproteins in human biopsied nephrotic kidneys // *Int.Urol. and Nephrol.*-1988.-Vol.20.-P.429-438.
53. Schimitz P.G., O'Donnell M.P. et al. Renal injury in obese Zucker rats: glomerular hemodynamic alterations and effects of enalapril // *Am.J. Physiol.*-1992.-Vol.263, N 3, Pt 2.-P.F496-F502.
54. van Gooz H., van der Horst M.L.C., Admosoerodjo J. et al. Apolipoproteins in experimental nephrotic syndrome // *Kidney Int.*- 1992.-Vol.42, N 5.-P.1284-1285.
55. Verani R.R. Obesity associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia // *Am.J.Kidney Dis.*-1992.-Vol.20, N 6.-P.629-634.
56. Wasserman J., Santiago A., Rifici V. Interactions of low density lipoprotein with rat mesangial cells // *Kidney Int.*-1989.-Vol.35, N 5.-P.1168-1174.
57. Watanabe Y., Ozaki I., Yoshida F. et al. A case of nephrotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolysis // *Nephron.*-1989.-Vol.51, N 2.-P.265-270.
58. Wee P.M., Donker Ab.J.N. Clinical strategies for arresting progression of renal disease // *Kidney Int.*-1992.-Vol.42, Suppl. 38.-P.114-120.
59. Wellmann K.F., Volk B.W. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and subdiabetic rabbits. I. Short term studies // *Lab.Invest.*-1970.-Vol.22, N 1.-P.36-49.
60. Wellmann K.F., Volk B.W. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and subdiabetic rabbits. II. Long term studies // *Lab.Invest.*-1971.-Vol.24, N 2.-P.144-155.
61. Westenend P.J., Kroon A.A., Stalenhoef A.F., Assmann K.H. Absence of glomerulosclerosis in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [letter] // *Nephron.*-1993.-Vol.64, N 1.-P.150-151.
62. Wheeler D.C. Lipids (what is the evidence for their role in progressive renal disease? // *Nephrol.Dial.Transplant.*-1995.-Vol.10, N 1.-P.14-16.
63. Wheeler D.C., Fernando R.L., Gillett M.P.T. et al. Characterisation of the binding of low'density lipoproteins to cultured rat mesangial cells // *Nephrol.Dial.Transplant.*-1991.-Vol.6, N 10.-P.701-708.
64. Wilens S.L., Elster S.K. The role of lipid deposition in renal arteriolar sclerosis // *Am.J.med.Sci.*-1951.-Vol.219, N 2.-P.183-196.
65. Yoshikawa Y., Yamasaki K. Renal lesions of hyperlipidemic Imai rats: spontaneous animal model of focal glomerulosclerosis // *Nephron.*-1991.-Vol.59, N 3.-P.471-476.

М. Зуска

ЛПНП-АФЕРЕЗ: ТЕХНИКО-ОПЕРАТИВНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ Н.Е.Л.Р. - СИСТЕМЫ

Фирма "Б. Браун", Дюссельдорф, Германия

Ключевые слова: гиперлипопротеидемия, лечение, аферез.

Key words: hyperlipoproteinemia, treatment, apheresis.

Введение

Методика Н.Е.Л.Р. (гепарин - индуцированная экстракорпоральная преципитация липопротеидов низкой плотности) заключается в селективном аферезе, при котором ЛПНП-фракция липопротеидов при контакте с гепарином в кислой среде выпадает в осадок и удаляется из организма. Наряду со снижением уровня липопротеидов низкой плотности отмечается выраженное уменьшение концентраций фибриногена (Фиб) и липопротеида (а) [ЛП(а)]. Таким образом, обработка только одного объема плазмы крови сопровождается уменьшением концентрации атерогенных компонентов примерно на 60 - 65%. Одновременно с гиполипидемическим эффектом регистрируется улучшение реологических свойств крови, обусловленное снижением уровня фибриногена, уменьшением агрегации, нормализацией липидного состава эритроцитарной мембраны [4, 6]. Комплексное действие Н.Е.Л.Р.-афереза приводит к замедлению процессов атерогенеза и способствует обратному развитию атеросклеротических бляшек [7]. Основными показаниями для применения этого метода лечения, согласно немецкому руководству (NUB-Richtlinien), являются выраженные нарушения липидного обмена (семейная гиперлипидемия, характеризующаяся гиперхолестеринемией, резистентной к терапии диетой в сочетании с медикаментами). Учитывая благоприятное воздействие Н.Е.Л.Р.-афереза на реологические свойства крови, данный метод экстракорпоральной обработки плазмы крови можно

использовать для лечения заболеваний, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции.

Технико-оперативные аспекты

При проведении процедуры Н.Е.Л.Р.-афереза обычно используется веновенозная техника, при которой в большинстве случаев кровь забирается из локтевой вены с одной стороны и возвращается в контралатеральную. Для венепункции используются обычные диализные иглы 15-18 G.

Для антикоагуляции используется постоянная гепаринизация с начальными дозами гепарина 40 МЕД/кг массы тела и поддерживающей дозой 20 МЕД/кг/ч [1]. Эти дозы, однако, должны подбираться индивидуально в соответствии с состоянием пациента (возраст, наличие заболеваний печени, лихорадки и т.п.) и скорости перфузии крови. Контроль антикоагуляции осуществляется посредством определения АПТВ (активированное парциальное тромбопластиновое время) или АВС (активированное время свертывания), терапевтические значения которых должны быть 100-150 с и 150-200 с соответственно. Примерно за 30 мин до окончания процедуры введение гепарина прекращается, для того чтобы к концу процедуры показатели антикоагуляции были ниже 100 с для АПТВ и ниже 150 с для АВС.

Полианионы имеют свойство образовывать с белками нерастворимые комплексы. Образование определенных видов комплексов зависит от различных факторов, таких как молекулярная структура белка, тип полианиона, наличие двухвалентных катионов и уровня pH. Гепарин как полианион в присутствии двухвалентных катионов Ca^{2+} , Mg^{2+} , Mn^{2+} образует с ЛПНП и липопротеидом очень низкой плотности (ЛПОНП) нерастворимые

агрегаты. При рН 5,12 молекула гепарина имеет больше локусов связывания с белковыми частями ЛПНП. Апопротеин В100 (Апо В100), Фиб и ЛП(а) образуют сеть нерастворимых агрегатов, которые далее могут быть легко отфильтрованы. ЛПНП-аферез с использованием Н.Е.Л.Р.-системы состоит из следующих основных этапов:

1. Сосудистый доступ. Обычно используется вено-венозная техника, при которой забор крови осуществляется из локтевой вены со скоростью 60 - 100 мл/мин (только 25% пациентов нуждаются в наложении фистулы как сосудистого доступа). При помощи плазмофильтра от крови отделяется плазма со скоростью 20 - 35 мл/мин. Фильтр состоит из полых полипропиленовых волокон с толщиной стенки 150 мкм, поверхностью 0,2 м² и порами размером около 0,55 мкм. У такого фильтра максимальная скорость сепарации плазмы 30 - 40 мл/мин. С целью предотвращения механического гемолиза скорость плазмотока определяется уровнем давления плазмы.

2. После сепарации плазмы форменные элементы крови возвращаются пациенту через другой сосудистый доступ (как правило, в локтевую вену с противоположной стороны), а плазма смешивается с ацетатным буфером рН=4,85, содержащим гепарин в концентрации 100 МЕД/мл. В смеси плазма/буфер рН достигает 5,12. В этих условиях преципитация ЛПНП, Фиб и ЛП(а) происходит очень быстро. Образовавшиеся агрегаты удаляются фильтрованием, после чего плазматические концентрации вышеуказанных веществ снижаются до нуля. Преципитационный фильтр состоит из полимерной мембраны с порами размером около 0,4 мкм.

3. Перед возвратом плазмы пациенту из нее необходимо удалить чрезмерное количество гепарина и ацетатный буфер. Для этого плазма проходит сначала через ионообменный патрон, активно связывающий весь гепарин, оставшийся после преципитации. Ионообменник состоит из DEAE целлюлозы с положительным зарядом, имеющего возможность связать до 300 000 МЕД гепарина. Селективное удаление гепарина возможно потому, что при уровне рН=5,12 отрицательный электрический заряд имеют только его молекулы.

4. После удаления гепарина плазма подвергается диализу с бикарбонатным буфером. В результате рН восстанавливается до

физиологических значений, а ацетат удаляется ультрафильтрацией. Диализ проводится при помощи волокнистого фильтра с полыми волокнами Hemophan'a, с поверхностью 1,2 м². После диализа полностью восстановленная плазма возвращается пациенту вместе с клетками крови из плазмофильтра.

Очень важным аспектом этого метода лечения является то, что все действия с плазмой производятся на экстракорпоральном этапе. Все изменения в плазме обратимы. Перед тем, как пациенту вернуть плазму, ее можно восстановить до физиологических параметров без каких-либо необратимых повреждений, поскольку избыток гепарина полностью удаляется ионообменным патроном, а при уровне рН=5,12 денатурации белков не происходит.

Аппаратура, с помощью которой проводится лечение методом Н.Е.Л.Р., называется *Plasmat segura* (В. Braun Melsungen AG). Эта аппаратура состоит из 4 модулей, которые осуществляют и регулируют все фазы лечения:

1. Модуль управления с монитором позволяет оператору производить установку рабочих параметров и осуществлять контроль за ходом лечения (выведение на монитор сообщений и сигнализации).

2. Кровяной модуль является первичной системой плазмафереза и контролирует циркуляцию крови, сепарацию плазмы и возврат восстановленной плазмы пациенту.

3. Каскадный модуль служит вторичной системой плазмафереза и контролирует преципитацию, фильтрацию преципитата и удаление избытка гепарина.

4. Диализный модуль контролирует восстановление рН с помощью бикарбонатного буфера и удаление ацетата и жидкости посредством ультрафильтрации.

После окончания цикла работы аппаратуры, автоматически запускается программа заполнения и промывки фильтров. Невозможность прерывания выполнения этой программы гарантирует наиболее аккуратную промывку фильтров. Фаза возврата плазмы после обработки также управляется автоматически. Этим достигается гарантированный возврат забранного объема крови и плазмы пациенту.

Очень важным аспектом *Plasmat segura* является ее система защиты. Система функционирует с тремя независимыми процессорами: коммуникации, управления

работой и контроля. Микропроцессоры контроля и управления работой независимо друг от друга следят за всеми параметрами и регулируют их (например: контроль температуры, датчик обнаружения воздуха). Они сравнивают полученные результаты и, в случае отклонения какого-либо параметра, передают информацию на процессор коммуникации, который в свою очередь сигнализирует оператору об отклонении звуковым сигналом тревоги и соответствующим сообщением на мониторе. Для большей защиты пациента в случае тревоги цикл лечения прерывается автоматически вплоть до устранения всех неполадок.

Время лечения зависит от скорости тока плазмы и колеблется от 80 до 120 мин. Крайне редко, в случае очень медленного тока крови или образования вторичной мембраны в плазмофилт্রে реальное время процедуры может увеличиться до 150 мин. Кроме того, необходимо учесть время подготовки аппаратуры для каждого пациента (около 60 мин) и время восстановления аппаратуры после работы (около 30 мин). Непосредственно для клинического персонала процедура длится 3 - 3,5 ч. Оперативные показатели в педиатрической практике практически не отличаются от тех же у взрослых. Несмотря на необходимость обработки меньшего количества плазмы, время процедуры остается таким же за счет низкой скорости тока крови и, следовательно, тока плазмы (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Оперативные показатели лечения Н. Е. L. P

	Взрослые	Дети
Объем плазмы, л	2 - 3	1 - 1,5
Скорость тока крови, мл/мин	60 - 100	30 - 60
Скорость тока плазмы, мл/мин	25 - 35	10 - 20
Время лечения, мин	80 - 120	60 - 120 (150)
Время подготовки аппаратуры, мин	50 - 60	50 - 60
Время восстановления аппаратуры, мин	30	30

Клинические аспекты

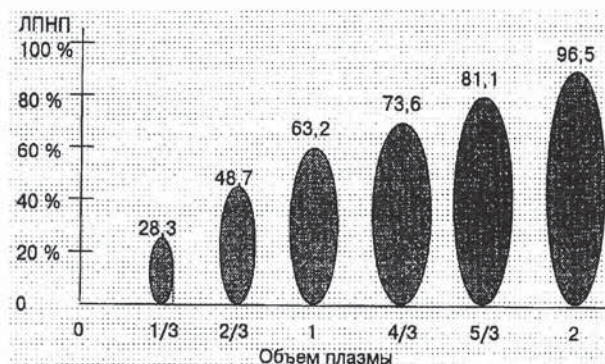
Семейная гиперхолестеринемия является наследственным заболеванием, наследуемым по аутосомно-доминантному признаку, и встречается в двух формах: гомозиготной, с частотой в Центральной Европе 1 : 1 000 000, и гетерозиготной, с частотой 1 : 500. Уровни холестерина ЛПНП при гетерозиготной форме 300-600 мг / 100 мл, а при гомозиготной форме 600-1000 мг / 100 мл. Для клинической картины заболевания характерны подкожные отложения холестерина преимущественно вблизи сухожилий (ксантомы), прежде всего на коленях, локтях и на ахилловых сухожилиях. Кроме того, отложения холестерина встречаются вокруг глаз (ксантелазмы) и вокруг радужки (липидная дуга роговицы). Клинически более значимыми все же являются отложения холестерина в стенках кровеносных сосудов, прежде всего в коронарных артериях. Таким образом, пациенты с гиперхолестеринемией в очень молодом возрасте, а при гомозиготной форме, не достигнув возраста 10 лет, страдают стенокардией. Инфаркт миокарда обычно случается при гомозиготной форме на 30-м году жизни, а при гетерозиготной форме заболевания при достижении возраста 55 лет. Клиническая картина проявляется не только коронарной патологией, у некоторых пациентов формируется стеноз устья аорты и сонных артерий, особенно при гомозиготной форме заболевания. Лечение гиперхолестеринемии на начальных этапах состоит в назначении диеты, не содержащей холестерина, и приеме препаратов, снижающих холестерин ЛПНП. Чаще всего используются статины и ионообменные смолы. Статины (ловастатин, правастатин, симвастатин) - препараты, способные ингибировать важные ферменты синтеза эндогенного холестерина, в то время как ионообменные смолы (холестирамин, холестипол) препятствуют всасыванию холестерина в кишечнике, блокируя также внутрипеченочный цикл желчных кислот. При помощи консервативной терапии удастся понизить уровень холестерина ЛПНП не более, чем на 40%. Следовательно, такое лечение не эффективно при гомозиготной форме и у пациентов с тяжелыми гетерозиготными вариантами заболевания. Поэтому такие больные являются кандидатами для инвазивных методов лечения: хирургических операций и, в последние годы, плазмафереза. Сегодня наиболее эффективным методом лечения гиперхо-

лестеринемии является ЛПНП-аферез, к которому относится Н.Е.Л.Р.-система.

При этой методике обычно за один раз проводится обработка около 3 л плазмы. Такой объем соответствует общему объему циркулирующей плазмы взрослого человека. В среднем удается добиться снижения уровня ЛПНП на $51\% \pm 14$, Фиб на $46\% \pm 15$, ЛП(а) на $45\% \pm 5$ [4] (табл. 2).

Использование методики Н.Е.Л.Р. в комбинации с консервативной терапией (диета, статины, ионообменные препараты) позволяет достичь снижения уровня ЛПНП на 80% [8]. В случае технических осложнений во время лечения, например, тромбирование плазмодифльтра или неэффективность работы фильтра удаления преципитата, рекомендуется закончить лечение после обработки как минимум 2 л плазмы, поскольку, согласно кривой снижения концентрации ЛПНП (рисунок), с первыми 2/3 объема плазмы достигается снижение концентрации ЛПНП примерно на 48,7%, время как с оставшейся 1/3 только на 14,5%.

Эффективной считается терапия, при которой значение интервала концентрации холестерина ЛПНП равняется 100 мг/100 мл [3]. Это значение рассчитывается в виде средней величины концентрации холестерина ЛПНП сразу после проведенного сеанса лечения и непосредственно перед последующим сеансом. Например, у пациента после сеанса лечения концентрация ЛПНП равна 70 мг/100 мл, а незадолго до последующей процедуры 140 мг/100мл. Тогда значение интервала будет равняться 105 мг/100мл. Сеансы лечения проводятся обычно один раз в 7 дней, но это время может быть увеличено до 10 - 14 дней и более, в случаях



Кинетика снижения концентрации ЛПНП.

достижения значения интервала концентрации ЛПНП ниже 100 мг/100 мл, в том числе в комбинации с консервативной терапией [2].

Применение Н.Е.Л.Р.-системы у детей возможно при массе тела ребенка не менее 27 кг. При помощи специального приспособления у детей можно сократить как скорость тока крови и плазмы, так и экстракорпоральный объем плазмы за счет изменения соотношения плазма/буфер - 1 : 2. В отличие от взрослых, детям часто приходится накладывать артериовенозную фистулу для достижения достаточной для выполнения процедуры скорости тока крови (не менее 30-60 мл/мин). Рекомендуемый объем плазмы, обрабатываемый у детей, составляет от 1000 до 1500 мл и зависит от массы тела и уровней холестерина ЛПНП и Фиб. Время процедуры остается практически неизменным по причине меньшего объема плазмы.

В литературе приводятся следующие побочные эффекты, наблюдавшиеся во время лечения [5]:

- осложнения при выполнении сосудистого доступа,
- снижение артериального давления,
- вазо-вагальные реакции,
- приступы стенокардии,
- желудочно-кишечные расстройства,
- головокружение,
- слабость.

В табл. 3 представлены результаты ретроспективного исследования, проведенного в "Diabetes-Forschungsinstitut" в Дюссельдорфе, где была проведена оценка 2180 протоколов лечения 18 пациентов.

Результаты применения методики Н.Е.Л.Р. были оценены и в мультицентровом клиническом исследовании, которое длилось около 10 лет [4]. На сегодняшний день выполнено более 80000

Т а б л и ц а 2

Длительные эффекты лечения Н. Е. Л. Р.

	Средние значения интервалов, % n=6000
Холестерин ЛПНП	-51 ± 14
Липопротеин-а	-45 ± 5
Фибриноген	-46 ± 15
Апопротеин В100	-45 ± 10
Холестерин ЛПВП	+12 ± 2
Апопротеин А1	+9 ± 2

Т а б л и ц а 3

Частота осложнений при проведении Н. Е. Л. Р. - афереза (2180 сеансов лечения, 18 пациентов)

Осложнение (число пациентов)	Абсолютная частота	Относительная частота
Паравазаты/гематомы (14)	19	0,87
Вазо-вагальные реакции (9)	19	0,87
Приступы стенокардии (5)	7	0,32
Гипертензия (1)	5	0,23
Нарушения ЖКТ (2)	4	0,18
Нарушения ритма (2)	2	0,09
Жжение в глазах (1)	1	0,05
Гипервентиляция (1)	1	0,05
Носовое кровотечение (1)	1	0,05
Всего	59	2,71

сеансов лечения у более чем 500 больных примерно в 60 клинических центрах. Одним из впечатляющих результатов терапии является приостановка процессов атерогенеза, а в ряде случаев - обратное развитие стенозирующего атеросклероза коронарных артерий. При количественной коронарографии у пациентов, регулярно получающих лечение Н.Е.Л.Р.-аферезом, наблюдались следующие изменения в 187 сегментах: прогрессия в 15,5% сегментов (т.е. увеличение стеноза больше, чем на 8%), неизменное состояние в 57,8% сегментов (изменение стеноза меньше, чем на 8%) и регрессия в 26,7% сегментов (сокращение стеноза больше, чем на 8%) [7].

Заключение

Метод Н.Е.Л.Р. - это селективный плазмаферез, который эффективно снижает плазматические концентрации ЛПНП, Фиб и ЛП(а). Основным показанием к его применению является семейная гиперхолестеринемия. Вследствие уменьшения концентрации Фиб происходит улучшение реологических показателей крови. В связи с этим возможно использовать данный метод и для лечения заболеваний с нарушениями микроциркуляции. В одном из мультицентровых клинических исследований была продемонстрирована регрессия стеноза у пациентов, страдающих

ишемической болезнью сердца, леченных при помощи методики Н.Е.Л.Р. в течение минимум 2 лет.

На основании более чем 10-летнего опыта клинического применения и более 80000 проведенных сеансов лечения при помощи Н.Е.Л.Р.- системы можно утверждать, что данный метод является надежным и выполнимым в амбулаторных условиях. За один 3 - 3,5-часовой сеанс обычно обрабатывается 3 л плазмы. С частотой выполнения лечебных сеансов раз в 7-14 дней и в комбинации с диетой, бедной холестерином, сочетающейся с приемом статинов и ионообменных смол, возможно достижение значения интервала концентрации ЛПНП около 100 мг/ 100 мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Armstrong V.W. Die saureinduzierte Präzipitation von LowDensity - Lipoproteinen mit Heparin//Med. Habitation.Universitat Gottingen, 1987.
2. Seidel D. The HELP system: an efficient and safe method of plasmatherapy in the treatment of severe hypercholesterolemia// Therapeutische Umschau.-1990.- Bd. 47.- S. 514-519.
3. Seidel D. Rationale for the treatment of severe hypercholesterolemia in coronary heart disease (CHD)// H.E.L.P. Report 1994. 10 years of clinical experience/Ed. D. Seidel.-Munich: MMV Medizin Verlag GmbH Munchen.- 1994.- P.7.
4. Seidel D. The H.E.L.P.- system, a new therapeutic tool in the Treatment of Atherosclerosis// H.E.L.P. Report 1994. 10 years of clinical experience/Ed. Seidel D.- Munich: MMV Medizin Verlag GmbH Munchen, 1994.- P.12-30.
5. Schottenfeld-Naor J., Susca M., Kleophas W., Gries F.A. Side effects and risks of heparin- induced extracorporeal LDL precipitation//Treatment of Severe Dyslipoproteinemia in the Prevention of Coronary Heart Disease/Ed. A.M. Gotto jr. et al.-Basel: S.Karger Basel, 1993.- P.186-193.
6. Schuff-Werner P. Untersuchungen zur hamorheologischen Wirksamkeit der LDL. Apherese//Med. Habilitation.- Universitet Gottingen, 1989.
7. Schuff - Werner P., Gohlke H., Bartmann U. et al. The HELPstudy Group: Tho HELP- LDL- apheresis multicontrol study, an angiographically assessed trial on the role of LDL- apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease//Europ. J. Clin. Invest. - 1994.- Vol. 24.- P.724-732.
8. Thiery J., Armstrong V., Boscq Th. et al. Maximaltherapie der ypercholesterinamie bei koronarer Herzerkrankung// Therapeutischer Umschau .- 1990.- Bd. 47.- S. 520-529.

© В.А.Добронравов, 1997 г.
УДК 616.61-08-02:616.379-008.64.001

В.А.Добронравов

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

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

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, лечение.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, treatment.

Диабетическая нефропатия (ДН) в настоящее время является н а и б о л е е частой причиной развития терминальной почечной недостаточности (ПН). Рост числа подобного рода больных является драматическим - в 1984 г. из новых больных, требующих проведения заместительной почечной терапии, 11% в Европе и 27% в США были пациентами с ДН; в 1993 г. эти показатели составили соответственно 17% и 36% [46, 47]. Увеличение частоты ДН в стадии ХПН связывают с увеличением частоты самого сахарного диабета (СД), в основном, II типа за счет общего старения популяции и снижения смертности от сердечно-сосудистых осложнений [25]. В качестве примера можно привести следующие цифры: с 1980 по 1992 г. число новых больных СД с ПН в возрасте 25 - 44 лет увеличилось в 2 раза, за это же время число больных СД в возрасте более 65 лет возросло в 10 раз. Поскольку средний интервал между установлением диагноза диабета и развитием постоянной протеинурии составляет около 20 лет, то вышеприведенные цифры позволяют предполагать, что через 10 - 15 лет Европу может захлестнуть волна пациентов с диабетом, требующих проведения заместительной почечной терапии - диализа, трансплантации почки - со всеми вытекающими отсюда экономическими и медицинскими последствиями [38]. Тем более, что выживаемость больных СД при этих методах лечения существенно ниже, чем при другой почечной патологии [27], в основном, за счет сердечно-сосудистых осложнений [20,23]. Вышеизложенные эпидемиологические данные сделали аспекты прогрессирования и терапии ДН

в настоящее время объектом пристального внимания со стороны нефрологов всего мира.

Терапевтические подходы к профилактике и замедлению темпов прогрессирования ДН базируются на современных представлениях о различных патогенетических механизмах заболевания, среди которых можно выделить недостаточный контроль уровня гликемии, образование продуктов повышенного гликозилирования, клубочковую гипертензию-гиперфильтрацию на фоне повышения системного артериального давления и активации внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы.

Контроль уровня гликемии

Недостаточный контроль содержания глюкозы в крови при СД, также как и его маркер - повышенная концентрация гликозилированного гемоглобина - тесно связаны с развитием микроангиопатий при СД I и II типа [21] и, особенно, с возникновением ранних стадий ДН [26]. Механизм патологического действия гипергликемии опосредован рядом механизмов, включая повышение концентраций продуктов неферментного гликозилирования, нарушениями метаболизма миоинозитола, увеличенным *de novo* синтезом диацилглицерола и активацией протеинкиназы C, а также модуляцию гормонов и факторов роста, в частности, трансформирующего фактора роста (TGF- β), играющего важную роль в развитии гипертрофии клубочка [22, 52]. Вместе с тем, показано, что более жесткий контроль гликемии, сам по себе, замедляет темпы прогрессирования почечной недостаточности у больных СД I типа и протеинурией. Однако, по всей видимости, если более тщательный контроль диабета будет начат до развития почечных осложнений, то это может предотвратить их развитие в будущем. Так, в исследовании DCCT [44] продемонстрировано

уменьшение частоты не только протеинурии и ПН на фоне интенсивного лечения гипергликемии, но и значительное сокращение частоты микроальбуминурии - маркера ранних стадий ДН. Снижение риска ДН составило от 40% до 60% [44]. Более тщательный контроль гликемии приводит к увеличению исходно сниженной клубочковой фильтрации [29], а также препятствует появлению типичных для ДН гломерулярных изменений в трансплантированной почке [8]. Таким образом, жесткий контроль уровня гликемии с самого начала СД имеет крайне важное значение в предотвращении развития почечных осложнений диабета.

Значение продуктов повышенного гликозилирования и их коррекция

По-видимому, в значительной мере влияние гипергликемии на почки осуществляется через продукты повышенного гликозилирования белков (ППГ). Показано, что продукты ковалентного неэнзиматического связывания протеинов и глюкозы аккумулируются в тканях больных СД, нарушая структурные свойства внеклеточного матрикса, вызывая утолщение базальной мембраны и увеличение ковалентно связанных липопротеидов низкой плотности и иммуноглобулина G [47]. Кроме того, ППГ вызывают и целый ряд клеточно-опосредованных изменений, приводящих к дисфункции сосудов, увеличению продукции внеклеточного матрикса, гломерулосклерозу. Изменения функций клеток ППГ опосредованы через соответствующий рецепторный комплекс на их поверхности. Он идентифицирован на различных типах клеток - премиелоидных, лимфоидных, моноцитарно-макрофагальных, эндотелиальных, гладкомышечных, фибробластах, т.е. на клетках, непосредственно участвующих в развитии и прогрессировании почечной патологии. Добавление ППГ к культуре мезангиальных клеток приводит к увеличению м-РНК и увеличению продукции фибронектина, ламинина IV типа коллагена и тромбоцитарного фактора роста (PDGF) - ключевого фактора гломерулосклероза [14, 47].

Клиническое значение ППГ в возникновении и прогрессировании ДН доказано введением их животным без признаков СД. На фоне длительного применения ППГ развивается типичная морфологическая картина и клинические признаки ДН [47]. При этом

параллельное назначение амингуанидина, препарата, уменьшающего образование ППГ, или введение моноклональных антител к гликозилированному альбумину значительно уменьшает выраженность патологических изменений [15, 47]. Клинические испытания амингуанидина на больных в настоящее время полностью не завершены. Сейчас проводится 3-я фаза испытаний при СД I типа и ДН в стадии протеинурии, которые покажут будут ли снижаться темпы прогрессирования заболевания при применении амингуанидина у людей.

Значение клубочковой гипертензии/ гиперфильтрации в прогрессировании ДН и основные пути ее коррекции

В 80-х годах была продемонстрирована тесная связь, аналогичная связи повышения системного артериального давления и структурных изменений артериол, но касающаяся влияния изолированной клубочковой гипертензии и гиперфильтрации на пролиферацию, повреждение эндотелия, капиллярные микротромбозы и гломерулосклероз [49, 50]. Суть нарушений внутриклубочковой гемодинамики состоит в дилатации эфферентной артериолы из-за нарушения ауторегуляции и спазма эфферентной артериолы на фоне повышения ее чувствительности к прессорным агентам - ангиотензину II, норадреналину, вазопрессину [3, 5], что приводит к повышению интра-гломерулярного давления [4]. Механическое влияние на стенку капилляра клубочка вызывает увеличение синтеза I и IV типов коллагена, ламинина, фибронектина, TGF- β , что, в конечном итоге, приводит к увеличению внеклеточного матрикса, а затем и к гломерулосклерозу [16, 28]. К развитию процессов внутриклубочковой гипертензии-гиперфильтрации, по-видимому, имеют отношение следующие факторы: системная артериальная гипертензия (через повышение давления на входе в клубочек), активация внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы с развитием спазма эфферентной артериолы, гипергликемия и избыточное потребление белка.

Ограничение белка в диете

Тридцатилетний опыт использования низкобелковой диеты свидетельствует о ее благоприятном влиянии на замедление прогрессирования почечной патологии, включая

и ДН [36]. К сожалению, в одно из крупнейших исследований о влиянии низкобелковой диеты на темпы прогрессирования ПН (MDRD) не были включены пациенты с СД и ДН. Однако в более поздних работах был продемонстрирован отчетливый положительный эффект ограничения потребления белка на скорость снижения почечной функции у больных ДН при СД I типа и начальной ПН [51]. Суточное потребление белка в этом исследовании ограничивали до 0,6 г/кг. Важно отметить, что такая степень ограничения белка в течение длительного времени (до 5 лет) не приводила ни к каким существенным побочным эффектам - нарушению пищевого баланса, изменению липидного профиля крови, качеству контроля гликемии. Положительный эффект данной диеты в отношении сохранения функции почек может быть получен даже у больных с начальными ее нарушениями при СКФ более 45 мл/мин. Поэтому ограничивать потребление белка следует уже при начальных признаках ПН.

Лечебный эффект низкобелковой диеты объясняется тем, что она приводит к снижению гиперфилтрации в оставшихся нефронах, которая является одним из основных патофизиологических механизмов, ведущих к развитию склерозирования клубочков [12].

Контроль системного артериального давления

В достаточно большом количестве исследований показано, что у пациентов с инсулинозависимым СД и нарушениями функции почек уменьшение выраженности системной артериальной гипертензии снижает темпы прогрессирования ПН [11, 31,33]. Следует отметить, что в цитируемых работах исходный уровень АД был очень высоким и полной его коррекции достигнуто не было. Несмотря на это, эффект антигипертензивной терапии в отношении сохранения почечной функции был отчетливым, поэтому можно ожидать, что более полный контроль системного АД будет еще эффективнее. Действительно, недавними исследованиями показано, что достижение более низких цифр артериального давления в группе больных с ПН, включавших и ДН, приводит к более выраженному замедлению снижения СКФ и уменьшению протеинурии. Причем, чем больше исходный уровень протеинурии, тем более выраженное снижение системного АД должно быть достигнуто [37].

Тщательный подбор антигипертензивной терапии необходим уже в начальных стадиях ДН, так как у больных с микроальбуминурией контроль АД приводит к уменьшению экскреции альбумина с мочой, а эффект антигипертензивной терапии уменьшается по мере прогрессирования альбуминурии [32].

В большинстве исследований изучалось влияние снижения АД на течение ДН при СД I типа. Аналогичные закономерности можно ожидать и для инсулинонезависимого СД, поскольку уровень системного АД в этом случае также коррелирует с выраженностью альбуминурии [32]. В настоящее время проводится специальное исследование (ABCD), задачей которого является более точное определение роли артериальной гипертензии в развитии осложнений, связанных с СД II типа [42].

По всей видимости, механизмы благоприятного действия снижения системного АД при ДН связаны с уменьшением внутриклубочковой гипертензии и уменьшением давления на стенку гломерулярных капилляров.

Блокада ренин-ангиотензиновой системы (РАС)

С РАС связывают целый ряд патогенетических механизмов, определяющих развитие и прогрессирование ДН. Они связаны с формированием системной артериальной гипертензии, внутриклубочковой гипертензии, повышенным проникновением в мезангий макромолекул с развитием неблагоприятных изменений клеток мезангия и внеклеточного матрикса, ведущих к гломерулосклерозу, а также к прямой стимуляции продукции медиаторов гломерулосклероза, в частности TGF- β [52].

Поводом для проведения клинических испытаний ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) послужили многочисленные исследования на животных, в которых был показан протективный эффект этой группы препаратов в отношении гломерулярной морфологии и функции почек. У крыс при длительном применении ИАПФ уменьшались морфологические и функциональные проявления ДН, на фоне снижения транскapилляpного клубочкового давления. Другие препараты подобным эффектом не обладали [3].

Вызывая снижение клубочковой гиперфилтрации на ранней (микроальбуминурической) стадии ДН у животных, назначение

ИАПФ приводит к уменьшению или стабилизации уровня микроальбуминурии и предотвращает наступление развернутой картины болезни [3, 4]. Отчетливый клинический эффект применения ИАПФ сохраняется и при развернутых стадиях ДН. На большой группе больных СД I типа и признаками явной нефропатии, получавших каптоприл, показано снижение риска на 48,5% в отношении развития начальной ПН и также уменьшение риска в отношении окончательного исхода - диализа, трансплантации, почечной смерти на 50,5% [24].

У больных с СД II типа был также проведен ряд клинических испытаний эффекта ИАПФ в отношении развития протеинурии и ПН. Исследование эналаприла показало хороший эффект препарата, заключающийся в снижении уровня микроальбуминурии, предотвращении развития протеинурии и ПН [40].

Сам по себе факт уменьшения протеинурии на фоне применения ИАПФ имеет важное значение, поскольку ее выраженность является независимым фактором прогноза при ДН и других гломерулопатиях [1, 13, 37]. Снижение протеинурии при применении ИАПФ можно добиться даже в запущенных стадиях ДН при развитии нефротического синдрома, уменьшение потери белка с мочой при этом сопровождается и стабилизацией функции почек [19].

Особо следует подчеркнуть то, что антипротеинурический эффект и замедление развития снижения функции почек при применении ИАПФ не зависят от их эффекта в отношении системного артериального давления. Это подтверждается мета-анализом большого количества исследований антигипертензивных препаратов при ДН [48] и имеет важное клиническое значение - ИАПФ оказывают ренопротективный эффект не только при сочетании ДН и гипертензией [34], но и у больных ДН с нормальным АД [35, 39].

Ренопротективный эффект ИАПФ обусловлен целым рядом факторов, среди которых можно выделить нормализацию внутриклубочковой гемодинамики, препятствие трофическим эффектам ангиотензина II, связанным со стимуляцией клеточной и гломерулярной гипертрофии [9, 17, 18], подавление накопления мезангиального матрикса [41]. Кроме того, ИАПФ уменьшают выраженность патологических изменений подоцитов, что снижает проницаемость базальной мембраны и, по-

видимому, является структурной основой антипротеинурического действия как специфического свойства этой группы препаратов [2].

Применение антагонистов кальция

Внутриклеточный кальций играет существенную роль в патофизиологии ДН, поскольку гемодинамические эффекты многих цитокинов, включая ангиотензин II, опосредованы увеличением содержания внутриклеточного кальция [5]. Это позволяет предполагать, что почечные эффекты ИАПФ и антагонистов кальция могут быть схожими, так как последние так же уменьшают вазоконстрикцию и подавляют гипертрофическое и гиперпластическое действие ангиотензина II и других митогенов на мезангиальные и гладкомышечные клетки [5, 43]. Однако таким действием обладают только негидропиридиновые препараты - верапамил и дилтиазем, по-видимому, вследствие их особого влияния на гломерулярную проницаемость [6]. Хотя длительных исследований антагонистов кальция при ДН не было, совсем недавно получены обнадеживающие результаты - антагонисты кальция, также как и лизиноприл, существенно уменьшали экскрецию альбумина и замедляли снижение клубочковой фильтрации у больных ДН [7]. Возможно, что комбинированная терапия ИАПФ и антагонистами кальция может дать дополнительный эффект в отношении замедления прогрессирования ДН [6].

Ингибирование альдозредуктазы

При гипергликемии глюкоза начинает шунтироваться по сорбитоловому пути, что приводит к повышению содержания сорбитола и уменьшению количества миоинозитола в клубочках, нервах и хрусталике. Предотвращение этого процесса с помощью ингибирования альдозредуктазы теоретически может способствовать уменьшению морфологических и клинических проявлений ДН [10, 30]. Однако, результаты текущих клинических испытаний ингибиторов альдозредуктазы пока не опубликованы.

Заключение

Приведенные данные позволяют утверждать, что при лечении ДН можно добиться существенного замедления темпов прогрессирования этого осложнения СД и отдаления, а возможно,

и предотвращения развития ПН. Несмотря на то, что более эффективно вмешательство на более ранних - микроальбуминурических - стадиях ДН, эффективное лечение также можно проводить и в запущенных случаях, даже при наличии нефротического синдрома и ПН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рябов С.И., Добронравов В.А. Темпы прогрессирования различных морфологических форм хронического гломерулонефрита в доазотемическом периоде (Является ли морфологическая форма хронического гломерулонефрита фактором, определяющим прогноз?) // Тер. арх.- 1994.- Т.66, N 6.- С.15-18.
2. Amann K., Nichols C., Tornig J. et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure // Nephrol. Dial. Transplant.- 1996. - Vol. 11. - P.1003-1011.
3. Anderson S., Rennke H.G., Garcia D.L. et al. Short and long - term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat // Kidney Int.- 1989.- Vol. 36.- P. 526-536
4. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomised diabetic rats //Kidney Int.1992.- Vol. 41.- P. 891-897.
5. Bakris G.L. Abnormalities of calcium and the diabetic hypertensive patients: Implications for renal preservation // Calcium antagonists in clinical medicine / Ed. M. Epstein. Philadelphia: Hanley & Belfus.- 1992.- P.367-389.
6. Bakris G.L., Williams B. ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined: Is there a difference on progression of diabetic renal disease // J. Hypertens.- 1995.- Vol. 13, Suppl.2. -P.95-101.
7. Bakris G.L., Copley J.B., Vicknair N. et al. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy // Kidney Int.-1996.- Vol. 50.-P. 1641-1650.
8. Barbosa J., Steffes M.W., Sutherland D.E.R. et al. Effect of glycemic control on early diabetic renal lesions: 5-year randomised controlled clinical trial of insulin-dependent diabetic kidney transplant recipients // J. Amer. Med. Ass.- 1994. - Vol. 272.- P. 600-606.
9. Berk B.C., Vekstein V., Gordon H.M., Tsuda T. Angiotensin II - stimulated protein synthesis in cultured smooth muscle cells // Hypertension.- 1989.- Vol. 13.-P. 305 -314.
10. Beyer-Mears A., Murray F.T. Del Val M. et al. Reversal of proteinuria by sorbinil, an aldose reductase inhibitor in spontaneous diabetic (BB) rats // Pharmacol.- 1988.- Vol. 36.-P. 112-120.
11. Bjorck S., Nyberg G., Mulec H. et al. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy // Brit. Med. J.- 1986.- Vol. 293.- P. 471-474.
12. Brenner B.M., Meyer T.W., Hosteller T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease //N. Engl. J. Med.- 1982.- Vol. 307.- P. 652-659.
13. Breyer J., Bain R., Evans J. et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy // Kidney Int.- 1996.- Vol. 50.-P. 65 1651-1658.
14. Cohen M., Ziyadeh F.N. Amadori glucose adducts modulate mesangial cells growth and collagen gene expression // Kidney Int.- 1994.- Vol. 45.- P. 475-484.
15. Cohen M., Hud E., Wu V.Y. Amelioration of diabetic nephropathy by treatment with monoclonal antibodies against glycosylated albumin // Kidney Int.- 1994.- Vol. 45.- P. 1673-1679.
16. Cortes P., Riser B.L., Zhao X., Narins R.C.G. Glomerular volume expansion and mesangial cell mechanical strain mediators of glomerular pressure injury //Kidney Int.- 1994.- Vol. 45(suppl).- P. 811-816.
17. Fogo A., Ishicawa I. Evidence of the central growth promoters in the development of sclerosis // Semin. Nephrol.-1989.- Vol. 9.-P. 329-342.
18. Fogo A., Yoshida Y., Ishicawa I. Importance of angiogenic action of angiotensin II in the glomerular growth of maturing kidneys // Kidney Int. - 1990.- Vol. 38.-P. 1068-1074.
19. Herbert L.A., Bain R.P., Verme D. et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes // Kidney Int.-1994.- Vol. 46.-P. 1688-1693.
20. Khan I.H., Catto G.R.D., Edward N. et al. Influence of coexisting disease on survival on renal replacement therapy // Lancet.- 1993.- Vol. 341.- P. 415-418.
21. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus // Ann. Intern. Med.- 1996.- Vol. 124 (1 Pt 2).- P. 90-96.
22. Ladson-Wofford S., Riser B.L., Cortes P. High extracellular glucose concentration increase receptors for transformation growth factor in rat mesangial cells in culture. [abstract] // J. Amer. Soc. Nephrol.- 1994. - Vol.5.- P. 696.
23. Lemmers M.J., Barry J.M.. Major role of arterial disease in morbidity and mortality after kidney transplantation in diabetic recipients // Diabetes Care.- 1991.- Vol. 14.- P. 295-301.
24. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P. and Rodhe R.D. The effect of angiotensin converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy //New Engl. J. Med.- 1993.- Vol. 329.-P.1456-1462.
25. Lippert G., Ritz E., Schwarzbeck A., Schneider P. The rising tide of endstage renal failure from diabetic nephropathy type II - an epidemiological analysis // Nephrol.Dial.Transplant.- 1995.- Vol. 10.- P. 462-467.
26. Lloyd C.E., Becker D., Ellis D., Orchard T.J. Incidence of complications in insulin-dependent diabetes mellitus: a survival analysis // Amer. J. Epidemiol.- 1996.- Vol.143.- P. 431-441.
27. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in haemodialysis patients: The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // Amer. J. Kidney Dis.- 1990.- Vol. 115.- P. 458-482.
28. Malec A.M., Gibbons G.H., Dzau V.J., Izumo S. Fluid Shear stress differentially modulates expression of genes encoding basic fibroblast growth factor and platelet derived growth factor B chain in vascular endothelium //J. Clin. Invest.- 1993. - Vol. 92.- P. 2013-2021.
29. Manto A., Cotroneo P., Marra G. et al. Effect of intensive treatment on diabetic nephropathy in patients with type I diabetes // Kidney Int. - 1995.- Vol. 47. - P.231-235.
30. Mayer S.M., Steffes M.W., Azar S. et al. Effects of sorbinil on glomerular structure and function in long-term diabetic rats // Diabetes.- 1989.- Vol. 38.-P. 839-846.
31. Morgensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy // Brit. Med. J.-1982.- Vol. 285.- P. 685-688.
32. Morgensen C.E. Renoprotective role of ACE inhibitors in diabetic nephropathy //Brit. Heart J.- 1994.-Vol. 72, Suppl.-P. 38-45.

33. Parving H.-H., Andersen A.R., Smidt U.M. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy // *Brit. Med. J.*- 1987.- Vol. 294.- P. 1443-1447.
34. Parving H.-H., Hommel E., Smidt U.M. Protection of kidney and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy // *Brit. Med. J.*- 1988.- Vol. 27.-P. 1086-1091.
35. Parving H.-H., Hommel E., Damkjær Nielsen M., Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy // *Brit. Med. J.*- 1989.- Vol. 299.-P. 533-536.
36. Pedrini M.T., Levey A.S., Lau J. et al. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* - 1996.- Vol. 124.- P. 627-632.
37. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease (The Modification of Diet in Renal Disease Study) // *Ann. Intern. Med.*- 1995.- Vol.123.- P. 754-762.
38. Raine A.E.G. The rising tide of diabetic nephropathy-the warning before the flood? // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1995.- Vol. 10.- P. 460-461.
39. Ravid M., Savin H., Jurtin I. et al. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients // *Ann. Int. Med.*- 1993.- Vol. 118.-P. 577-581.
40. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study // *Arch. Intern. Med.* - 1996.- Vol. 156.-P.286-289.
41. Remuzzi A., Puntorieri S., Battaglia C. et al. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat // *J. Clin. Invest.*- 1990.- Vol.85.-P. 541-549.
42. Schrier R.W., Savage S. Appropriate blood pressure control in type II diabetes (ABCD Trial): Implications for complications // *Amer. J. Kidney Dis.*- 1992.- Vol. 20.- P. 653-657.
43. Schultz P., Rajj L. Inhibition of human mesangial cell proliferation by calcium channel blockers // *Hypertension.*-1990.- Vol. 15, Suppl. 1.- P. 176-180.
44. The diabetes control and complication trial research group: the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.*- 1993. - Vol. 329.- P. 977-986.
45. USRDS (United States Renal Data System). Annual Data Report. USRDS, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda // *Amer. J. Kidney Dis.*- 1995.- Vol. 26, Suppl.2.- P.1-186.
46. Valderrabano F., Jones E., Mallick N. Report on management of renal failure in Europe XXIV, 1993 // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1995.- Vol. 10, Suppl. 5.- P.1-25.
47. Vlassara H. Advanced glycation in diabetic renal and vascular disease // *Kidney Int.*- 1995.- Vol. 48, Suppl. 51.- P. 43 - 44.
48. Weidmann P., Schneider M., Bohlen M. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1995.- Vol. 10, Suppl. 9.-P. 39-45.
49. Zatz R., Meyer T.V., Rennke H.G., Brenner B.M. Predominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*-1985.- Vol. 82.- P. 5963-5967.
50. Zatz R., Dunn B.R., Meyer T.V. et al. Prevention of diabetic nephropathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension // *J. Clin. Invest.*- 1986.- Vol. 77.- P. 1925-1930.
51. Zeller K., Whittaker E., Sullivan L. et al. Effect of restricting dietary protein in the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // *N. Engl. J. Med.*- 1991.- Vol. 324.- P. 78-84.
52. Ziyadeh F.N., Sharma K. Role of transforming growth factor - in diabetic glomerulosclerosis and renal hypertrophy // *Kidney Int.*- 1995.- Vol. 48, Suppl.51.- P. 34-36.

© О.А.Дегтерева, Л.А.Строкова, 1997 г.
УДК 616/611-002-036.12-073.43-073.916

О.А.Дегтерева, Л.А.Строкова

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СОЧЕТАННОГО ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО И РАДИОНУКЛИДНОГО МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

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

Ключевые слова: хронический гломеруло-нефрит, диагностика, нефросонография, радионуклидные методы, нефротический синдром.

Key words: chronic glomerulonephritis, diagnosis, nephrosonography, radionuclid methods, nephrotic syndrome.

До недавнего времени ультразвуковое исследование почек считалось практически незаменимым при многих урологических заболеваниях, но малоинформативным в плане выявления диффузного поражения почек. Однако, как показали дальнейшие исследования [14, 17], ультразвуковая картина почек имеет свои характерные особенности при определенных клинических вариантах хронического гломерулонефрита (ХГН), а также, что особенно важно, при обострении заболевания [13]. На основании этого можно утверждать, что в широкой практике возможности нефросонографии реализованы не в полном объеме.

Радионуклидные динамические и клиренсовые методы исследования давно заняли прочное место в комплексном нефрологическом обследовании. Они незаменимы в определении функционального состояния почек при их диффузных поражениях. Сочетание же этих двух методов, радионуклидного и ультразвукового, дает уникальную возможность атравматичного динамического наблюдения за функциональным и структурным состоянием почек на разных стадиях заболевания (обострения и ремиссии) в доазотемическом и, частично, азотемическом периодах.

Учитывая важность методологически грамотного подхода к проведению лучевого

исследования у пациентов с диффузным поражением почек, мы сосредоточимся прежде всего на рассмотрении этого вопроса с последующим проведением параллелей между результатами наблюдений у одних и тех же больных с необходимой расстановкой акцентов значимости соответствующих параметров.

Наш собственный опыт основан на результатах сочетанного одномоментного исследования более 180 пациентов с морфологически верифицированным ХГН, находящихся как в стадии ремиссии, так и при обострении заболевания, а также на различных стадиях ХПН. Критериями обострения стандартно считали для больных с изолированным мочевым синдромом (ИМС) увеличение протеинурии и/или гематурии в разовых анализах мочи в 8-10 раз с одновременным нарастанием цилиндрурии. У больных с экстраренальными симптомами заболевания - сочетание аналогичных изменений в анализах мочи с отеками, повышением артериального давления или более высокими его цифрами по сравнению с предшествующим уровнем, а также развитие нефротического синдрома (НС) [6].

Ультразвуковое исследование почек проводили с применением как линейных, так и секторного датчиков. Использование линейного датчика частотой 3,5 МГц позволяет получить неискаженные линейные параметры почки. Локация линейным датчиком на частоте ультразвука 5,0 МГц дает более подробную оценку состояния почечной паренхимы и ее компонентов. Преимуществом секторного датчика является возможность проведения тщательного осмотра почки даже при минимальном доступе.

Ультразвуковое исследование почек начинали в положении пациента лежа на спине и далее - лежа на боку, на животе и вертикально. Сканирование производили в нескольких проекциях: передней, косо-боковой, задней. При этом получали различные срезы: фронтальный, сагиттальный и серию промежуточных, что позволяет создать как бы стереометрическое представление об органе и оценить эхогенность кортикального слоя паренхимы.

Наибольшее распространение в клинике получила оценка эхогенности кортикального слоя, производимая методом А.Т. Rosenfield [19]. При этом сравнивается эхогенность кортикального слоя почки с неизменной эхогенностью нормальной печени. Согласно предложенной градации, эхогенность кортикального слоя почки ниже эхогенности печени оценивается как нормальная (0 степень). В случае, когда эхогенность кортикального слоя почки равна эхогенности паренхимы печени, она расценивается как I степень. О значительном повышении эхогенности кортикального слоя (II степень) говорят, когда она выше эхогенности печени, но не превышает эхогенность чашечно-лоханочного комплекса (ЧЛК). III степень увеличения эхогенности кортикального слоя устанавливается в том случае, если эхогенность последней равна эхогенности ЧЛК.

Основной <<рабочей>> плоскостью, в которой производили измерения эхопараметров, являлась плоскость сечения, получаемая при локации из косо-боковой позиции. При этом плоскость сечения практически совпадает с анатомической осью органа. В данной плоскости производили измерения длины, ширины почки, ширины паренхимы в средней трети органа снаружи (П 1) и внутри (П 2) от изображения ЧЛК. Этим же датчиком при локации со стороны спины в положении больного сидя из парасагиттального доступа в месте анатомической проекции почек проводили измерение толщины почки. Данный параметр в дальнейшем использовали для вычисления объема почки по формуле Н. Hricak [15].

Датчик с рабочей частотой 5,0 мГц применяли для оценки формы и размеров пирамид. Следует помнить, что пирамиды в виде округлых, почти аэхогенных образований диаметром 0,5 - 0,7 см лоцируются в норме у пациентов молодого возраста [3] и даже могут быть приняты малоопытным исследователем за

кисты. Трудность заключается, по всей вероятности, в том, что сонографическое понятие "почечная пирамида" не полностью отвечает его анатомическому.

Известно, что на макропрепарате мозговое вещество почки, или пирамида, представляет собой конической формы образование, вершиной обращенное к почечному синусу, а основанием к поверхности органа. В норме эхолокация доступна, как правило, только вершина почечной пирамиды, которая визуализируется в виде округлого эхонегативного образования, а основание ее гомогенно сливается с кортикальным слоем (рис.1). Забегая несколько вперед, следует отметить, что у больных ХГН пирамиды часто лоцировались вне зависимости от возраста пациентов, а при НС претерпевали трансформацию формы от округлой до треугольной. Размером пирамиды в таком случае считали высоту треугольника, т. е. перпендикуляр, опущенный из его вершины на основание (рис.2).

Проведенные измерения являлись базой для вычисления как уже известного лоханочно-паренхиматозного индекса (ЛПИ), так и медулло-паренхиматозного индекса (МПИ) [11], предложенного нами. МПИ представляет собой отношение размера лоцируемой почечной пирамиды к ширине паренхимы (П 1). Согласно нашим наблюдениям, значения МПИ в норме не превышают 40 %. Другие эхопараметры, полученные при ультразвуковом обследовании пациентов без почечной патологии, были сопоставимы с данными литературы и использовались нами в качестве нормы.

Методами выбора для определения функционального состояния почек являются динамическая сцинтиграфия (ДСГ) почек с ^{123}I -гиппураном (ГУ) или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пентатехом. С помощью ^{123}I -ГУ определяется секреторно-эвакуаторная функция почек, так как натриевая соль ортоiodгиппуровой кислоты преимущественно секретируется проксимальными канальцами нефрона. Одномоментно с проведением ДСГ почек может осуществляться определение эффективного почечного кровотока (как суммарного, так и отдельного) для обеих почек. Принято считать, что при нормальной секреторной способности канальцев скорость очищения (клиренс) ^{123}I -ГУ практически равен скорости почечного кровотока.

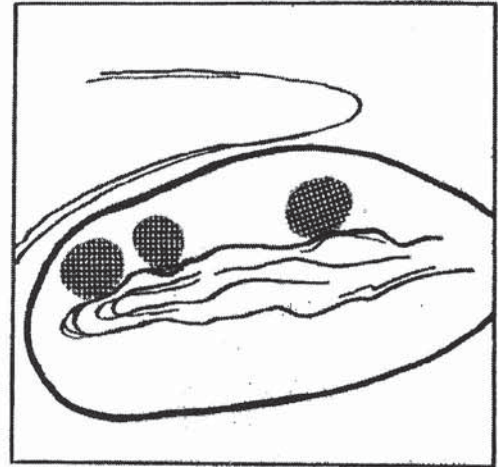


Рис. 1. Сонограмма правой почки больной ХГН с ИМС. Лоцируются округлые, не увеличенные пирамиды.

Следует обратить внимание, что за последние годы изменилась радиоактивная метка гиппурана: ^{131}I с периодом полураспада 8,02 сут был заменен на ^{125}I , период полураспада которого равен 13,2 ч. Следовательно, ионизирующее воздействие на щитовидную железу свелось до минимума.

Пентатех является диэтилентриаминопентаацетатом (ДТПА) и выделяется почти исклю-

чительно посредством клубочковой фильтрации. Клиренс Тс-пентатеха - это скорость клубочковой фильтрации (СКФ), а ДСГ почек с данным радиофармпрепаратом (РФП) характеризует фильтрационно-эвакуаторную функцию органа.

ДСГ почек выполняется на гамма-камере в положении пациента спиной к детектору сидя или лежа. Детектор устанавливают таким образом, чтобы его вертикальная ось совпала

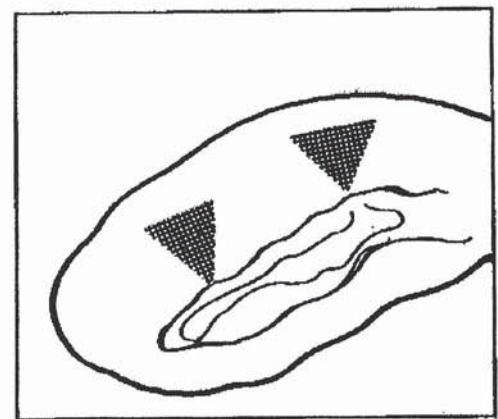
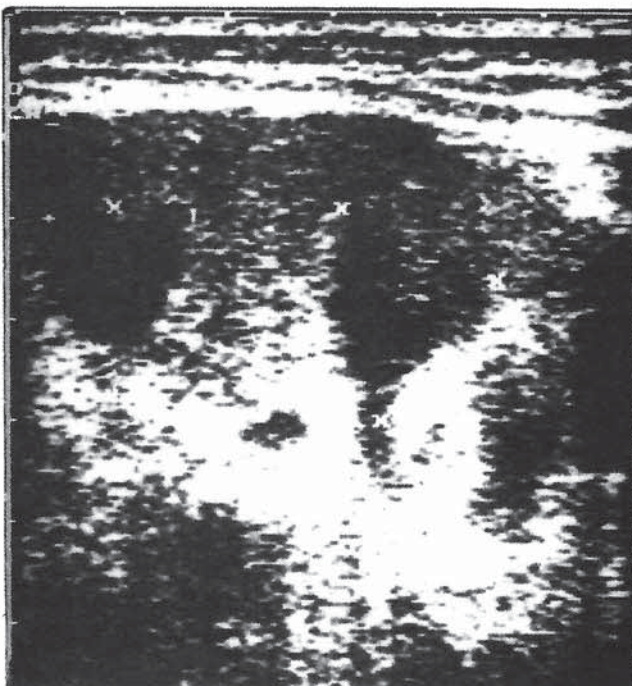


Рис. 2. Сонограмма правой почки больной ХГН с НС. Лоцируются треугольной формы, увеличенные в размерах пирамиды.

со срединной линией позвоночника, а горизонтальная - проходила по XII ребру, что обеспечивает попадание в поле зрения детектора почек и сердца. После быстрого внутривенного введения препарата данные исследования регистрируются в течение 20-30 мин, в зависимости от применяемого РФП. При одновременном определении эффективного почечного кровотока (ЭПК) или (СКФ) производят измерения активности шприца до и после введения РФП. Определение ЭПК и СКФ можно производить как по индивидуально разработанным [2, 18], так и по стандартным коммерческим программам. За период исследования получают серию сцинтиграмм с изображением почек в различные временные интервалы, отражающие последовательно этапы секреции или фильтрации и эвакуации препарата почками. Визуально, по данным сцинтиграфии, оцениваются положение, форма, размеры, интенсивность и равномерность поглощения и выведение меченых препаратов почками.

Следует отметить, что размеры почек по сцинтиграммам могут иногда не только в пределах погрешности измерения, но и достоверно отличаться от результатов, полученных при ультразвуковом или рентгенологическом исследованиях. Одной из причин уменьшения размеров почек по длиннику при радионуклидных методах является то, что детектор гамма-камеры устанавливается строго параллельно поверхности спины. Тогда при нефроптозе, ротации почки истинные размеры ее несколько занижаются, в то время как возможности свободной установки ультразвукового датчика в любой косо-боковой проекции, совпадающей с продольной осью органа, создают предпосылки для наиболее точных измерений. В расходящемся пучке рентгеновских лучей истинные размеры почек, как правило, завышаются в 1,3 - 1,5 раза [16]. Другой причиной некоторого занижения размеров почек по сцинтиграммам является, по всей вероятности, то, что при помощи нефротропных РФП мы определяем как бы функциональный объем органа. Уменьшение размеров почек по сцинтиграммам по сравнению с определением их размеров ультразвуковым или рентгенологическим методами может свидетельствовать, в определенной степени, об уменьшении массы функционирующей паренхимы.

Для количественной оценки функционального состояния почек по зонам интереса строятся

кривые "активность - время" или гистограммы. Гистограммы почек имеют характерный сегментарный вид радионефрограмм: I сегмент отражает преимущественно сосудистую фазу, II - секреторную или фильтрационную способность каждой почки (однако прохождение препарата через магистральные сосуды и особенно нарушения эвакуации также отражается на характере этого сегмента), III сегмент преимущественно формируется и отражает эвакуаторную способность почек.

Гистограммы могут обрабатываться как по стандартным программам, использующим амплитудно-временные характеристики (рис. 3), так и по индивидуальным программам [2, 4] (рис. 4). На практике наиболее часто употребляют три временных параметра каждой кривой: T_{max} - время достижения гистограммой максимальной амплитуды, $T_{75\%}$ и $T_{50\%}$ - время, за которое амплитуда снижается на 1/3 и 1/2 своего максимума. Значения показателей, полученные нами на пациентах без заболевания почек, не отличаются от общепринятых литературных норм и соответствуют: T_{max} для ГУ - от 2,0 до 5,2 мин, для ДТПА - 4,0 - 6,0 мин; $T_{50\%}$ - от 7,9 до 16,7 мин, для ДТПА - до 20,0 мин; ЭПК - от 448,0 до 760,0 мл/мин/1,73 м², СКФ - от 65,0 до 135,0 мл/мин/1,73 м².

Наименьшие изменения при использовании методов лучевой диагностики выявляются у больных ХГН с ИМС при нормальной азотовыделительной функции почек в стадии ремиссии. Показатели как ультразвукового, так и радионуклидного исследования почек находятся в пределах нормы, как впрочем и подавляющее большинство иммунологических и клинико-лабораторных тестов.

В стадии обострения у больных ХГН с ИМС без ХПН показатели как гистограмм, так и ЭПК и СКФ могут оставаться неизменными или приближаться к нижней границе нормы. У этих же пациентов характеристики нефросонографии либо нормальны, либо в 11 % случаев эхоплотность кортикального слоя достигает I степени. На фоне повышенной эхогенности кортикального слоя независимо от возраста лоцируются пирамиды, как правило, округлой формы, размеры которых могут быть как не увеличенными, так и нарастать в диаметре до 1,1 - 1,2 см. При этом значения МПИ могут достигать 60 % [3].

Наличие НС традиционно считается фазой обострения заболевания. У 89 % больных с НС

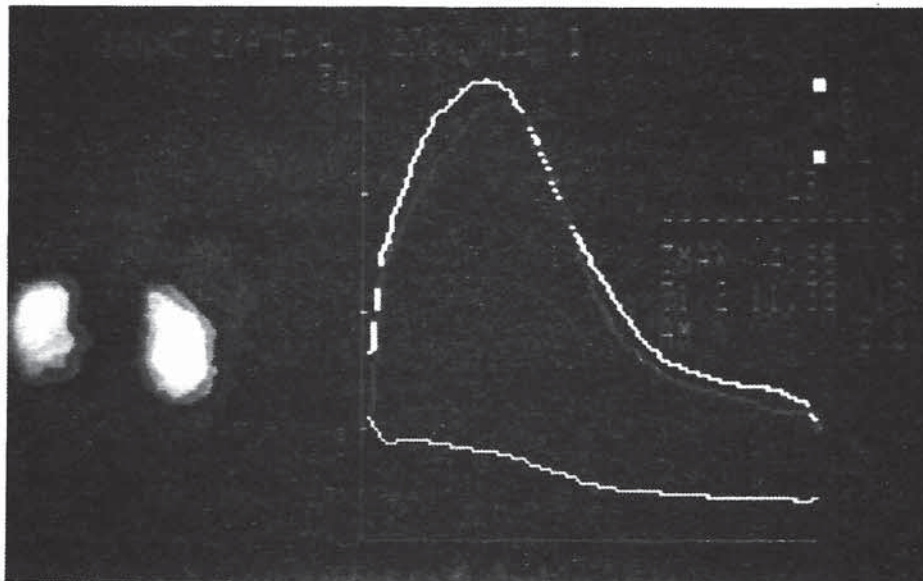


Рис. 3. Динамические сцинтиграммы почек и гистограммы с них (схема) по ^{131}I -ГУ у пациентки с ХГН с ИМС с сохранной функцией почек. В таблице рисунка приведены амплитудные и временные параметры полуколичественной обработки кривых, выполненной по стандартным программам.

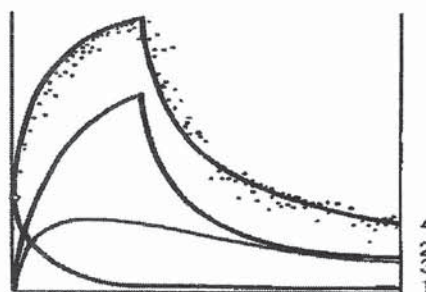


Рис. 4. Данные обработки правой гистограммы той же пациентки по индивидуальной программе О.А.Дегтерева; 1 - клиренс крови правой почечной области, 2 - "чистая" радионефрограмма, отражающая процесс секреции и эвакуации препарата, 3 - распределение препарата во внесосудистой "тканевой" области правой почки, 4 - суммарная теоретическая гистограмма, являющаяся суммой перечисленных выше 3 теоретических компонент. Разложение гистограммы на ее компоненты наглядно демонстрирует, что при нормальной функции почек основной вклад в гисто- или ренограмму вносит секреторно-выделительный компонент (2).

по сонограммам отмечается достоверное увеличение линейных и объемных размеров почек за счет возросшей ширины паренхимы, в которой определяются увеличенные в размерах трансформированные пирамиды треугольной формы, при этом экзогенность паренхимы, как правило, достигает I-II степени. Как количественное отражение описанных изменений достоверно нарастают ЛПИ и МПИ до 2,2% и 63 %, соответственно [10]. У этих же пациентов с НС практически параллельно с описанными ультразвуковыми изменениями параллельно меняются и радионуклидные параметры. На сцинтиграммах отмечается, в основном, увеличение поперечных размеров почек. Гистограммы, как правило, неадекватно высокой амплитуды на обычной дозе препарата, утрачивают четкое деление на сегменты, причем II и III сегменты уплощаются, T_{\max} в среднем по ^{123}I -ГУ увеличивается до $6,0 + 1,0$ мин, по ДТИА

- до $7,1 + 1,1$ мин, ЭПП в среднем нарастает, СКФ - снижается (рис.5, 6). При ХПН I степени на сонограмме линейные и объемные размеры почек, ширина паренхимы достоверно не меняются. Эхогенность кортикального слоя соответствует I-II степени [8, 12]. По данным радионуклидных исследований, наблюдается увеличение временных показателей гистограмм, а иногда парадоксальное укорочение II сегмента, снижение амплитуды кривых на обычной дозе препарата, достоверное снижение ЭПК и СКФ. Сходные изменения линейных параметров почек наблюдаются при сохранной азотовыделительной функции почек у больных ХГН со вторичной гипертензией (ВГ), присоединение которой считается признаком нарастания склеротических процессов в почечной паренхиме. В частности, прослеживается отчетливое уменьшение ЛПИ, что подтверждает мнение ряда авторов, указывающих на связь данного показателя с

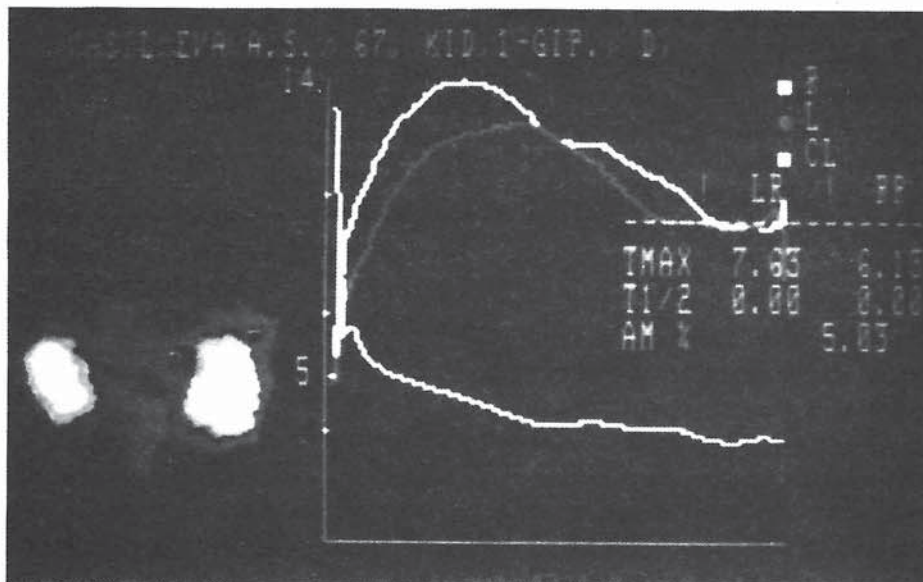
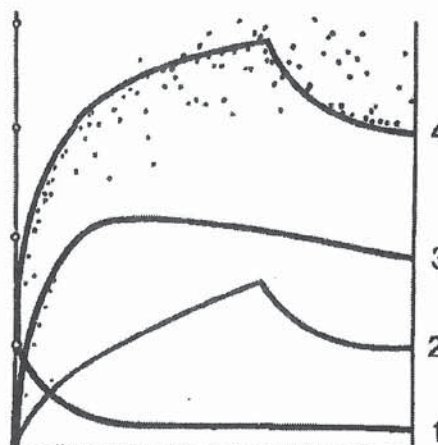


Рис. 5. Динамическая сцинтиграмма почек и гистограммы к ней по ^{131}I -ГУ пациентки с ХГН, ИС, правосторонним нефроптозом.

Рис. 6. Данные обработки левой гистограммы той же пациентки (обозначение кривых - см. рис. 4). Разложение гистограммы наглядно свидетельствует, что секреторно-эвакуаторная функция значительно снижена и замедлена (2). Основной вклад в гистограмму вносит тканевое распределение препарата (3), из-за значительно сниженной и замедленной секреции.



выраженностью склеротических процессов в почке.

ХПН IIa степени характеризуется умеренным уменьшением линейных размеров, объемов почек, ширины паренхимы, возрастанием эхоплотности кортикального слоя, что, по-видимому, обусловлено значительным нарастанием склеротических процессов.

ХПН IIб степени сопровождается прогрессивным уменьшением размеров почек в сочетании с отчетливым нарастанием эхогенности кортикального слоя до II степени. Проведение ДСГ почек на этой стадии становится малоинформативным, так как кривые приближаются к афункциональному типу. СКФ снижается до 20 мл/мин и менее.

Терминальная ХПН характеризуется выраженным уменьшением размеров почек (до 7,0 см по длиннику, 3,0 см в поперечнике и менее). При этом эхогенность паренхимы

достигает значительного уровня выраженности и соответствует III степени. Данное обстоятельство не позволяет отчетливо дифференцировать по сонограмме паренхиму и ЧЛК. Почка при этом представляет собой гомогенное, овальной формы образование, высокой эхоплотности. Длительное наблюдение за больными, находящимися на хроническом гемодиализе, показывает, что дальнейшего уменьшения почек, как правило, не происходит. Однако, что важно отметить, появляются признаки дегенеративных изменений в почках, таких как мелкие кисты, число которых может нарастать, а также мелкие кальцификаты.

По всей вероятности, морфологическим субстратом описанных сонографического и радионуклидного симптомокомплексов нефротической трансформации почек является интерстициальный отек почечной паренхимы на фоне асептического воспаления, сопровож-

дающийся микроциркуляторными расстройствами, дистрофическими и атрофическими изменениями в канальцах.

По мере формирования интерстициального отека гидрофильность базальных отделов мозгового вещества нарастает, что приводит к увеличению пирамид и изменению их формы на эхограммах.

Подтверждением данных предположений на уровне тканевых процессов являются данные, представленные в классических трудах по нефрологии [1, 5], в которых указывается на характерный и отчетливо выраженный отек мозгового вещества почки, имеющий место при обострении гломерулонефрита, и достигающий своего максимума при НС, когда макропрепарат почки приобретает специфические черты, известные под названием "большая белая почка".

Поражение почек при ХГН, в отличие от хронического пиелонефрита, всегда носит симметричный характер, что обусловлено патогенезом заболевания. Однако при НС часто наблюдается некоторая асимметричность кривых. Сопоставление данных ДСГ почек и сонограмм позволило предположить, что выявленная асимметрия гистограмм обусловлена, в основном, различной степенью нарушения оттока препарата из почки вследствие различной степени компрессии срединнорасположенного ЧЛК утолщенной вследствие отека окружающей паренхимой.

Следует отметить, что развернутый ультразвуковой и радионуклидный симптомокомплекс нефротической трансформации почек соответствует фазе "стабилизации" НС [9], когда наблюдаются классические клинко-лабораторные признаки НС, причем, как правило, суточная протеинурия колеблется в пределах 8,0-20,0 г/сут. На стадии формирования НС на сонограммах наблюдается редуцированный симптомокомплекс с менее значительными изменениями абсолютных и относительных показателей, менее выраженная трансформация пирамид. На нефрограммах отмечается более четкое деление на сегменты, временные показатели могут не выходить за пределы нормы. При неблагоприятном течении заболевания по мере нарастания отека паренхимы почек происходит формирование четкого сонографического и радионуклидного симптомокомплексов, отражающих наличие НС. При

адекватном подборе патогенетической терапии и регрессе клинко-лабораторных признаков НС происходит обратное развитие описанных симптомокомплексов, вплоть до восстановления нормальной соно- и скинтиграфической картины почек. Именно это обстоятельство, наряду с особенностями представленных методик, позволяет вести достоверное наблюдение за динамикой НС, что отвечает протребностям клинической нефрологии.

Таким образом, опыт использования лучевых методов диагностики в клинической нефрологии показывает, что результаты ультразвукового и радионуклидных исследований почек не являются патогномоничными для постановки диагноза ХГН.

Результаты нефросонографии и ДСГ почек при ХГН характеризуются значительным разнообразием, которое обусловлено рядом причин и, прежде всего, клиническим вариантом, фазой активности заболевания, а также выраженностью нарушения азотовыделительной функции почек.

Тем не менее, существует специфический сонографический и радионуклидный симптомокомплекс - нефротическая трансформация почек, позволяющий как самостоятельно диагностировать данный клинический синдром, так и наблюдать за его течением в динамике, оценивая по степени регресса эффективность патогенетической терапии.

Имеют место объективные сонографические признаки обострения ХГН, а именно: увеличение размера почечных пирамид и МПИ. Последнее, по-видимому, является следствием изменения акустических свойств различных отделов паренхимы на фоне интерстициального отека.

Метод сонографии можно считать скрининговым для выявления больных с диффузным поражением паренхимы, а также впервые выявленной ХПН. Использование нефросонографии и ДСГ почек при диспансерном наблюдении за больными с ХГН позволяет оценивать степень сохранности функции почек, а также скорость нарастания склеротических и дегенеративных изменений в них.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовси М.С., Благман Г.Ф. Нефриты и нефрозы. - М., 1955. - С. 195-204.
2. Дегтерева О.А., Гадаев А., Котовой Ю.О., Каюков И.Г. Оценка функционального состояния почек при артериальной гипертензии: методические рекомендации / Ред. С.И.Рябов, Х.И. Янбаева.Ташкент, 1991. - 53 с.
3. Клиническая ультразвуковая диагностика (в 2 т.) / Ред. Н.М.Мухарлямов. - М., 1987. - Т.1. - 318 с.
4. Пахомов В.И., Пилипенко Н.И., Книговко В.Г. и др. //Выделение вклада паренхима в радионейрограмму и оценка очистительной функции почек//Мед.радиол.-1990. - N 7. - С.27-29.
5. Рейзельман С.Д. Болезни почек. - Киев, 1956. - 435 с.
6. Рябов С.И. Болезни почек. - Л.: Медицина, 1982. - 431 с.
7. Ставская В.В., Рябов С.И., Чистова Е.К. Опыт диспансеризации больных хроническим гломерулонефритом // Клин.мед. - 1989. - N 2. - С.53-58.
8. Строкова Л.А., Таранова Н.Н. Практическое значение сонографии почек при хронической почечной недостаточности//Вторая конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР. - Псков, 1989. - С.128.
9. Дегтерева О.А., Строкова Л.А., Таранова Н.Н. Способ диагностики нефротического синдрома // Авт. свид. N 1697746 (СССР) - N 45433746/14; Заявл. 30.01.89; Опубл. 15.12.91. Бюл. N 46. - 3 с.
10. Строкова Л.А., Дегтерева О.А., Козлов В.В. Ультразвуковая диагностика нефротического синдрома у больных гломерулонефритом // Визуализация в клинике. - 1994. - N 4. - С. 47-51.
11. Строкова Л.А. Клинико-сонографические параллели при гломерулонефрите// Дисс. ... канд.мед.наук.- СПб, 1994. - С.147.
12. Строкова Л.А., Дегтерева О.А., Крюкова Н.Ю. Особенности нефросонографической картины у больных хроническим гломерулонефритом на различных стадиях хронической почечной недостаточности//Диализное лечение больных с ХПН. Рабочее совещание главных нефрологов и заведующих отделениями гемодиализа. - СПб, 1995. - С.74.
13. Строкова Л.А. Особенности эхографической картины почек при обострении гломерулонефритом /Сборник трудов III ежегодного Санкт-Петербургского нефрологического семинара. - СПб, 1995. - С.145.
14. Chrzanowski W. Ultrasonografia w miazszowych chorobach nerek// Pol.Tyd.Lek.- 1989. - Т.44, N 9. - С. 211-213.
15. Hricak H., Cruz C., Romanski R. Renal parenchymal disease: Sonographic-histologic correlation//Radiol. - 1982.- Vol.144, N 1.-P. 141-147.
16. Morley P. Ultrasonic sectional anatomy.- New-York, 1980.-P.99-110.
17. Paivansalo M., Huttunen K., Suramo I. Ultrasonographic findings in renal parenchymal disease.- Scand.J.Urol.Nephrol.-1985. - Vol.19, N 2. - P.119-123.
18. Rjabov S.I., Degtereва O.A. Kompartiment-Modell zur Bestimmung des effektiven renalen Plasmastroms mit Hilfe des Radionephrographie (RNG) // Radiol. diagnostica. - 1988. - Bd. 29.-S.51-56.
19. Rosenfield A.T., Segal N. Renal parenchymal disease: Histopathologic Sonographic correlation // Amer.J.Roentgenol.- 1981.-Vol.137, N 4.- P.793-798.

© А.В.Смирнов, 1997 г.
УДК 616-003.821:616.61-008.64-036.12:615.38

А.В.Смирнов

АМИЛОИДОЗ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ГЕМОДИАЛИЗОМ

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, амилоидоз.
Key words: chronic renal failure, hemodialysis, amyloidosis.

Введение

Данная специфическая форма амилоидоза впервые была описана в 1980 г. и получила название амилоидоза, ассоциированного с диализом (ААД) (dialysis-associated amyloidosis) [3]. Амилоидозная субстанция имеет тропность к сухожилиям, периартикулярным структурам, эпифизам длинных трубчатых костей, межпозвоночным дискам [20], что определяет клинику заболевания (таблица). Лишь в единичных наблюдениях находили периваскулярные амилоидозные отложения во внутренних органах, в том числе в почках [9, 24].

Патогенез ААД

В составе амилоидозных фибрилл у больных с ААД биохимически был идентифицирован β_2 -микроглобулин (β_2 -МГ) и его фрагменты [25]. Участие данного протеина в формировании амилоидозных фибрилл было экспериментально доказано в опытах *in vitro* [15]. β_2 -МГ представляет собой полипептид с молекулярной массой 11 800 Д, имеющий шаровидную форму и состоящий из 100 аминокислот [1]. Белок синтезируется в лейкоцитах, лимфоцитах и макрофагах под воздействием цитокинов (интерлейкин-1) и секретируется в кровь в свободной форме [1, 25]. Далее β_2 -МГ фильтруется в клубочке, а затем на 99,9% реабсорбируется проксимальными канальцами [25]. Последнее обстоятельство используется в практических целях для дифференциации

Клинические проявления амилоидоза, ассоциированного с диализом

Синдром	Клинические проявления
Синдром запястного канала	Тендовагиниты сгибателей пальцев рук
Деструктивная артропатия	Плечелопаточный периартрит Деструктивная спондилоартропатия Поражение прочих суставов
Остеопатии	Кистозные поражения костной ткани Патологические переломы костей

клубочковой и канальцевой протеинурии и, в частности, для диагностики тубулоинтерстициальных заболеваний почек [1]. При хронической почечной недостаточности (ХПН), вследствие нарушения элиминации β_2 -МГ почками, концентрация белка в сыворотке крови, составляющая в норме 1,5 - 2 мг/л, увеличивается до 20 - 100 мг/л [18]. У больных с ХПН, получающих лечение гемодиализом, помимо ретенции β_2 -МГ, отмечается увеличение синтеза протеина лимфоцитами и макрофагами под действием цитокинов (главным образом, интерлейкина-1), высвобождающихся в кровь в результате плохой биосовместимости диализных мембран [25]. Показано, что при использовании диализаторов с купрофановой мембраной уровень β_2 -МГ особенно высок и нарастает по мере увеличения сроков терапии гемодиализом [4, 11]. Применение диализаторов с синтетической мембраной (полисульфон, полиакрилонитрил, РММА), на поверхности которых сорбируется β_2 -МГ, сопровождается снижением уровня амилоидогенного протеина в плазме крови,

однако нет данных, что это останавливает прогрессирование заболевания [25, 27]. Тем не менее, больные, которые с самого начала получали лечение с использованием диализаторов с синтетической мембраной, имели более низкую частоту ААД по сравнению с теми пациентами, у которых применялись диализаторы с целлюлозными мембранами [27]. Варианты терапии с высокой скоростью ультрафильтрации (гемофильтрации, гемофильтрация) сопровождаются эффективным снижением концентрации β_2 -МГ, однако этого недостаточно для компенсации увеличенного синтеза белка [11, 25].

По аналогии с другими формами амилоидоза (АА-амилоидоз) высказываются предположения, что у больных на гемодиализе имеются системные или местные первичные нарушения протеолиза, в результате чего происходит накопление промежуточных продуктов распада β_2 -МГ, обладающих повышенной способностью к формированию амилоидных фибрилл [21, 25]. Нарушение местных процессов деградации β_2 -МГ может быть обусловлено повышенной активностью антипротеазных систем и, в частности, быть связано с увеличением плазменного содержания α_2 -макроглобулина у больных на гемодиализе [2]. Данная белковая фракция, обладающая антипротеазной активностью, в повышенных концентрациях была обнаружена в местах отложений амилоида [5].

Активация комплемента и высвобождение цитокинов лимфоцитами в результате их контакта с диализной мембраной, может приводить к местным воспалительным реакциям, сопровождающимся повышенной функцией фибробластов и изменениями в составе матрикса соединительной ткани [25]. В эксперименте введение β_2 -МГ крысам с уремией сопровождалось формированием амилоидной субстанции только в случае искусственной индукции местного воспаления [25].

В синовиальных оболочках у больных на гемодиализе выявляются накопления солей алюминия и железа, что может приводить к высвобождению свободных радикалов, усилению пероксидации и облегчает отложение β_2 -МГ [6, 15].

Возрастные изменения в составе коллагена и гликозаминогликанов облегчает образование β_2 -МГ-амилоидных фибрилл [25]. По-видимому, с этим фактом связана повышенная частота выявления амилоидоза у пожилых лиц на

гемодиализе [27]. Основные звенья патогенеза ААД суммированы на рисунке.

Клинические проявления амилоидоза, обусловленного гемодиализной терапией

Основные клинические формы ААД приведены в таблице. Частота выявления ААД и выраженность его клинических проявлений зависят от длительности гемодиализной терапии [25]. Первые клинические и рентгенологические симптомы ААД отмечаются в течение первых 4 - 8 лет от начала гемодиализа, спустя 10 лет амилоидоз регистрируется у 70%, через 15 лет у 90% и практически у 100% после 20 лет лечения гемодиализом [10, 12]. Наиболее часто амилоидоз поражает пациентов, у которых гемодиализ был начат в возрасте 50 лет и старше [27].

Синдром запястного канала

Данный синдром является наиболее частым и типичным клиническим проявлением ААД. Амилоидные массы, откладываясь в связочном аппарате кистей рук, особенно в поперечной связке, сдавливают медиальный первичный ствол [19]. Синдром, как правило, двусторонний и отличается неуклонным прогрессированием. Клиническая симптоматика представлена болями, которые усиливаются ночью и во время процедур гемодиализа. Больные также жалуются на онемение, парестезии и гиперестезии большого, указательного и среднего пальцев кистей рук. Может развиваться амиотрофия. Местное применение анестетиков, глюкокортикоидов или прием нестероидных противовоспалительных препаратов внутрь дает лишь кратковременный эффект. Наиболее эффективно хирургическое лечение, при котором производится декомпрессия нервных стволов [12, 19, 20].

Деструктивная артропатия

Деструктивная артропатия характеризуется вовлечением в процесс крупных, средних и реже мелких суставов. Поражаются плечевые, коленные, бедренные, локтевые, лодыжечные суставы, мелкие суставы кистей рук и межпозвоночные диски. Наиболее типично поражение плечелопаточной зоны (плечелопаточный периартрит). Воспаление начинается с одной стороны, однако быстро вовлекается в процесс противоположный сустав. Клиническая симптоматика представлена характерными для воспаления периартикулярных тканей



Схема патогенеза амилоидоза у больных с ХПН, получающих лечение гемодиализом.

признаками, может отмечаться накопление внутрисуставной жидкости. Аспирированная жидкость имеет невоспалительный характер: она светлая, стерильная, количество клеточных элементов от 50 до 5000 в мм³, уровень глюкозы и белка в норме. Иногда с диагностической целью производят окраску конго-рот осадка аспирированной внутрисуставной жидкости на присутствие амилоидной субстанции, однако отрицательный результат не исключает диагноза [6, 7, 14, 19, 20]. Рентгенологически выявляются субхондральные лакуны и отмечается сужение внутрисуставной щели. В выраженных случаях развивается анкилоз сустава и возможны патологические внутрисуставные переломы. В прошлом данное поражение суставов чаще всего связывалось с явлениями вторичного гиперпаратиреоза [7, 14, 19, 20, 25].

Ранее в процесс вовлекается позвоночник с развитием деструктивной спондилоартропатии [22]. Иногда возникает псевдоопухольное поражение краниоцервикального сочленения, что является причиной серьезных неврологических нарушений. Данную форму деструктивной артропатии также трудно дифференцировать со вторичным гиперпаратиреозом [8].

Возможности лечения амилоидной артропатии нельзя признать удовлетворительными. Применение глюкокортикоидов и

нестероидных противовоспалительных препаратов в острой фазе воспаления дает лишь временный эффект и не способно остановить прогрессирование болезни. В далеко зашедших стадиях показано хирургическое лечение, заключающееся в синовиэктомии с применением внутрисуставной артроскопической техники или проведение открытой хирургической операции [25]. Применение высокопроницаемых или синтетических мембран, хотя и приводит к снижению плазменной концентрации амилоидогенного протеина, не в состоянии приостановить прогрессирование болезни. Наиболее оправданной является практика подбора соответствующей мембраны с самого начала лечения гемодиализом, особенно в группе пациентов с высоким риском развития ААД, т.е. у лиц старше 50 лет [27]. В настоящее время предложены специальные сорбционные колонки для β_2 -МГ, позволяющие проводить прямую гемоперфузию (гемосорбцию), однако практического опыта в этом направлении пока не накоплено [13]. Альтернативным методом лечения является трансплантация почки, после которой уровень β_2 -МГ в плазме крови нормализуется и исчезают клинические симптомы, однако гистологические проявления амилоидоза остаются [23].

Остеопатии

Рентгенологически характеризуются кистозными поражениями костей и развитием патологических переломов. Выявляется абсолютная корреляция между наличием костных кист и отложениями β_2 -МГ-амилоидных депозитов в синовиальной оболочке, в связи с чем рентгенологическое выявление кистозного поражения костей считается патогномичным для ААД [28]. Рентгенологические симптомы являются наиболее ранними проявлениями амилоидной остеопатии и определяются задолго до возникновения болей или патологических переломов. Самым характерным рентгенологическим признаком является появление субхондральных кист в костях запястья, предплюсны, эпифизах плечевых, бедренных, дистальных головках лучевой и малоберцовой костей, надлобковом сочленении [16]. Наиболее патологичным считается наличие множества кист, которые не обязательно сочетаются с субпериостальной резорбцией кости. Кисты постепенно увеличиваются в размерах и иногда из отложений амилоида формируются опухолеподобные массы [7]. Кистозное перерождение костной ткани может приводить к патологическим переломам, которые у гемодиализных больных срастаются очень медленно, возможно из-за того, что β_2 -МГ подавляет функцию остеобластов и замедляет процессы кальцификации [17]. Несмотря на то, что описываемые костные поражения являются весьма характерными для ААД, достоверная диагностика осуществима только при одновременном гистологическом подтверждении отложений β_2 -МГ-амилоидных масс [26].

Дополнительные методы диагностики ААД

Утолщение суставной капсулы и сухожилий плечевых и бедренных суставов может свидетельствовать о местном отложении амилоида и распознается с помощью ультразвукового исследования. Метод неспецифичен, но его применение помогает в комплексной диагностике ААД [25]. Наиболее существенную диагностическую информацию получают с помощью морфологического и иммуногистологического исследования тканей (околосуставной, костной), полученных при биопсии. Однако и в этом случае возможны ошибки, обусловленные неправильным забороном материала [25].

Рутинная скинтиграфия скелета с использованием меченых пиро- и дифосфатов малоинформативна для диагностики ААД. Более перспективными являются современные модификации радиоизотопного исследования. В частности, заслуживает внимания методика, разработанная в 1988 г. и заключающаяся в выполнении скинтиграфии после введения больному меченого амилоидного Р-компонента. Метод используется для диагностики всех форм амилоидоза, и применим для верификации ААД [25]. С помощью данной методики выявляются отложения β_2 -МГ-амилоида в костях запястья, лодыжках. Однако, по непонятным пока причинам, метод малоинформативен для выявления отложений β_2 -МГ-амилоида в плечевых и бедренных костях. Кроме того, при его использовании получены данные о частом вовлечении в процесс селезенки, что не подтверждается гистологически и может быть отнесено к ложно положительным результатам [25].

В 1989 г. исключительно для больных с ХПН была предложена модификация скинтиграфии, производимой после введения пациенту ^{131}I - β_2 -микροглобулина. Метод является высокоспецифичным, что доказано при одновременном проведении гистологических и иммуногистохимических исследований, обладает большей разрешающей способностью по сравнению с рутинной диагностикой [10].

ЛИТЕРАТУРА

1. Голованова О.Е., Резников Ю.П., Максимов Н.А. и др. β_2 -микροглобулин сыворотки крови и моче у больных интерстициальным поражением почек // Тер. арх. - 1986. - Т. 58. - N 8. - С. 27-29.
2. Argiles A., Kerr P.G., Mion C., Atkinss R.C. Serum alpha-2-macroglobulin levels increase during dialysis independent of the membrane used // Nephrol. Dial. Transplant. - 1992. - Vol. 7. - P. 748.
3. Assenat H., Calemard E., Charra B. et al. Hemodialyse syndrome du canal carpien et substance amyloide // Nouv. Presse Med. - 1980. - Vol. 9. - P. 1715.
4. Bommer J., Seelig R., Geerlings W. et al. Determinants of plasma beta-2-microglobulin concentration: possible relation to membrana biocompatibility // Nephrol. Dial. Transplant. - 1987. - Vol. 2, N 1. - P. 22-25.
5. Campistol J.M., Shirahama T., Abraham C.R. et al. Demonstration of plasma proteinase inhibitors in B-20 microglobulin amyloid deposits // Kidney Int. - 1992. - Vol. 42. - P. 915-923.
6. Cary N.R., Sethi D., Brown E.A. et al. Dialysis arthropathy: amyloid or iron? // Br. Med. J. - 1986. - Vol. 293, N 6559. - P. 1392-1394.

7. Casey T.T., Stone W.J., Diraimondo C.R. et al. Tumoral amyloidosis of bone of beta-2-microglobulin origin in association with long-term hemodialysis. A new type of amyloid disease // *Hum.Pathol.*-1986.-Vol.17.-P.731-738.
8. Deforges-Lasseur C., Combe C., Cernier A. et al. Destructive spondyloarthropathy presenting with progressive paraplegia in a dialysis patient. Recovery after surgical spinal cord decompression and parathyroidectomy // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1993.-Vol.8.-P.180-184.
9. Fitzmaurice R.J., Bartley C., McClure J., Ackrill P. Immunohistological characterisation of amyloid deposits in renal biopsy specimens // *J.Clin.Pathol.*-1991.-Vol.44.-P.200-210.
10. Floege J., Burchert W., Brandis A. et al. Imaging of dialysis-related amyloid (AB-amyloid) deposits with ^{131}I - β_2 -microglobulin // *Kidney Int.*-1990.-Vol.38.-P.1169-1176.
11. Floege J., Granolleras C., Bingel M. et al. Beta-2-microglobulin kinetics during haemodialysis and haemofiltration // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1987.-Vol.1, N 4.-P.223-228.
12. Gejyo F., Homma N., Arakawa M. Carpal tunnel syndrome and Beta-2-microglobulin-related amyloidosis in chronic hemodialysis patients. // *Blood Purification.*-1988.-Vol.6.-P.125-131.
13. Gejyo F., Homma N., Hasegawa S., Arakawa M. A new therapeutic approach to dialysis amyloidosis: Intensive removal of Beta-2-microglobulin with adsorbent column // *Artif.Organs.*-1993.-Vol.17.-P.240-243.
14. Goldstein S., Winston E., Chung T.J. et al. Chronic arthropathy in long term hemodialysis // *Amer.J.Med.*-1985.-Vol.78.-P.82-86.
15. Hamdy N.A.T. The spectrum of renal bone disease // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1995.-Vol.10, Suppl 4.-P.14-18.
16. Homma N., Gejyo F., Kobayashi H. et al. Cystic radiolucencies of carpal bones, distal radius and ulna as a marker for dialysis associated amyloid osteoarthropathy // *Nephron.*-1992.-Vol.62.-P.6-12.
17. Kataoka H., Gejyo F., Yamada S. et al. Inhibitory effects of beta-2-microglobulin on in vitro calcification of osteoblastic cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*-1986.-V.141, N6.-P.360-366.
18. Katzman J.A., Griep P.R., O'Fallon W.M., Kyle R.A. Serum beta-2-microglobulin // *Mayo Clin. Proc.*-1986.-V.61.-P.752.
19. Klinman K.S., Cooburn J.W. Amyloid syndromes associated with hemodialysis // *Kidney Int.*-1989.-V.35.-P.567-575.
20. Koch K.M. Dialysis-related amyloidosis // *Kidney Int.*-1992.-Vol.41.-P.1416-1429.
21. Linke R.P., Hampl H., Lobeck H. et al. Lysine-specific cleavage of beta-2-microglobulin in amyloid deposits associated with hemodialysis // *Kidney Int.*-1989.-Vol.36.-P.675-681.
22. Maruyama H., Gejyo F., Arakawa M. Clinical studies of destructive spondyloarthropathy in long-term hemodialysis patients // *Nephron.*-1992.-Vol.61.-P.37-44.
23. Nelson S.R., Sharpstone P., Kingswood J.C. Does dialysis-associated amyloidosis resolve after transplantation ? // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1993.-Vol.8.-P.369-370.
24. Ogawa H., Saito A., Hirabayashi N., Hara K. Amyloid deposition in systemic organs in long-term hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 1987.-Vol.28,N4.-P.199-204.
25. Schaeffer J., Floege J., Ehlerding G., Koch K.M. Pathogenetic and diagnostic aspects of dialysis-related amyloidosis // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1995.-Vol.10, Suppl.3.-P.4-8.
26. Sole M., Cardesa A., Palacin A. et al. Morphological and immunohistochemical findings in dialysis-related amyloidosis. An analysis of 16 cases // *Appl. Pathol.*-1989.-Vol.7.-P.350-360.
27. Van Ypersele de Strihou C., Jadoul M., Malghem J. et al. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis // *Kidney Int.*-1990.-Vol.39.-P.1012-1019.
28. Zingraff J., Bardin T., Noel L.H. et al. Occurrence of beta-2-microglobulin amyloid deposits in sternoclavicular synovium of chronic hemodialysis patients // *Amer. Soc. Neph. Abstracts.*-1987.-95A.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинические исследования

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 615.27:616-084:616.61-089.843-06

В.Г.Казмиров, Е.О.Щербакова, Д.В.Перлин, Е.И.Прокопенко

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ОТТОРЖЕНИЯ ТРАНСПЛАНТАТА ПОЧКИ ПРЕПАРАТОВ АНТИТИМОЦИТАРНОГО ГЛОБУЛИНА: АТГ (FRESENIUS) И АНТИЛИМФОЛИНА (НИИ КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИММУНОЛОГИИ)

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф.Владимирского, Россия

РЕФЕРАТ

Проведена сравнительная оценка применения препарата антигимоцитарного глобулина: АТГ (Fresenius, Германия) и антилимфолина (Институт клинической и экспериментальной иммунологии, Россия). В исследование включен 51 больной с хронической почечной недостаточностью (ХПН) после аллотрансплантации трупной почки, выполненных в 1991 - 1995 гг. Из них 26 исследованных реципиентов получали немецкий АТГ (АТГ) и 25 - антилимфолин (АТН). При профилактическом использовании препаратов в дозе 2,5 - 3,5 мг/кг/сут отмечена меньшая выживаемость трансплантатов в течение первого месяца в группе больных, получавших АТН (87,5% по сравнению с 100% - в группе с АТГ). При применении 4,5 - 6,5 мг/кг/сут препаратов в купировании острого отторжения выживаемость трансплантатов в течение первого месяца также была несколько меньше в группе больных, получавших АТН (70,6% по сравнению с 89,5% - в группе с АТГ). Однако полугодовая и годовая выживаемость органов и годовая выживаемость реципиентов в обоих случаях не имеют достоверных различий. Не отмечено существенных различий в частоте и выраженности развития основных побочных эффектов и осложнений при применении АТГ и АТН.

ABSTRACT

We studied effects of antihuman thymocyte rabbit (ATG, Fresenius, Germany) and goat (Antilympholin, Inst. Clinical and Experimental Immunology, Russia) immunoglobulin in 51 patients after kidney transplantation (1991 - 1995). 26 patients received ATG and 25 - antilympholin (ATN). In preventive therapy with ATG and ATN (2,5 - 3,5 mg/kg/day) one months grafts survival was 100% and 87,5% respectively. In use of ATG and ATN (4,5 - 6,5 mg/kg /day) for acute rejection treatment the one months grafts survival was 89,5% and 70,6% respectively. There was no significant difference between these groups in 6 and 12 months grafts and patients survival. We also didn't find any significant difference in quantity and severity of different side effects and complications.

Ключевые слова: трансплантация почки, острое отторжение, профилактика, лечение, антигимоцитарный глобулин.

Key words: kidney transplantation, acute rejection, prophylaxis, treatment, antithymocyte globulin.

Введение

Уже около 30 лет в клинической трансплантологии применяются препараты, содержащие антитела к лимфоцитам человека и их субпопуляциям. Имеются многочисленные данные об успешном использовании антилимфоцитарного и антигимоцитарного глобулина в профилактике и лечении острого отторжения почечных трансплантатов [1, 2, 5, 10, 12]. Из препаратов этой группы в России уже применялись подобные препараты производства Германии, Франции, США, Кубы. В последние годы в клиниках нашей страны стал внедряться отечественный препарат антилимфолин (АТН) производства лаборатории НИИ клинической и экспериментальной иммунологии (НИИ КЭИ). Цель нашего исследования - сравнительная оценка клинической эффективности применения анти-Т-лимфоцитарного козьего иммуноглобулина - АТН и кроличьего - АТГ (Fresenius).

Пациенты и методы

В исследование включен 51 больной с ХПН после аллотрансплантации трупной почки, выполненных в 1991-1995 гг. Все больные получали базовую двух- или трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию, включающую циклоспорин А (ЦСА). Из них 26 реципиентов получали АТГ (группа А) и 25 - АТН (группа Б).

Обе указанные группы были разделены на две подгруппы: А1 - 7 пациентов и Б1 - 8 пациентов, получавших препараты антигимоцитарного глобулина с целью профилактики развития

острого отторжения и подгруппы А2 - 19 больных и Б2 - 17 больных, получавших эти препараты для лечения острого отторжения.

При статистической обработке результатов исследования принимался однопроцентный уровень значимости ($P < 0,01$).

Не отмечено существенных различий между группами А1 и Б1 по возрастному, половому составу, количеству повторных операций, продолжительности консервации органов, возрасту доноров, а также средней длительности применения (13,3 и 10,5 сут) и использовавшимся дозам препаратов антилимфоцитарного глобулина - 2,8 мг/кг (от 2,5 до 3,5 мг/кг) (табл.1). В группе А1 отмечена достоверно более высокая степень антигенной несовместимости между донором и реципиентом - 5,60 по сравнению с 3,25 - в группе Б1 ($P < 0,01$).

Общая характеристика больных групп А2, получавших АТГ, и Б2, получавших АТН, приведена в табл. 2. Не отмечено существенных различий между группами А2 и Б2 по возрастному, половому составу, количеству повторных операций, продолжительности консервации органов, возрасту доноров, а также времени начала, средней длительности применения (9,8 и 9,4 сут) и использовавшимся

Т а б л и ц а 2

Общая характеристика групп наблюдения А2 (лечение АТГ, Фрезениус) и Б2 (лечение АТН НИИ КЭИ)

Параметры	Группа А2 n=19	Группа Б2 n=17
Возраст реципиента (годы)	35 ± 8,3	36 ± 9,2
Пол (м/ж)	11/8	7/10
Возраст донора (годы)	37 ± 8,1	35 ± 7,4
Консервация (ч)	16,2 ± 5,8	20 ± 4,8
Количество несовместимостей по HLA-антигенам	5,8	4,2
Число пациентов-респондеров (ПСА>30%)	1	1
Количество трансплантаций (первичных/повторных)	14/5	11/6
Количество отторжений ранних (<1 мес) / поздних (>1 мес)	10/9	13/4
Доза препарата (мг/кг/сут)	5,0 ± 0,4	5,2 ± 0,3
Продолжительность курса (сут)	9,8 ± 4,1	9,4 ± 3,8

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика групп наблюдения А1 (профилактика АТГ, Фрезениус) и Б1 (профилактика АТН НИИ КЭИ)

Параметры	Группа А1 n=7	Группа Б1 n=8
Возраст реципиента (годы)	37 ± 9,1	38 ± 8,4
Пол (м/ж)	5/2	2/6
Возраст донора (годы)	36 ± 6,7	39 ± 6,5
Консервация (ч)	16,1 ± 6,2	19 ± 5,1
Количество несовместимостей по HLA-антигенам	5,6	3,25
Число пациентов-респондеров (ПСА>30%)	1	3
Количество трансплантаций (первичных/повторных)	2/5	2/6
Доза препарата (мг/кг/сут)	2,8 ± 0,3	2,8 ± 0,4
Продолжительность курса (сут)	13,3 ± 5,4	10,5 ± 4,2

дозам препаратов антилимфоцитарного глобулина - 5,0 (от 4,5 до 6,5 мг/кг) и 5,2 (от 4,5 до 6,0 мг/кг) соответственно. В группе А2 отмечена достоверно более высокая степень антигенной несовместимости между донором и реципиентом - 5,8 по сравнению с 4,2 - в группе Б2 ($P < 0,01$).

Во время курсов терапии антителами к Т-лимфоцитам доза ЦСА изменялась таким образом, чтобы концентрация препарата в крови составляла не более 100-120 нг/мл. Азатиоприн (у больных, получавших его) отменялся и назначался вновь не ранее, чем через 6 дней после прекращения введения антител.

Результаты

У 6 из 7 (85,7%) реципиентов, получавших АТГ, и у 5 из 8 (62,5%), получавших АТН ($P > 0,01$), отмечено снижение уровня креатинина плазмы или его фиксация на уровне $< 0,15$ ммоль/л после профилактического курса препаратов. У одного больного (14,3%) группы А1 и трех больных (37,5%) группы Б1 ($P > 0,01$) отмечено повышение концентрации креатинина плазмы или не произошло его снижение до нормального уровня (рис. 1, 2).

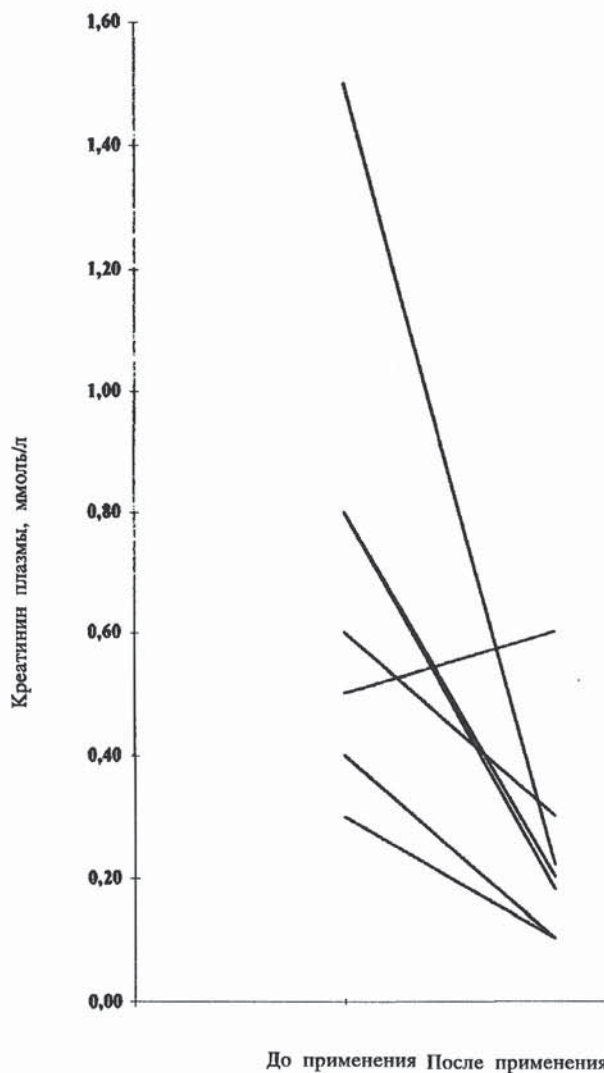


Рис. 1. Динамика креатинина плазмы при использовании АТГ Фрезениус в профилактике острого отторжения трансплантата.

У 3 из 7 (42,9%) реципиентов, получавших АТГ, и у 4 из 8 (50,0%), получавших АТН ($P>0,01$), отмечено снижение количества лимфоцитов периферической крови на 30% и более после профилактического курса препаратов. У 2 из 7 (28,6%) реципиентов, получавших АТГ, и у 3 из 8 (37,5%), получавших АТН ($P>0,01$), отмечено снижение количества тромбоцитов на 30% и более после профилактического курса препаратов.

Функция трансплантата сохранена через 1, 6 и 12 мес после профилактического курса АТГ у 100%, 85,7% и 85,7% больных соответственно (рис.3). В группе больных, получавших АТН, выживаемость трансплантатов через 1, 6 и 12 мес составила 87,5%, 75,0% и 75,0% соответственно ($P_1>0,01$, P_2 , $P_3>0,01$).

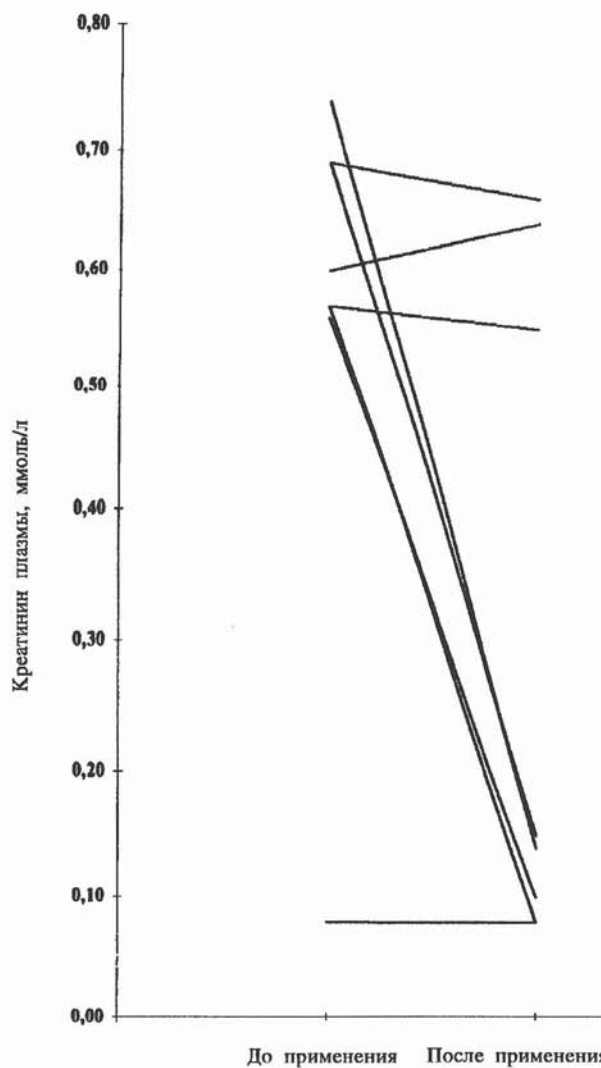


Рис. 2. Динамика креатинина плазмы при использовании АТН НИИ КЭИ в профилактике острого отторжения трансплантата.

Годовая выживаемость реципиентов составила 100% в группе А1 и 87,5% - в группе Б1 ($P<0,01$).

У 12 из 19 (63,2%) реципиентов, получавших АТГ, и у 9 из 17 (52,9%), получавших АТН ($P>0,01$) для купирования криза отторжения, отмечено снижение уровня креатинина плазмы более чем на 30% после курса терапии. Соответственно у 7 больных (36,8%) группы А2 и 8 больных (47,1%) группы Б2 ($P>0,01$) отмечено повышение концентрации креатинина плазмы или произошло его снижение менее чем на 30% (рис.4, 5).

У 8 из 19 (42,1%) реципиентов с кризом отторжения, получавших АТГ, и у 8 из 17 (47,0%), получавших АТН ($P>0,01$), отмечено снижение количества лимфоцитов в перифери-

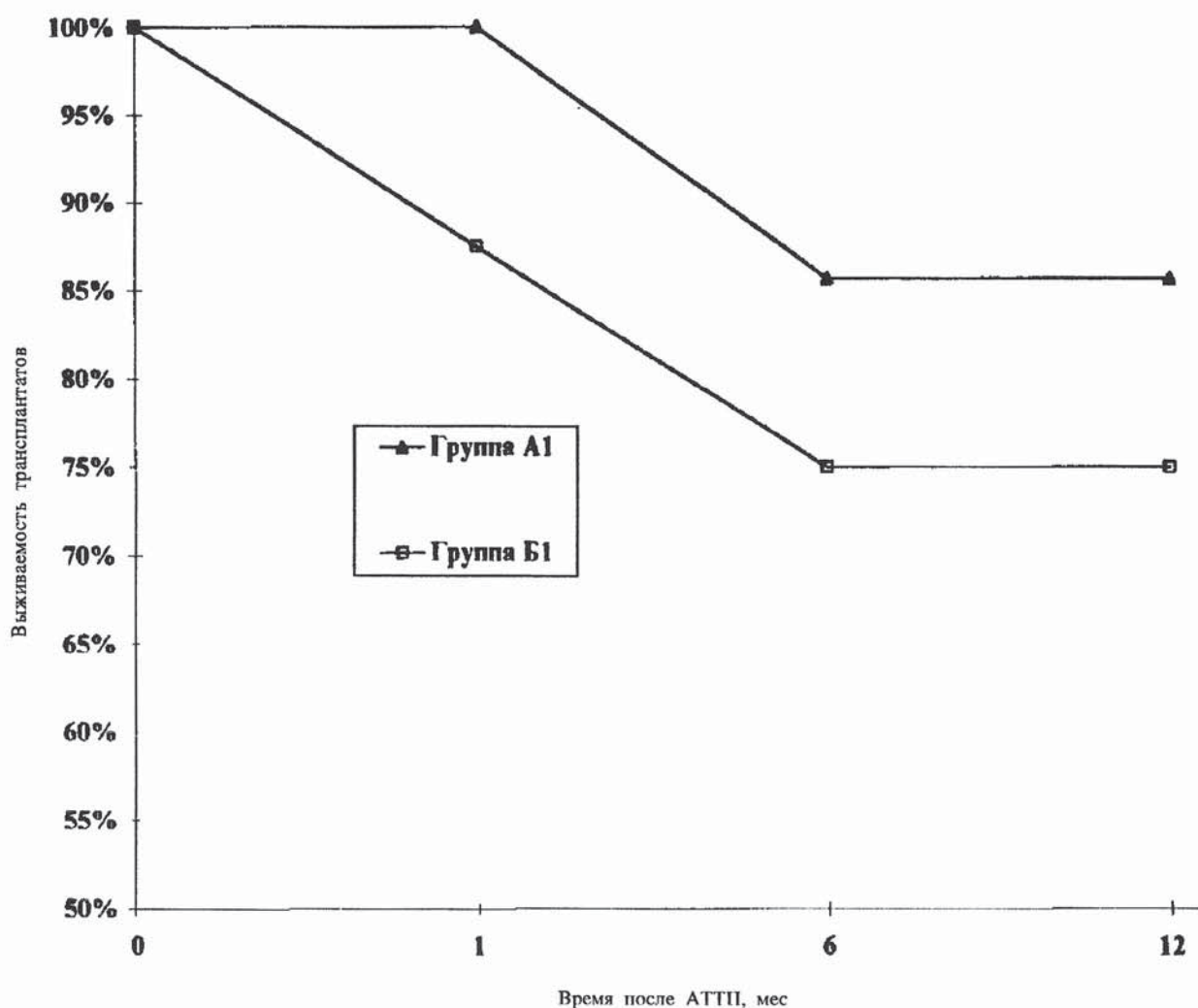


Рис. 3. Выживаемость трансплантата при использовании АТГ Фрезениус (группа А1) и АТН НИИ КЭИ (группа Б1) в профилактике отторжения трансплантата.

ческой крови на 30% и более после курса терапии. Снижение количества тромбоцитов на 30% и более отмечено у 5 из 19 (26,3%) реципиентов, получавших АТГ, и у 7 из 17 (41,2%), получавших АТН ($P > 0,01$).

Выживаемость трансплантатов через 1, 6 и 12 мес после курса терапии острого отторжения АТГ составила 89,5%, 57,9% и 47,4% соответственно (рис.6). В группе больных, получавших АТН, трансплантаты функционировали через 1, 6, 12 мес у 70,6%, 58,8% и 47,0% больных соответственно ($P_1 > 0,01$, P_2 , $P_3 > 0,01$). Годовая выживаемость реципиентов составила 78,9% в группе А2 и 70,6% - группе Б2 ($P > 0,01$).

При применении АТГ у 4 из 26 больных (15,4%) и АТН - у 4 из 25 (16,0%) больных как в профилактических, так и в лечебных

целях мы вынуждены были досрочно прекратить курс терапии. Причинами непланового прекращения лечения явились: некупируемый криз отторжения и трансплантатэктомия - у одного реципиента в группе А (3,8%) и 2 - в группе Б (8,0%); гиперсенсibilизация - у 3 больных группы А (11,5%); генерализация инфекции - у 1 больного из группы Б (4,0%).

Инфекционные осложнения наблюдались у 8 больных, получавших АТГ (30,8%), и у 8, получавших АТН (32,0%). Среди них легочная инфекция (бронхопневмонии, пневмонии) отмечена у 4 (15,4%) реципиентов группы А и 3 (12,0%) - группы Б. Инфекция мочевыводящих путей наблюдалась у 4 (15,4%) больных при применении АТГ и у 2 (8,0%) - АТН. Раневая инфекция имела место у 2 (8,0%) больных группы Б.

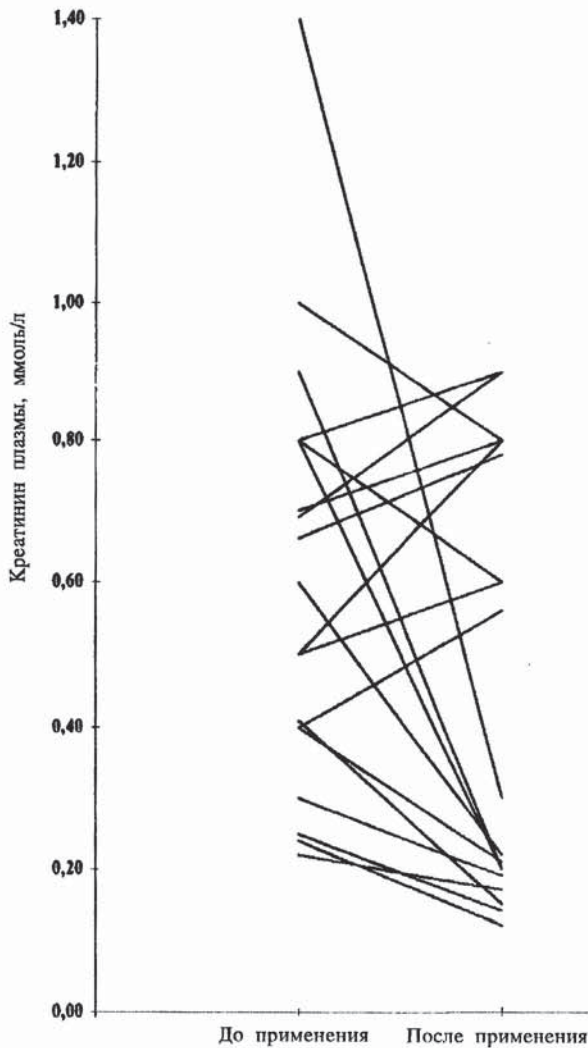


Рис. 4. Динамика креатинина плазмы при использовании АТГ Фрезениус в лечении кризов отторжения трансплантата.

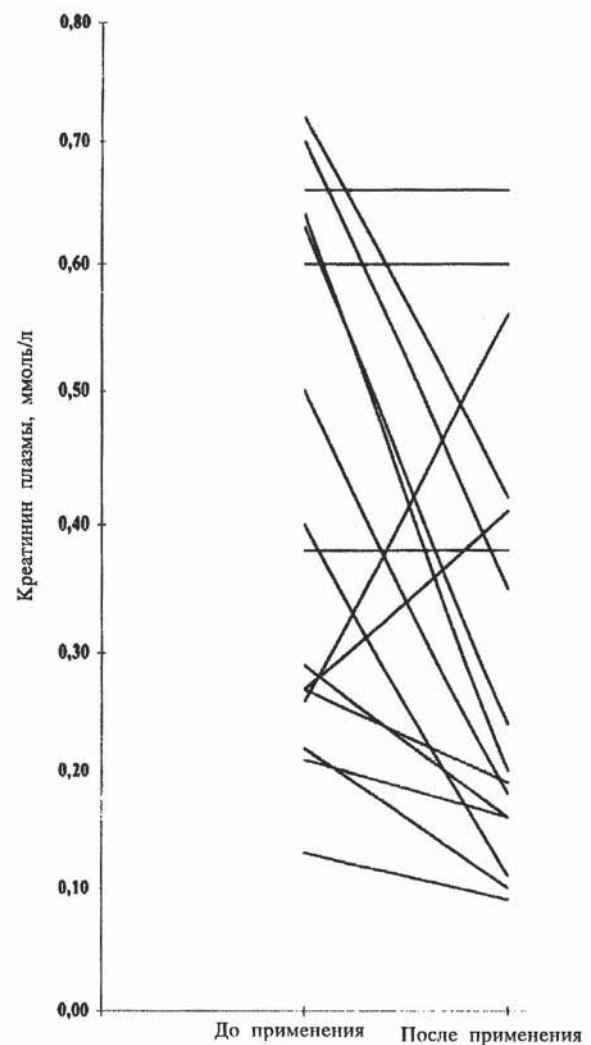


Рис. 5. Динамика креатинина плазмы при использовании АТН НИИ КЭИ в лечении кризов отторжения трансплантата.

Обсуждение

Применение антител к Т-лимфоцитам достаточно эффективно не только при купировании стероидорезистентных кризов отторжения почечных трансплантатов [1, 5, 10, 12], но и в профилактике их развития [2, 3, 8, 10]. При этом используемые дозы препаратов этой группы значительно различаются в зависимости от цели применения и центра трансплантации. По сообщениям разных авторов в терапии кризов отторжения доза составляла от 3 до 10 мг/кг/сут [1, 5, 10, 12]. При профилактическом использовании и стартовой иммуносупрессии после пересадки почки средняя суточная доза АТГ составляла 2 - 4 мг/кг [2, 3, 8].

При использовании антитимоцитарного глобулина (АТГ и АТН) в профилактике отторжения мы вводили препарат от

2,5 до 3,5 мг/кг/сут. Положительный клинический эффект (снижение и фиксация креатинина плазмы на уровне не более 0,15 ммоль/л при отсутствии других признаков отторжения) отмечен у 87,5% реципиентов, получавших АТГ, и 62,5%, получавших АТН. Не выявлено статистически достоверных различий в снижении количества лимфоцитов (у 42,9% больных, получавших АТГ, и 50,0%, АТН) и тромбоцитов периферической крови (у 28,6% и 37,5% больных соответственно).

Отмечена несколько большая выживаемость трансплантатов в течение первого месяца в группе реципиентов, получавших АТГ (100 % и 87,5% соответственно). Однако, достоверных различий в полугодовой и годовой выживаемости органов не выявлено. Основными причинами потерь трансплантатов в ближайшем послеопе-

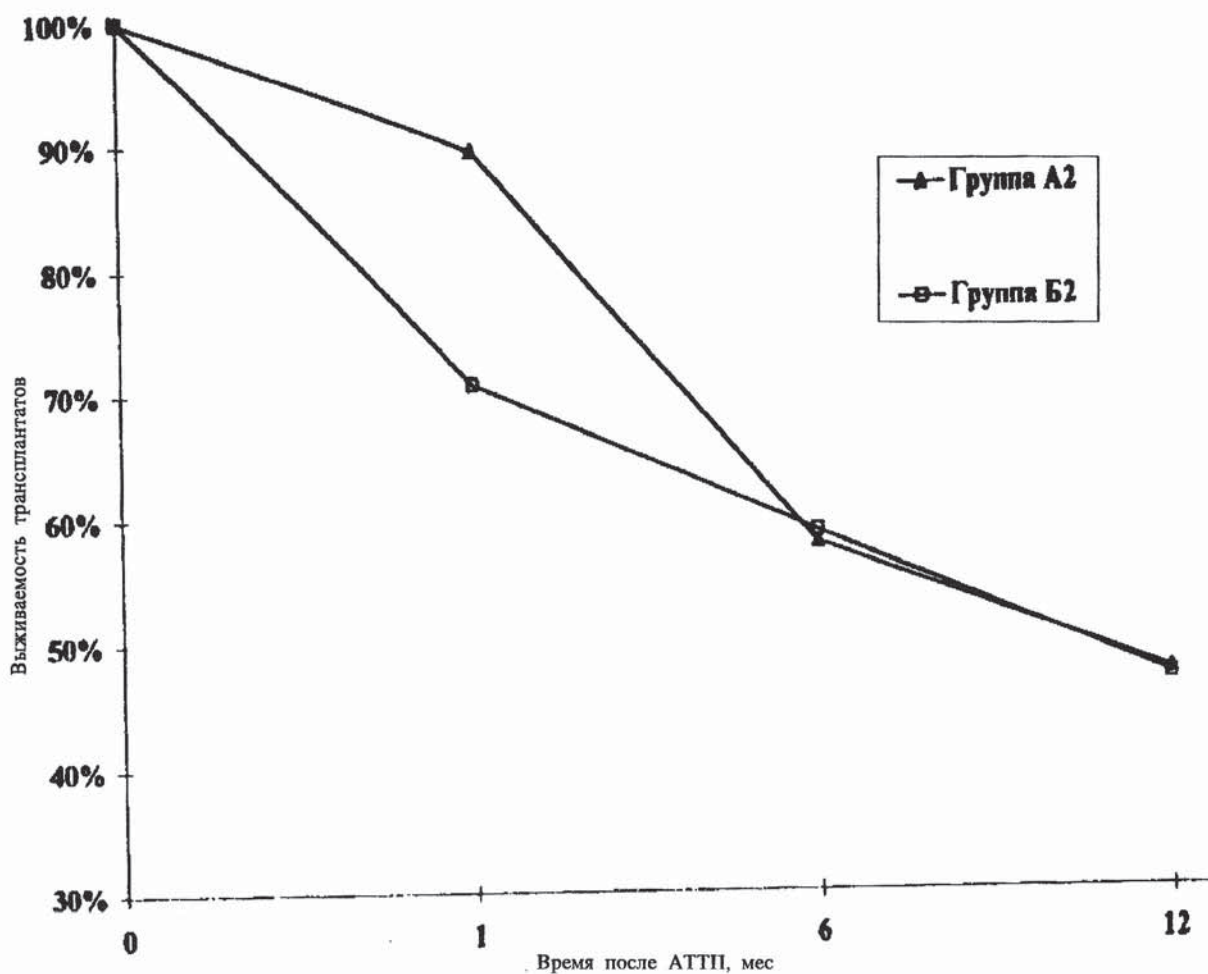


Рис. 6. Выживаемость трансплантата при использовании АТГ Фрезениус (группа А2) и АТН НИИ КЭИ (группа Б2) в лечении острого отторжения трансплантата.

рациональном периоде являются некупируемые кризы отторжения и первичное отсутствие функции [14]. К факторам, играющим существенную роль в первичной функции трансплантата, относятся время консервации, тепловой ишемии, наличие предыдущих антител, применение ЦСА. На отдаленные результаты более существенное влияние оказывают степень антигенной несовместимости между реципиентом и донором, наличие ранних кризов отторжения [4].

Мы не выявили существенных различий среди исследуемых групп по времени консервации, тепловой ишемии, наличию предсуществующих антител, базовой иммуносупрессии и длительности применения препаратов. Отмечена большая степень антигенной несовместимости между реципиентом и донором (в среднем 5,60 и 3,25 соответ-

ственно) среди больных, получавших АТГ. Таким образом, эффективность профилактического применения АТН несколько ниже в раннем послеоперационном периоде за счет относительно большого количества развившихся кризов отторжения. При этом не отмечено существенных различий в появлении дозозависимых лимфоцитопении и тромбоцитопении. Учитывая последнее обстоятельство, в дальнейшем возможно увеличение дозы и продолжительности курса превентивной терапии, что может привести к повышению ее эффективности.

При применении сравниваемых препаратов при купировании кризов отторжения не выявлено достоверной разницы. Снижение креатинина плазмы более чем на 30% после курса терапии отмечено у 63,2% больных, получавших АТГ, и 52,9% - АТН. Большая

выживаемость трансплантатов в течение первого месяца отмечена в группе больных, получавших АТГ (89,5% по сравнению с 70,6% - в группе с АТН). Однако полугодовая и годовая выживаемость органов и годовая выживаемость реципиентов не имеют достоверных различий. Большая степень антигенной несовместимости между реципиентом и донором также констатирована в группе больных, получавших АТГ (5,8 по сравнению с 4,2). Полученные результаты свидетельствуют о несколько меньшей эффективности АТН при купировании острых кризов отторжения, что, впрочем, оказывает мало влияния на более отдаленные результаты. Последнее наблюдение отмечено также некоторыми другими авторами [9].

Не отмечено существенных различий между сравниваемыми группами в числе больных, у которых развилась лимфоцитопения (42,1% и 47,0%) и тромбоцитопения (26,3% и 41,2%). Следует отметить, что также не выявлено достоверных различий в числе реципиентов с лимфоцитопенией и тромбоцитопенией между группами, получавшими оба препарата как с целью профилактики, так и лечения отторжения. При этом применяемые средние суточные дозы составляли 2,8 мг/кг - в группах превентивной терапии, 5,0 и 5,2 мг/кг - при терапии кризов. Следовательно, существует возможность дальнейшего увеличения суточной и общей дозы АТН при купировании кризов отторжения. Значительное превышение указанного нами количества вводимого в сутки антиtimoцитарного глобулина поддерживается рядом авторов, использовавших кроличий [1, 5, 7, 12] или лошадиный [13] иммуноглобулин без существенного увеличения числа осложнений.

Существенным моментом, ограничивающим применение антител к Т-лимфоцитам как для профилактики, так и для купирования острого отторжения, является увеличение риска возникновения инфекционных осложнений [11]. Мы отметили клинические проявления различных инфекционных осложнений у 30,8 - 32,0% больных, получавших препараты антиtimoцитарного глобулина, большая часть которых не представляла серьезной опасности для жизни реципиентов. Проведенное нами исследование не выявило существенных различий между группами по количеству, структуре и степени выраженности таких осложнений. Многим из

описанных больным проводились мероприятия по профилактике цитомегаловирусной инфекции. Возможно, по этой причине мы не нашли подтверждения распространенного мнения о значительном увеличении частоты возникновения проявлений поражений цитомегаловирусом при использовании антиtimoцитарного глобулина [11, 15].

Серьезной проблемой, ограничивающей возможности применения антиtimoцитарного глобулина, является наличие или выработка у реципиентов антител к белкам подобных препаратов [6]. Это приводит к развитию гиперсенситизации, а также резкому снижению эффективности лечения. Интересным с такой точки зрения наблюдением мы сочли отсутствие у исследуемых реципиентов проявлений гиперсенситизации на АТН. В то же время, мы вынуждены были прекратить лечение АТГ 3 больных из-за проявления выраженных реакций. Это может быть связано с большей общепопуляционной сенситизацией кроличьим белком, по сравнению с козым. Косвенным подтверждением сказанного может служить наблюдение успешного применения у одного больного АТН вскоре после отмены АТГ. Высказанное предположение требует дополнительного изучения, однако, в случае его подтверждения, может являться серьезным аргументом в пользу создания и других антител-содержащих препаратов на этой основе.

Заключение

Сравнительная оценка применения препаратов антиtimoцитарного глобулина при суточном введении от 2,5 до 6,6 мг/кг показала достаточно высокую эффективность АТН в профилактике и купировании острого отторжения. Отмечена несколько более высокая выживаемость трансплантатов в течение первого месяца при использовании АТГ. Однако достоверных различий в уровне креатинина плазмы, а также полугодовой и годовой выживаемости органов и реципиентов не выявлено.

Не отмечено существенных различий в частоте и выраженности развития основных побочных эффектов и осложнений их применения. Мы считаем достаточно обоснованной возможность применения более высоких доз АТН с целью увеличения его эффективности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canafax D.M., Min D.I., Gruber S.A. Immunosuppression for cadaveric renal allograft recipients: a risk factor mathed comparison of the Minnesota Randomised Trial with an antilymphoblast globulin, azathioprine, cyclosporine and prednisolone protocol// Clin. Transplant.- 1989.- Vol. 3.-P.110.
2. Colonna J.O. II, Goldstein L.I., Brems J.J. A prospective study on the use of monoclonal anti-T3-cell antibody (OKT3) to treat steroidresistant liver transplant rejection// Arch.Surg.1987.- Vol.122.- P.1120.
3. Cosimi A.W., Cho S.I., Delmonico F.L. et al. A randomized clinical trial comparing OKT3 and steroids for treatment of hepatic allograft rejection// Transplantation.- 1987.- Vol.43.-P.91.
4. Cosimi A.W., Jenkins R.L., Rohrer R.J. et al. A randomized clinical trial of prophylactic OKT3 monoclonal antibody in liver allograft recipients// Arch.Surg.- 1990.- Vol.125.- P.781.
5. Ferguson R.M. A multicenter experience with sequential ALG/cyclosporine therapy in renal transplantation// Clin.Transplant.- 1988.- Vol.2.- P.285.
6. Frey D.J., Matas A.J., Gillingham K.J. et al. Sequential therapy - a prospective randomized trial of MALG versus OKT3 for prophylactic immunosuppression in cadaver renal allograft recipients// Transplantation.- 1992.- Vol.54.- P.50.
7. Hall B.M., Tiller D.J., Hardie I. et al. Comparison of three immunosuppressive regimen in cadaver renal transplantation: long-term cyclosporine, short-term cyclosporine followed by azathioprine and prednisolone, and azathioprine and prednisolone without cyclosporine//N.Engl.J.Med.- 1988.- Vol.318.- P.1499.
8. Hanto D.W., Jendrisak M.D., So S.K. et al. Induction immunosuppression with antilymphocyte globulin or OKT3 in cadaver kidney transplantation// Transplantation.- 1994.- Vol.57.-P.377.
9. Hegewald M.G., O'Connel J.B., Renlund D.G. et al. OKT3 monoclonal antibody given for ten versus fourteen days as immunosuppressive prophylaxis in heart transplantation// J.Heart Transplant.- 1989.- Vol.8.- P.303.
10. Kreis H., Legendre C., Chatenoud L. OKT3 in organ transplantation// Transplant.Rev.- 1991.- Vol.5.- P.181.
11. Light J.A., Khawand N., Ali A. et al. Comparison of Minnesota antilymphocyte globulin and OKT3 for induction of immunosuppression in renal transplant patients// Transplant. Proc. - 1989.- Vol.21.- P.1738.
12. Najarian J.C., Fryd D.C., Strand M. A single institution randomized, prospective trial of cyclosporin versus azathioprineantilymphocyte globulin for immunosuppression in renal allograft recipients// Ann.Surg.- 1985.- Vol.201.- P.142.
13. Norman D.J., Kahana L., Stuart F.P.Jr. et al. A randomized clinical trial of induction therapy with OKT3 in kidney transplantation// Transplantation.- 1993.- Vol.55.- P.44.
14. Renlund D.G., O'Connel J.B., Gilbert E.M. et al. A prospective comparison of murine monoclonal CD3 (OKT3) antibodybased and equine antithymocyte globulin-based rejection prophylaxis in cardiac transplantation// Transplantation.- 1989. - Vol.47.- P.599.
15. Schroeder T.J., First M.R., Mansour M.E. et al. Antimurine antibody formation following OKT3 therapy // Transplantation.1990.- Vol.49.- P.48.

© И.А.Ракитянская, С.И.Рябов, 1997 г.
УДК 616.611-002-036.12-092

И.А.Ракитянская, С.И.Рябов

РОЛЬ МОНОНУКЛЕАРОВ В ПОРАЖЕНИИ НЕФРОНА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ. СООБЩЕНИЕ I.

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

РЕФЕРАТ

Целью работы было изучение состава лимфоидной инфильтрации нефрона у 62 больных мезангиально-пролиферативным (МзПГН) и 18 больных мембранозно-пролиферативным (МПГН I тип) гломерулонефритами. Показано, что степень склерозирования клубочков в обеих группах зависит от CD4, CD25, CD71 и TdT+клеток ($p < 0,05$). Отложения IgG, IgA, IgM in situ зависят от CD8, CD25, CD71 ($p < 0,01$) при МзПГН, при МПГН I - от CD4, CD8, CD25 ($p < 0,01$). Степень дистрофии эпителия канальцев при МзПГН зависит от CD2, CD8, CD1a, CD25, TdT+-клеток ($p < 0,01$), при МПГН I степень дистрофии эпителия зависит от CD4, CD8, CD25, TdT+-клеток ($p < 0,01$). При выраженных дистрофических изменениях в интерстиции клеточный состав инфильтрата резко увеличивается, при этом выявляется наибольшее количество клеток CD4, CD8, CD25, CD71, CD1a в обеих группах. Однако при МПГН I отмечается большое количество клеток CD25 и CD71, что способствует более быстрому развитию деструкции интерстиция. Полученные нами данные рассматриваются с позиции лимфоидной регуляции пролиферации клеток нефрона. Нарушение процессов физиологической и репаративной регенерации нефрона, регулируемых лимфоцитами, приводит к поражению метаболизма базальной мембраны, изменению ее антигенной структуры, продукции аутоантител и вторичному формированию иммунных комплексов.

ABSTRACT

We studied composition of lymphoid infiltration of the nephron in nephrobiopates of 62 patients with mesangioproliferative glomerulonephritis (MsPGN) and in 18 - with membranoproliferative glomerulonephritis type I (MPGN I). The glomerulosclerosis severity (GS) in both groups depend on CD4, CD25, CD71 and TdT+ cells ($P < 0,05$). In MsPGN group IgG, IgA, IgM deposits in situ were coconnected with CD8, CD25, CD71 ($P < 0,01$); In MPGN I group - with CD4, CD8, CD25 cells ($P < 0,01$). The extent of tubular dystrophy depend on CD2, CD8, CD1a, CD25 and TdT+ cells in MsPGN and on - CD4, CD8, CD25, TdT+ cells - in MPGN I. Cellular contents of the infiltrate dramatically increase in severe interstitial dystrophy. In this case the major quantity of CD4, CD8, CD25, CD71 and CD1a was found in both the groups. However, in MPGN more CD25 and CD71 cells were observed, which can promote more rapid progression. Obtained results are considered from the position of the lymphoid regulation of cell proliferation. Disturbances in physiological and reparative regeneration of nephron controlled by lymphocytes leads to basal membrane metabolism lesions, changes in its antigen structure, autoantibodies production and secondary immune complexes formation.

Ключевые слова: гломерулонефрит, патогенез, лимфоциты, мононуклеары.

Key words: glomerulonephritis, pathogenesis, lymphocytes, mononuclears.

Введение

В последние годы опубликованы убедительные данные о роли мононуклеаров клеточной инфильтрации в нефроне почки в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита (ХГН). Наиболее объективное представление о взаимоотношениях между почечной тканью, пролиферативный процесс которой подвергается регулированию, могут дать морфологические методы исследования, позволяющие оценивать визуально эти соотношения в естественных условиях.

Наиболее четкие представления о механизмах реализации стимулирующего действия лимфоцитов, необходимости их находиться в микроокружении ткани для осуществления процесса стимуляции могут дать иммуногистохимические методы исследования прижизненного биоптата почечной ткани больного ХГН.

Гломерулярная зона и интерстициальное пространство почек являются областью, куда мигрируют мононуклеары из периферического русла. При исследовании биопсийной ткани почек здоровых доноров удалось найти единичные лимфоциты, относящиеся к различным субпопуляциям [3, 9].

Первые работы, посвященные роли лимфоидной инфильтрации в нефроне, были проведены на примере больных гломерулонефритом с минимальными изменениями и с

мезангиальными изменениями [9]. У больных гломерулонефритом представительство лимфоцитов, особенно ранней степени зрелости, увеличивается, а количество моноцитов уменьшается при сравнении с тканью здоровой почки. Мононуклеары в ткани нефрона определяются при всех морфологических формах хронического гломерулонефрита. Состав лимфоидной инфильтрации весьма вариабелен, что свидетельствует о заинтересованности лимфоцитов в механизмах повреждения почечной ткани [6, 12].

Известно, что мононуклеары, инфильтрируя нефрон, взаимодействуют не только между собой, но и с клетками нефрона. Проблема лимфоидной регуляции пролиферации клеток нефрона - это главный вопрос, который изучается в настоящее время. Лимфоидная регуляция пролиферации клеток осуществляется за счет двух механизмов: 1) трофической функции лимфоцитов, т. е. способности снабжать пролиферирующие клетки питательными веществами, которые высвобождаются при гибели лимфоцита; 2) морфогенетической функции живых лимфоцитов, которая связана с их способностью к клеточному взаимодействию и продукции биологически активных цитокинов, таким образом участвуя в пролиферации других клеток нефрона.

Однако регуляция клеточной пролиферации в организме осуществляется не только морфогенетическими лимфоцитами, но и лимфоцитами, которые сдерживают этот процесс, приводя его в равновесное состояние [1]. Лимфоциты-супрессоры пролиферации обеспечивают спад пролиферативной волны в регенерирующем органе, т. е. в периоды митотической активности клеток. По-видимому, эта субпопуляция лимфоцитов имеет отношение и к отсутствию регенераторных процессов органа. Отсюда можно высказать положение о том, что в норме в организме важно соотношение лимфоцитов со стимулирующими и подавляющими свойствами.

Данное соотношение изменяется при развитии патологии, когда прежде всего нарушается физиологическая регенерация ткани из-за недостатка тех субпопуляций лимфоцитов, которые за нее отвечают. Роль лимфоидной инфильтрации в повреждении нефрона, в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита в настоящее время доказана

[2, 6, 12]. Однако этот механизм настолько сложен и многофункционален, что однозначного объяснения пока не имеет. Существенная роль в патогенетических иммунных механизмах развития ХГН отводится так же и продуцируемым лимфоцитами *in situ* интерлейкинам. При определенных условиях интерлейкины участвуют в стимуляции пролиферации мезангиальных клеток и развитии полулуний, деструкции тубуло-интерстициальной ткани [7, 10, 11].

Центральная роль в цитокиновой стимуляции пролиферации мезангия, поражению интерстициального пространства принадлежит ИЛ-6. Этот интерлейкин продуцируется активированными быстродействующими Т-лимфоцитами, но после взаимодействия с рецепторами на мембране мезангиальной клетки, которые экспрессируются под влиянием воздействия внеклеточного ИЛ-6, происходит реакция АГ+АТ на мембране и ИЛ-6 фагоцитируется клеткой [8, 10]. Дальнейший механизм этого взаимодействия может развиваться следующим образом: 1) усиливается пролиферативная активность мезангиальных клеток, т. е. состояние репаративной пролиферации приобретает характер патологической, которая заканчивается развитием склерозирования; 2) мезангиальная клетка после фагоцитоза ИЛ-6 сама превращается в продуцента ИЛ-6, таким образом, процессы пролиферации будут протекать с большей скоростью и быстрее приведут к развитию склерозирования.

Интересно отметить, что мезангиальные клетки таким же образом могут становиться продуцентами и других интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-4), которые выполняют функцию аутокринных факторов роста для клеток [10].

Исходя из данных о роли мононуклеаров в составе лимфоидной инфильтрации и продуцируемых ими цитокинов, нами было проведено данное исследование. Целью работы явилось изучение субпопуляционного состава лимфоидной инфильтрации в биопсийной ткани почек у больных хроническим гломерулонефритом.

Пациенты и методы

Исследование проведено у 80 больных ХГН. Морфологически у 62 пациентов была выявлена мезангиально-пролиферативная

(МзПГН) и у 18 больных мембранозно-пролиферативная форма заболевания (I тип по данным электронной микроскопии) (МПГН I). Изучение субпопуляционного состава лимфоидной инфильтрации проводилось в криостатных срезах (7 мк) биоптатов почек, полученных методом пункционной биопсии, с помощью набора моноклональных антител (Coulter Clone, Dako), меченных Fitc (маркеры CD2, CD3, CD4/CD45RA, CD4, CD8, CD1a, CD71, CD25). Исследование проводилось методом иммунофлюоресценции. Использовались также моноклональные антитела с пероксидазной меткой (Sigma) для определения ранних лимфоидных элементов - с маркерным ферментом - терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (ТдТ-клетки). Степень поражения гломерул оценивалась по наличию или отсутствию количества склерозированных клубочков в биоптате. Дистрофические изменения интерстиция и клеток эпителия канальцев оценивались методом полуколичественной морфометрии. Выделяли умеренные, выраженные дистрофические изменения и суб- и атрофию эпителия канальцев. Подсчет абсолютного количества Т-лимфоцитов проводился в 5 полях зрения (ув. х 1040). Все исследуемые больные были с впервые выявленной патологией, ранее и на момент исследования не получали патогенетической терапии.

Результаты

В результате изучения лимфоидной инфильтрации в гломерулярной зоне нефрона нам удалось выявить присутствие всех изучаемых субпопуляций лимфоцитов, но с разной частотой встречаемости при МзПГН и при МПГН I. Частота выявляемости зависит от степени выраженности склерозирования клубочков. Полученные данные приведены в табл. 1 и 2. При сравнительном анализе можно отметить, что в группе больных МзПГН отмечается большее содержание клеток с фенотипом CD2, CD4, CD8, а в выборке с МПГН I больше присутствует клеток ранней степени зрелости, с фенотипом CD71 и CD25, которые являются маркерами пролиферации лимфоцитов и свидетельствуют о высокой экспрессии на мембране лимфоцитов рецепторов к ИЛ-2 (CD25). При МПГН I CD25 выявляется в 84% случаев, а CD71 - в 72%. При

Таблица 1

Субпопуляционный состав лимфоидной инфильтрации в гломерулярной зоне у больных МПГН (I тип) (в 5 полях зрения), ув. х 1040

Изучаемые Т-лимфоциты	Процент склерозированных клубочков		
	до 25	26 - 50	>50
CD2	2,4 ± 0,7	1,5 ± 0,5	0,8 ± 0,2
CD3	7,2 ± 0,8	9,0 ± 0,5	6,8 ± 0,75
CD4	5,8 ± 0,9	8,2 ± 0,9	6,6 ± 0,8
CD4/CD45RA	3,4 ± 0,7	2,8 ± 0,8	1,6 ± 0,9
CD8	5,8 ± 0,5	5,2 ± 0,2	4,7 ± 0,3
CD1a	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
CD25	29,2 ± 2,3	14,2 ± 1,78	16,5 ± 1,8
CD71	10,4 ± 1,8	9,2 ± 1,3	10,2 ± 1,2
ТдТ	1,7 ± 0,2	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0

МзПГН частота выявляемости клеток CD25 - 66%, CD71 - 48%. Практически нет различия по частоте выявляемости CD4, несколько чаще присутствует CD8 в составе инфильтрата при МПГН I (в 64% случаев). Отсутствует разница в частоте выявляемости ТдТ+-клеток в клубочках в обеих морфологических группах (62%). Эти клетки либо отсутствуют, либо в очень малом количестве присутствуют в гломерулярной зоне.

При проведении корреляционного анализа было выявлено, что степень склерозирования клубочков в обеих группах больных достоверно зависит от трех субпопуляций лимфоцитов, которые присутствуют в составе лимфоидной инфильтрации (табл.3). Хотя в процессе склерозирования при МПГН I дополнительно заинтересованы клетки фенотипа CD71.

Далее был проведен анализ взаимосвязи состава лимфоидной инфильтрации в клубочке и присутствия иммуноглобулиновых депозитов (IgG, IgA, IgM). На основании проведенного корреляционного анализа было выявлено, что основными субпопуляциями, влияющими на формирование иммуноглобулиновых отложений *in situ* в клубочке, являются те же фракции лимфоцитов с фенотипами CD4, CD8, CD25,

Таблица 2

Субпопуляционный состав лимфоидной инфильтрации в гломерулярной зоне у больных МзПГН (I тип) (в 5 полях зрения), ув. х 1040

Изучаемые Т-лимфоциты	Процент склерозированных клубочков			
	0	до 25	26 - 50	>50
СД2	7,20 ± 1,3	6,4 ± 0,8	4,2 ± 0,3	3,2 ± 0,2
СД3	7,1 ± 0,4	7,2 ± 0,6	8,2 ± 1,1	4,1 ± 0,2
СД4	5,7 ± 0,7	12,2 ± 1,2	19,2 ± 1,2	12,8 ± 1,2
СД4/СД45RA	6,9 ± 1,1	5,2 ± 1,2	0,0 ± 0,0	1,01 ± 0,01
СД8	3,4 ± 0,4	6,6 ± 1,2	11,8 ± 1,6	13,8 ± 1,5
СД1a	1,3 ± 0,06	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
СД25	8,6 ± 0,9	13,1 ± 1,3	17,6 ± 1,2	10,3 ± 1,1
СД71	2,4 ± 0,2	3,4 ± 0,3	8,2 ± 0,9	14,3 ± 1,2
ТdT	0,4 ± 0,04	1,58 ± 0,07	0,9 ± 0,04	0,0 ± 0,0

СД71 (табл. 4). Однако можно выявить определенные различия в морфологических группах. В группе МПГН I большее влияние оказывают субпопуляции лимфоцитов хелперного фенотипа СД4 и ранних лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к ИЛ-2 (СД25). В группе МзПГН на выраженность и характер отложений иммуноглобулиновых депозитов оказывают влияние СД8-супрессоры и быстропролиферирующие лимфоидные элементы СД71. Следовательно, характер отложений иммуноглобулинов в клубочке при МПГН I и МзПГН зависит от разных субпопуляций лимфоцитов. Интересно отметить, что отложения IgG и IgM

в обеих морфологических группах всегда зависят от присутствия клеток фенотипа СД25, т. е. способных к экспрессии рецепторов к ИЛ-2, а, следовательно, в дальнейшем к продукции ИЛ-2 и влиянию на иммунную реакцию непосредственно в ткани клубочка (на пролиферацию и дифференцировку лимфоцитов, на продукцию интерлейкинов, секрецию Ig антителосекретирующими клетками В-ряда *in situ*).

При исследовании клеточного состава лимфоидной инфильтрации в интерстиции мы опирались на данные световой микроскопии о состоянии выраженности дистрофии эпителия канальцев. Проведена оценка клеточного состава инфильтрации при умеренной, выраженной дистрофии эпителия канальцев и суб- и атрофии эпителия. Далее был проведен сравнительный анализ субпопуляционного состава Т-лимфоцитов в интерстиции при МПГН и МзПГН.

Канальцы в метаболическом отношении являются высокоактивной частью нефрона. По мере выраженности дистрофических изменений эпителия канальцев существенно меняется клеточный состав лимфоидной инфильтрации интерстиция вокруг канальцев. По-видимому, анализ субпопуляционного сос-

Таблица 3

Зависимость степени склерозирования клубочков от лимфоцитов в составе лимфоидной инфильтрации в клубочке у больных МПГН (I тип) и МзПГН

Изучаемые лимфоциты	МзПГН	МПГН
СД4	r = 0,48*	r = 0,38*
СД25	r = 0,46*	r = 0,54*
СД71	-	r = 0,6*
ТdT	r = 0,42*	r = 0,62*

* p<0,01.

Таблица 4

Зависимость характера отложений иммуноглобулинов в клубочке от лимфоцитов в составе лимфоидной инфильтрации в клубочке при МзПГН и МПГН I типа

МзПГН	Иммуноглобулины в клубочке	МПГН I типа
CD8 $r = 0,58^*$ CD25 $r = 0,44^*$ CD71 $r = 0,46^*$	IgG	CD4 $r = 0,6^*$ CD25 $r = 0,56^*$
CD8 $r = 0,59^*$ CD25 $r = 0,58^*$ CD71 $r = 0,4^*$	IgA	CD8 $r = 0,67^*$ CD4 $r = 0,67^*$
CD4 $r = 0,83^*$ CD25 $r = 0,73^*$ CD8 $r = 0,58^{**}$	IgM	CD4 $r = 0,7^{**}$ CD25 $r = 0,69^*$

* $p < 0,01$.

** $p < 0,001$.

тава в интерстиции надо проводить аналогично, оценивая значимость тех субпопуляций, которые играют существенную роль в поддержании процессов регенерации.

В табл. 5 представлены полученные результаты по абсолютному количеству клеток разных субпопуляций в составе лимфоидного инфильтрата в интерстициальном пространстве. Более богатый по клеточному составу инфильтрат у больных МзПГН, в частности, присутствует достоверно большее количество клеток с фенотипами CD2, CD4, CD8. У больных с МПГН I клеточный состав беднее, но отмечается большее содержание клеток CD25. При развитии суб- и атрофии эпителия канальцев картина резко меняется и в группе МПГН I клеточный состав резко обогащается за счет высокого содержания клеток CD4, CD8, CD25, а в группе МзПГН увеличивается содержание лимфоцитов с фенотипом CD4, CD8 и CD71, т. е. внутри одной морфологической группы происходит изменение мононуклеарной инфильтрации по мере прогрессирования дистрофии эпителия канальцев. Но характер этих изменений различный.

Методом корреляционного анализа показано, что выраженность дистрофии эпителия канальцев в обеих морфологических группах зависит от одних и тех же клеток супрессоров CD8, ранних лимфоидных элементов ТdТ+-клеток, но в группе с МПГН I также играют роль хелперный фенотип CD4 и ранние

лимфоциты CD25 (табл. 6). Изменение содержания этих клеток в сторону уменьшения или увеличения влияет на скорость развития дистрофических изменений в интерстициальном пространстве.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют о существенной роли лимфоцитов в составе клеточной инфильтрации в развитии и прогрессировании МзПГН и МПГН I. Как видно из представленных результатов, просматриваются определенные закономерности и различия в клеточном составе инфильтрата при данных морфологических формах ХГН.

Для подхода к пониманию этих механизмов нам хотелось бы еще раз вернуться к главной функции лимфоцита - контроль и осуществление физиологической регенерации ткани. В условиях повреждения нормального метаболизма ткани (в данном случае мы говорим о первичном повреждении метаболизма гломерулярной базальной мембраны) нарушается физиологический процесс пролиферации не только лимфоцитов, но и клеток нефрона, где они образуют инфильтрат. Это положение вытекает из современных представлений о бифункциональной роли лимфоцитов и именно этот механизм обеспечивает процессы пролиферации, дифференцировки, физиологической и репаративной регенерации [1, 3, 5, 12].

Основоположником учения трофической функции лимфоцитов был Carrel (1922 г.), далее Хрущев, Fidler, Бабаева с сотрудниками. Как показано нами в ранее опубликованных работах [2, 4], такую функцию могут брать на себя клетки, несущие E+ - рецептор и FcIgM-рецептор (Т-лимфоциты и Т-хелперы), а также ранние недифференцированные лимфоидные предшественники с маркерным ферментом - терминальная дезоксирибонуклеотидилтрансфераза (ТдТ-клетки), т. е., эти клетки способны при определенных условиях приобретать морфогенетическую активность и участвовать в процессах восстановления и поддержания уровня физиологической регенерации клубочка. Возможно, большее содержание этих клеток (CD4 и ТдТ-клеток) в клубочках при МзПГН на стадии развития склерозирования могут замедлить процессы склерозирования и поддержать физиологическую регенерацию базальной мембраны, сохраняя ее метаболизм

Т а б л и ц а 5

Субпопуляционный состав лимфоидной инфильтрации в интерстициальном пространстве нефрона почки у больных МзПГН и МПГН I типа (в 5 полях зрения), ув. x1040

Исследуемые лимфоциты	Выраженная дистрофия эпителия канальцев		Суб- и атрофия эпителия канальцев		
	МзПГН	МПГН I	МзПГН	МПГН I	p
	1	2	3	4	
CD2	30,8 ± 1,4	14,8 ± 1,2	18,6 ± 1,3	12,4 ± 1,8	1,2*** 3,4* 1,3***
CD3	24,8 ± 2,2	18,4 ± 1,5	12,4 ± 1,1	10,0 ± 1,4	1,3*** 2,4*
CD4	26,6 ± 1,2	16,3 ± 1,3	40,2 ± 1,1	22,4 ± 1,2	1,2*** 1,3*** 2,4**
CD4/CD45RA	12,2 ± 1,6	8,4 ± 1,5	14,3 ± 2,8	18,8 ± 1,2	2,4**
CD8	31,8 ± 1,3	14,1 ± 1,9	37,8 ± 1,9	29,3 ± 1,4	1,2*** 1,3* 2,4** 3,4***
CD1a	20,2 ± 3,6	3,6 ± 0,1	6,8 ± 1,1	3,1 ± 0,8	1,2*** 1,3***
CD71	9,7 ± 1,2	12,2 ± 0,8	18,2 ± 1,4	7,2 ± 0,8	1,3*** 3,4**
CD25	14,2 ± 1,1	26,1 ± 0,8	6,9 ± 0,7	31,8 ± 1,2	1,2*** 1,3*** 3,4***
TdT	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	1,3*** 2,4***

* p<0,05.

** p<0,01.

*** p<0,001.

и антигенную структуру. При МПГН эти процессы выражены более ярко и затрагивают пораженную базальную мембрану, антигенная структура которой сильно видоизменяется, становясь источником аутоантигена в организме больного. Поддержать восстановление физиологической (а скорее всего репаративной) регенерации базальной мембраны не представляется возможным, по-видимому, за счет значительно меньшего содержания клеток, способных приобретать морфогенетическую активность.

Большее содержание ранних клеток с фенотипами CD25 и CD71 при МПГН I приводит к более выраженным патологическим межклеточным взаимодействиям в гломерулярной зоне, что проявляется усилением выброса интерлейкинов, запуском проли-

ферации мезангиальных клеток и более быстрому прогрессированию заболевания и развитию склероза у этой категории больных. Хотя степень склерозирования клубочков в обеих морфологических формах зависит от трех основных субпопуляций лимфоцитов - CD4, CD25, TdT+-клеток, однако при МПГН I она усугубляется наличием лимфоцитов CD71, что также свидетельствует в пользу интенсивного протекания иммунопатологического процесса в клубочке при МПГН I. Таким образом, если присутствие CD4 и TdT+-клеток указывает на их непосредственное поддержание регенераторных процессов в клубочке, то повреждающее воздействие на гломерулярную базальную мембрану оказывают лимфоциты с маркерами CD25, CD71 и CD8. Последние выступают в роли цитотоксических

Таблица 6

Зависимость выраженности дистрофии эпителия канальцев от лимфоцитов в составе лимфоидной инфильтрации в инерстии при МПГН I типа и МзПГН

Исследуемые лимфоциты	МзПГН	МПГН (I тип)
CD2	$r = 0,48^*$	Нет
CD4	Нет	$r = 0,62^{**}$
CD8	$r = 0,46^{**}$	$r = 0,59^{**}$
CD1a	$r = 0,4^{**}$	Нет
CD25	$r = 0,5^{**}$	$r = 0,46^{**}$
ТdT	$r = 0,3^{**}$	$r = 0,6^{**}$

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

клеток и способны, повреждая базальную мембрану, подавлять процессы репаративной регенерации.

Эти же субпопуляции принимают активное участие в стимуляции продукции В-клетками IgG, IgA, IgM *in situ* и образование иммунных комплексов непосредственно в ткани. Но характер и интенсивность отложения иммуноглобулинов всех классов зависит при МзПГН в большей степени от лимфоцитов CD8, CD25, а при МПГН I от CD4 и CD25. При проведении сравнительного анализа корреляционных связей видно, что ведущее место в стимуляции отложений принадлежит пролиферирующим ранним лимфоцитам CD25, т.е. клеткам, находящимся в стадии трансформации в составе клеточного инфильтрата клубочка. Именно эти клетки и запускают иммунную реакцию, вырабатывают ИЛ-6, посредством которого стимулируют пролиферацию мезангиальных клеток. Содержание ИЛ-6 в клубочке коррелирует с числом мезангиальных клеток [7], а при прогрессировании процессов склерозирования экспрессия рецепторов к ИЛ-6 на мембране мезангиальных клеток увеличивается.

Таким образом, в поражении клубочка в обеих морфологических группах принимают участие пять основных субпопуляций лимфоцитов: CD4, CD8, CD25, CD71, ТdT+-клетки, хотя механизм воздействия этих лимфоцитов принципиально различен, а взаимодействие данных клеток заключается в антагонистических взаимоотношениях между собой.

При анализе клеточного инфильтрата в интерстиции по мере выраженности дистрофических изменений клеточный состав инфильтрата резко обогащается и на стадии выраженной дистрофии выявляется наибольшее содержание клеток с маркером CD4, CD8, CD25, CD71, CD1a в обеих группах. CD1a - это клетки тимического происхождения, слабо позитивные по содержанию внутриядерного фермента ТdT, именно поэтому их присутствие в инфильтрате у больных МзПГН указывает на потенциальную возможность их участия в процессах физиологической регенерации, т.е. на способность приобретать морфогенетическую активность в отношении интерстициальных клеток и эпителия канальцев. У больных МПГН I количество клеток CD25 и CD71 присутствует в большем количестве в составе инфильтрата, что способствует более быстрому развитию деструктивных поражений интерстиция, суб- и атрофии эпителия канальцев.

Таким образом, трофические и морфообразовательные процессы сильнее выражены и протекают более интенсивно при МзПГН, что подтверждается выявленной корреляционной зависимостью степени дистрофии эпителия канальцев от наличия лимфоцитов с морфогенетической активностью CD2, CD1a и ТdT+-клеток, которые замедляют процессы дистрофии интерстиция и развитие суб- и атрофии эпителия канальцев. CD8-лимфоциты, наоборот, ускоряют эти поражения, выступая в роли цитотоксических лимфоцитов. У больных МПГН I процессы поддержания регенерации интерстиция выражены слабее и зависят от CD4 и ТdT+-клеток, а процессы поражения интерстициальной ткани и развития суб- и атрофии эпителия канальцев зависят от CD8 и CD2-лимфоцитов.

Таким образом, можно предположить, что резерв трофической и морфообразовательной функций лимфоцитов недостаточен для поддержания не только процесса репаративной регенерации интерстиция, но и его замедления.

По-видимому, эти механизмы являются одной из причин, почему развитие, а затем и прогрессирование поражения интерстиция и суб- и атрофии эпителия канальцев более выражены и развиваются быстрее при МПГН I.

Заключение

Таким образом, прослеживаются определенные закономерности как в развитии поражения клубочка, так и интерстиция. Основную роль в этих процессах играют одни и те же клетки с маркерами CD4, CD8, CD25, CD71, TdT+. Эти фракции, обладая антагонистическими свойствами, заинтересованы в поражении нефрона, и, следовательно, в иммунных патогенетических механизмах развития и прогрессирования МзПН и МПН.

Можно сказать, что поведение лимфоцитов в процессе иммунной реакции и в случаях проявления морфогенетической активности лимфоцитов очень похоже, так как они выступают в роли регуляторов и эффекторов при взаимодействии с клетками-мишенями, вызывая их пролиферацию, т. е. лимфоциты - бифункциональные клетки и именно это играет важную роль в обеспечении процессов физиологической и репаративной регенерации. Следовательно, роль лимфоцитов и продуцируемых ими интерлейкинов можно считать одной из главных в иммунных механизмах развития и прогрессирования ХГН.

ЛИТЕРАТУРА

- Бабаева А.Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток // Бюл. exper. биол. и мед.- 1995.- N 9.- С.230-234.
- Бабаева А.Г., Шутко А.Н., Ракитянская И.А. и др. Кинетика субпопуляций лимфоидных клеток в селезенке мышей в ранние сроки после односторонней нефрэктомии // Арх. пат. - 1993.-Т.55, N 1.- С.62-64.
- Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и система иммунитета - Л.: Наука, 1989.- 150 с.
- Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н., Шатина Н.Н. Концепция морфообразовательной функции лимфоцитов и ее значение для практики // Общая биология. Проблемы адаптации биологических систем к экстремальным факторам. Доклады МОИП - М.- 1991.- С.62-65.
- Рябов С.И., Ракитянская И.А., Никитина Н.А. Новое о патогенезе хронического гломерулонефрита // Тер. арх.- 1994.- Т. 66, N12.- С.33-36.
- Alexopoulos E., Leontsini M., Papadimitrion M. Relationship between interstitial infiltrates and steroid responsiveness of proteinuria in membranous nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Vol.9, N 6. - P.623-629.
- Atsushi F., Seiichi M., Hirotsumi T. Distribution of interleukin-6 in normal and diseased human kidney // Lab. Invest.- 1991.- Vol.65, N1.-P.61-66.
- Horii Y., Muraguchi A., Iwano M. et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis // J. Immunol.- 1989.- Vol.143.- P.3349-3955.
- Nagata K., Platt J., Michael A. Interstitial and glomerular immune cell populations in idiopathic nephrotic syndrome // Kidney Int.- 1984.- Vol.25, N5.- P.88-93.
- Noronha I., Niemi Z., Stein H., Waldherr R. Cytokines and growth factors in renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. - 1995.- Vol. 10, N 6.-P.775-787.
- Rampino T., Libetta C., Palumba G. et al. Interleukin-6 production induced in peripheral blood mononuclear cells by a serum factor from IgA nephropathy patients is inhibited in vitro by specific sugars // Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Vol.9, N 11.- P.1560-1564.
- Ryabov S., Rakityanskaya I. The role of the cellular composition of renal tissue infiltrates in the progress of chronic glomerulonephritis //Abstracts XXXIII Congress of the EDTA June 18-21, Amsterdam, Netherlands.- 1996.- P.24.

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 616.61-008.64-036.12-079.4

А.М.Есаян, А.Б.Могильнер, И.Г.Каюков, Ю.А.Ермаков

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭКСКРЕЦИИ НЕОРГАНИЧЕСКОГО ФОСФОРА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ И ПИЕЛОНЕФРИТОМ В СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

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

РЕФЕРАТ

Экскреция неорганического фосфора исследована у 33 больных хроническим гломерулонефритом и пиелонефритом с различной степенью хронической почечной недостаточности. Получены высокодостоверные корреляционные связи между концентрационными индексами фосфора и креатинина как у больных гломерулонефритом ($r = 0,816$, $p < 0,0005$), так и при пиелонефрите ($r = 0,974$, $p < 0,0005$). Однако при том же уровне концентрационного индекса креатинина концентрационный индекс фосфора у больных пиелонефритом был значимо выше, чем при гломерулонефрите, что проявилось различными наклонами прямых регрессии ($P < 0,0005$). Методом наименьших квадратов получены весовые коэффициенты для получения решающего правила, позволяющего при знании показателей концентрационных индексов и клиренсов креатинина и фосфора выбрать правильный диагноз (гломерулонефрит или пиелонефрит). Гипотеза подтверждена на дополнительной выборке из 20 больных, сопоставимых с основной группой по возрасту, полу, функциональным показателям и доказана информативность данного теста.

ABSTRACT

Inorganic phosphorus excretion was studied in 33 chronic glomerulonephritis (CGN) and chronic pyelonephritis (CP) patients with mild to moderate chronic renal insufficiency. High significant correlation have been found between concentration indexes of phosphorus (U/P Ph) and creatinine (U/P cr) in group of CGN ($r = 0.816$; $p < 0.0005$) and CP ($r = 0.974$; $p < 0.0005$). However, at the same level of U/P cr, U/P Ph in CP was significantly higher, than in CGN (significant difference of regression lines slopes; $p < 0.0005$). Using least squares method have been accounted weight coefficients for receiving of resolving rule, wich gives possibility to distinguish these diagnoses. This hypothesis was confirmed by study of independent group of 20 patients comparable with main group by age, sex and kidney functional parameters values with both CGN and CP.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, дифференциальный диагноз, фосфор неорганический, почечная экскреция.

Key words: chronic renal insufficiency, chronic glomerulonephritis, chronic pyelonephritis, differential diagnosis, inorganic phosphorus excretion.

Введение

Последние годы интенсивно изучаются различные методы лечения, замедляющие прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН). Считается, что у большинства больных темпы прогрессирования ХПН индивидуальны, постоянны и мало зависят от первичного заболевания, приведшего к азотемии [9]. Однако исследования, выполненные в нашей клинике, показали, что у больных хроническим пиелонефритом (ХП) ХПН прогрессирует несколько медленнее, чем при хроническом гломерулонефрите (ХГН) [1].

Среди причин, ухудшающих течение заболевания, немаловажное значение придают гиперфосфатемии. Достаточно интенсивно этот вопрос изучался в связи с возможной ролью ее в усилении отложения кальция в почечной ткани [6]. Было показано, что ограничение поступления фосфора с пищей предупреждает снижение функции почек у крыс с нефротоксичным сывороточным нефритом, увеличивает продолжительность их жизни и уменьшает содержание кальция в интерстиции почек [7].

У больных ХПН результаты лечения низкобелковой диетой также улучшаются при дополнительном ограничении потребления фосфора [4].

По-видимому, не меньшее значение имеет способность почек экскретировать достаточное количество фосфора с мочой. Н.Тзанатос-Ехагчоу и соавт. [8] сообщили о том, что экскреция фосфора с мочой была существенно выше у больных с более высокими темпами прогрессирования ХПН, чем при относительно благоприятном течении заболевания.

Цель нашего исследования - изучить особенности нарушений почечной экскреции неорганического фосфора больных ХП и ХГН с разной степенью азотемии.

Пациенты и методы

В основную группу обследованных вошли 33 пациента (ХГН - 16, ХП - 17) с различной степенью почечной недостаточности, в том числе 14 женщин и 19 мужчин в возрасте от 18 до 64 лет, получавших симптоматическую терапию. Первую контрольную группу составили 20 пациентов (ХП - 10, ХГН - 10), сопоставимых с основной выборкой обследованных по возрасту, полу и функциональным показателям, вторую - 10 практически здоровых лиц.

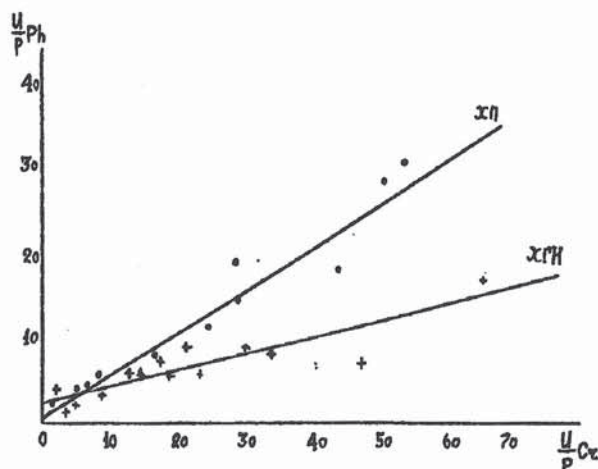
По уровню креатинина и неорганического фосфора в сыворотке крови и моче рассчитывали их концентрационные индексы (U/P cr; U/P Ph) и клиренсы этих веществ (C cr; C Ph).

Для статистической обработки результатов исследовались ранговые корреляционные связи. Метод наименьших квадратов использовали для получения весовых коэффициентов при составлении решающего правила.

Результаты

У больных с ХПН уровень креатинина в сыворотке крови колебался в пределах 0,2 - 0,8 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по клиренсу эндогенного креатинина, варьировала от 4 до 64,5 мл/мин. Соответственно этому отмечался широкий разброс показателей уровня неорганического фосфора в сыворотке крови (1,2 - 3,1 ммоль/л), моче (2,35 - 20,3 ммоль/л), варьировали его клиренс (4,4 - 21,4 мл/мин) и концентрационный индекс (5,5 - 28,4).

При сравнении средних значений изученных величин статистически достоверных различий не было выявлено ($p > 0,05$), что не удивительно при таком неоднородном по функциональным показателям контингенте больных. В то же время при проведении корреляционного анализа выявлен ряд четких закономерностей. В выборке больных ХГН коэффициент корреляции между концентрационными индексами креатинина и фосфора приближался к 1 ($r = 0,816$; $p < 0,0005$) и был чрезвычайно велик у больных ХП ($r = 0,974$, $p < 0,0005$), что указывает на их линейную связь (рисунок). В то же время у здоровых статистически значимой корреляционной зависимости



Зависимость между концентрационными индексами фосфора и креатинина у больных ХП (точки) и ХГН (крестики).

между этими параметрами не обнаружено ($p > 0,2$). Методом наименьших квадратов получены коэффициенты линейной регрессии для соответствующих прямых и их дисперсии:

$$\begin{aligned} \text{При ХП } U/P \text{ Ph} &= 0,775 + 0,5189 \times U/P \text{ cr}; \\ &= 0,923; \quad = 0,0368; \quad n = 16. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{При ХГН } U/P \text{ Ph} &= 3,084 + 0,18 \times U/P \text{ cr} \\ &= 0,836; \quad = 0,0335; \quad n = 17. \end{aligned}$$

При этом обнаружены существенные различия наклонов кривых (t -критерий Стьюдента - 6,809; $p < 0,0005$).

Хорошо известно, что в стадии ХПН дифференциация между ХП и ХГН - наиболее распространенными почечными заболеваниями - затруднена даже морфологически. В то же время правильно установленный диагноз, особенно в дебюте азотемии, может иметь важное значение не только для прогнозирования течения заболевания, но и выбора правильной тактики лечения.

Мы попытались использовать установленные различия в соотношении функциональных показателей для целей дифференциальной диагностики между названными заболеваниями. Для выбора правильного диагноза из двух возможных (ХП или ХГН) потребовалось знание значений концентрационных индексов и клиренсов креатинина и фосфора. В этом случае решающее правило имеет следующий вид:

$$Y = -0,2512 \times U/P \text{ cr} + 0,08834 \times C \text{ cr} + 0,7088 \times U/P \text{ Ph} - 0,2335 \times C \text{ Ph} - 1.$$

Диагноз ставится в зависимости от знака величины Y :

$Y > 0$ - ХП

Y

$Y < 0$ - ХГН.

Непременным условием при этом является значение $C_{cr} > 14$ мл /мин, так как при более низком уровне последнего тест теряет свою информативность. Весовые коэффициенты в решающем правиле получены методом наименьших квадратов с помощью так называемой процедуры Хо-Кашьяпа [2].

Для подтверждения полученных закономерностей гипотеза была проверена на первой контрольной выборке из 20 больных ХП и ХГН с различной степенью ХПН. Ошибочный результат был получен лишь у одного больного с неподтвержденным морфологическим диагнозом ХГН ($Y = 0,6$, т. е. близкий к 0).

Обсуждение

Таким образом, можно констатировать, что экскреция фосфора при тех же значениях концентрационного индекса креатинина у больных ХП существенно выше, чем при ХГН. Это позволяет с помощью полученного нами решающего правила с достаточной долей вероятности отличить эти два заболевания. Однако при далеко зашедшей ХПН такие различия нивелируются.

Патогенетические механизмы, лежащие в основе полученной закономерности, окончательно не выяснены. Тем не менее, в исследованиях с использованием микропункционной техники было показано, что существует значительная гетерогенность нефронов по адаптации к количеству поступающего с пищей фосфора. При большом его содержании в ультрафильтрате проксимальная экскретируемая фракция фосфора в суперфициальных нефронах значительно выше, чем в глубоких. Сегмент, ответственный за абсорбцию неорганического фосфора, находится между дистальным нефроном и сосочковым отделом собирательных трубочек [4]. Следовательно, учитывая разные точки приложения патологического процесса при ХП и ХГН, можно предположить, что у больных пиелонефритом дольше сохраняется способность почек выводить фосфор в значительных количествах, тем самым способствуя в какой-то степени более медленному прогрессированию ХПН на начальных этапах. Очевидна также необходимость более строгих диетических

ограничений поступления фосфора с пищей при низком уровне концентрационного индекса фосфора (по нашим данным 15-16), а также назначение препаратов, связывающих этот элемент в кишечнике.

Заключение

Таким образом, в настоящем исследовании получены высокодостоверные корреляционные связи между концентрационными индексами фосфора и креатинина как у больных гломерулонефритом, так и при пиелонефрите. Однако при том же уровне концентрационного индекса креатинина концентрационный индекс фосфора у больных пиелонефритом был значимо выше, чем при гломерулонефрите, что проявилось различными наклонами прямых регрессии. Методом наименьших квадратов получены весовые коэффициенты для вывода решающего правила, позволяющего при знании показателей концентрационных индексов и клиренсов креатинина и фосфора выбрать правильный диагноз (гломерулонефрит или пиелонефрит). Гипотеза подтверждена на дополнительной выборке из 20 больных, сопоставимых с основной группой по возрасту, полу, функциональным показателям и доказана информативность данного теста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чистова Е.К. Влияние диспансеризации на течение хронической почечной недостаточности // Вторая конференция нефрологов Северо-Запада РСФСР: Тезисы к конференции. - 1989. - С.137-138.
2. Ту Д., Гонсалес П. Принципы распознавания образцов. - М.: Мир, 1976.
3. Barzotti G., Morelli E., Guiducci A. et al. Reversal of hyperparathyroidism in severe uremics following very low-protein and low phosphorus diet // *Nephron*.- 1982. - Vol. 30, N 2. - P.310-313.
4. Haramatti A., Haas J.A., and Knox F.G. Adaptation of deep and superficial nephrons to changes in dietary phosphate intake // *Amer.J.Physiol.*- 1983. - Vol.244, N 2. - P.F265-F269.
5. Ibel L.S., Alfrey A.S., Haut L., and Haffer W.E. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate // *N.Engl.J.Med.*- 1978. - Vol.298, N6. - P.122-129.
6. Karlinsky M.L., Haut L., Buddington B. et al. Preservation of renal function in experimental glomerulonephritis // *Kidney Int.* - 1982. - Vol.17, N4. - P.293-299.
7. Tzanatos-Exarchou H., Agroyannis B. Kautsicos D. et al. Urinary phosphate and progression of renal failure // XXVIIth Congress of the EDTA-ERA (Abstr.). - Vienna. - 1990. - P.93.
8. Walser M., La France N.D., Ward L., VanDuyen M.A. Progression of chronic renal failure in patients given ketoacids following amino acids // *Kidney Int.* - 1987. - Vol.32, N1. - P.123-128.

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 615.849.66:616.61-036

М.С.Команденко, Б.С.Серезин, В.В.Козлов

РОЛЬ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Кафедра внутренних болезней №2 Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

РЕФЕРАТ

Изучалась взаимосвязь клинико-лабораторных показателей, факторов иммунологического статуса (Ig A, IgM, IgG, IgE; тест сенсibilизации; Т- и В-лимфоциты) с морфологическими изменениями в клубочках и интерстиции почек. Обследовано 80 больных хроническим интерстициальным нефритом, 14 - острым интерстициальным нефритом, 76 - пиелонефритом, 107 - мезангиально-пролиферативным нефритом и 71 - мембранозно-пролиферативным нефритом. Выявлено отсутствие связи морфологических изменений в клубочках и атрофии канальцев с признаками сенсibilизации. У больных с гиперчувствительностью к пенициллину определялось усиление воспалительных изменений интерстиция с появлением в лимфо-гистоцитарных инфильтратах эозинофилов и тучных клеток. При приеме нестероидных противовоспалительных препаратов отмечалось появление полей склероза интерстиция, употребление сульфаниламидов усиливало дистрофию канальцев. Сделан вывод, что сенсibilизация к медикаментозным препаратам сопровождается значительным усилением тубуло-интерстициального повреждения.

ABSTRACT

Interrelations between clinical, laboratory parameters, factors of immune status (IgA, IgG, IgM, IgE, sensibilisation test, T- and B-lymphocytes) and morphological changes in glomerulus and kidney interstitium have been investigated. 80 patients with chronic interstitial nephritis, 14 - with acute interstitial nephritis, 76 - with pyelonephritis, 107 - with mesangioproliferative and 71 - with membranoproliferative glomerulonephritis have been investigated. It was observed any relations between morphological changes in glomerulus and tubular atrophy with signs of sensibilisation. In patients with hypersensitivity towards to penicilline increased inflammatory changes of interstitium and an appearance of lymphohistiocytic infiltrates of eosinophiles and mast cells were observed. After treatment with nonsteroid antiinflammatory drugs it was noticed the appearance of fields of sclerosis, and usage of sulphanilamides has increased a tubular dystrophy. A conclusion was made that sensibilisation towards to some drugs accompanys in significant increase of tubulointerstitial damage.

Ключевые слова: болезни почек, тубуло-интерстициальное повреждение, гиперчувствительность, сенсibilизация, тучные клетки.

Key words: renal disease, tubulo-interstitial damage, hypersensitiveness, mast cells.

Введение

Прогрессирующая хроническая почечная недостаточность (ХПН) характеризуется присутствием элементов воспаления и склерозирования в интерстиции [12]. Природа интерстициальных изменений при заболеваниях почек до настоящего времени не выяснена и является предметом многочисленных исследований [8]. Известны некоторые факторы, существенно влияющие на патологические тубуло-интерстициальные изменения. К ним относятся артериальная гипертензия [3, 6, 7, 10], обострение основного заболевания почек [6], протеинурия [5], липопротеинурия [15]. Реализация факторов прогрессирования ХПН осуществляется посредством единых механизмов повреждения клеток проксимальных канальцев и/или микрососудистого русла с вовлечением в процесс различных цитокинов, стимулирующих поступление макрофагов в интерстиций [8, 13]. Процессы склерозирования интерстиция тесно связаны с активацией функции фибробластов [9, 16], в частности, тромбоцитарным фактором роста (PDGF); продукция которого также возрастает при хроническом воспалении [11, 14]. Однако роль факторов гиперчувствительности в прогрессировании тубуло-интерстициальных повреждений при хронических заболеваниях почек изучена явно недостаточно. В конечном итоге остаются невыясненными вопросы правомерности достаточно строгой клинико-морфологической идентификации интерстициальных поражений почек.

Пациенты и методы

Нами изучалась роль гиперчувствительности в прогрессировании почечной недостаточности при хронических заболеваниях почек. С этой целью обследовано 279 больных, страдающих заболеваниями почек. Возраст больных колебался от 14 до 77 лет, составив в среднем 32,0 ± 1,0 год.

Т а б л и ц а 1

Клинико-лабораторные показатели в группах больных с различными заболеваниями почек

Признак	ХИН	ОИН	ПН	МзПГН	МБПГН
Возраст	33,8 ± 2,9	33,6 ± 5,4	32,3 ± 4,8	29,6 ± 6,8	34,7 ± 6,7
АДс	147,3 ± 12,4	146,8 ± 16,7	145,9 ± 19,6	145,9 ± 17,8	145,9 ± 9,7
АДд	87,6 ± 10,2	88,7 ± 6,7	88,7 ± 7,7	86,7 ± 9,6	89,6 ± 8,5
Креатинин сыворотки	0,09 ± 0,06	0,12 ± 0,1	0,09 ± 0,08	0,09 ± 0,06	0,12 ± 0,11
Клиренс креатинина (мл/мин)	101,1 ± 35,5	63,3 ± 34,4	92,3 ± 36,3	96,8 ± 42,7	77,4 ± 34,4
β_2 -мг плазмы (мг/л)	2,2 ± 1,1	5,1 ± 2,1	2,7 ± 1,8	2,5 ± 1,6	3,5 ± 2,0
β_2 -мг мочи (мг/л)	0,37 ± 0,2	0,68 ± 0,3	0,38 ± 0,3	0,19 ± 0,16	0,33 ± 0,27

Среди обследованных, с учетом нозологической принадлежности, было 80 больных, страдающих хроническим интерстициальным нефритом (ХИН), 14 - острым интерстициальным нефритом (ОИН), 76 - хроническим пиелонефритом (ПН), 107 - мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом (МзПГН) и 71 - мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом (МБПГН). Длительность заболевания почек варьировала от одного месяца до 33 лет. Обследованные категории больных были сопоставимы по возрасту, полу и уровню артериального давления (табл. 1).

Больные обследованы в условиях специализированного нефрологического стационара с обязательным проведением закрытой пункционной нефробиопсии. После гистологической окраски препаратов (гематоксилин и эозин, ван Гизон, ШИК-реакция) в них оценивалась степень выраженности тубуло-интерстициальных повреждений в баллах по методу Б.А.Зусь и др. [1]. Содержание тучных клеток и эозинофилов в препаратах определялось после окраски азур-эозином.

Было проведено клинико-лабораторное обследование с определением функционального состояния почек, уровня β_2 -микроглобулина (β_2 -мг) плазмы крови и мочи (радиоиммунным

методом при помощи стандартных наборов фирмы "Pharmacia", Швеция), иммуноглобулинов G, A, M (общепринятым методом радиальной иммунодиффузии) и E (радиоиммунологическим методом при помощи стандартных наборов фирмы "Pharmacia", Швеция).

Сенсибилизация Т-лимфоцитов крови к пенициллину и другим антибактериальным препаратам, сульфаниламидам, аспирину, анальгину и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (индометацину, метиндолу, вольтарену, бруфену) определялась с учетом степени ее выраженности в разведениях от 1:2000 до 1: 32000 по методике, описанной нами ранее [2].

После завершения аллергологических исследований всех пациентов, с учетом полученных данных, условно разделили на две большие группы. В первую из них с доказанной сенсибилизацией (S1) включено 159 больных, во вторую без признаков аллергии (S0) - 120 больных.

Результаты

При сравнении этих двух групп больных видно, что между ними имеются различия как в отношении клинико-лабораторной характерис-

Т а б л и ц а 2

Клинико-лабораторные показатели в группах больных с сенсibilизацией и без нее

Показатель	S0	S1
Креатинин сыворотки	0,9 ± 0,6	0,12 ± 0,1**
Клиренс креатинина (мл/мин)	98,2 ± 40,2	88,4 ± 40,1*
β ₂ -мг плазмы (мг/л)	2,8 ± 1,8	2,7 ± 1,7
β ₂ -мг мочи (мл/л)	0,24 ± 0,22	0,34 ± 0,23**
Ig G (г/л)	9,8 ± 1,47	10,1 ± 1,37
Ig A (г/л)	2,04 ± 0,1	1,8 ± 0,07
Ig M (г/л)	0,96 ± 0,4	1,04 ± 0,4
Ig E (г/л)	58,21 ± 31,2	329,8 ± 20,5***
ЦИК	108,2 ± 7,1	114,6 ± 5,12

* P<0,05.

** P<0,01.

*** P<0,001.

тики болезни (табл.2), так и в плане морфологической оценки данных нефробиопсии (табл.3). Так, у больных с признаками гиперчувствительности отмечено достоверное увеличение экскреции с мочой β₂-мг (t=2,4; p<0,01) и его клиренса (t=2,9; p<0,01), при равнозначной суточной потере белка, что сопровождалось находкой более выраженных изменений в зоне канальцев и интерстиция по данным нефробиопсии (t=7,6; p<0,0001).

В крови больных с положительными тестами сенсibilизации выявлена отчетливая эозинофилия (t=4,6; p<0,0001) и значительное увеличение уровня Ig E (t=11,6; p<0,0001). У них отмечено существенное снижение концентрационной (t=2,7; p<0,01) и в меньшей степени азотовыделительной (t=2,0; p<0,05) функции почек. У этих больных достоверно нарастали частота обнаружения (χ²=13,6; p<0,001) и выраженность отеков (χ²=8,9; p<0,003).

Анализ данных пункционной биопсии показал, что патологические процессы в клубочках, характеризующие склеротические и воспалительные изменения, оставались равнозначно выраженными в обеих группах больных. Однако сравнение гистологических данных, полученных при исследовании интерстиция и канальцев в рассматриваемых группах больных, позволило выявить разительные отличия. При

наличии сенсibilизации бросались в глаза значительный склероз коркового и мозгового слоев интерстиция, отмечались выраженный отек и массивная лимфо-гистио-плазмоцитарная инфильтрация с появлением в ряде случаев эозинофилов (χ²=10,9; p<0,001) и тучных клеток (χ²=12,4; p<0,001).

Дистрофия канальцев у пациентов без аллергических проявлений, в основном, была обусловлена обострением (t=2,1; p<0,05) основного заболевания. Гистологические признаки атрофии, в большей степени, были взаимосвязаны со стадией патологического процесса в почках, что проявлялось их зависимостью от клиренса эндогенного креатинина (t=2,0; p<0,05) и уровня β₂-мг в плазме (t=2,1; p<0,05). Другие факторы на выраженность дистрофических изменений канальцев существенного влияния не оказывали.

У больных с сенсibilизацией взаимоотношения гистологических признаков дистрофии и клинико-лабораторных показателей кардинально менялись. На выраженность дистрофии канальцев оказывали влияние (R=0,51; F=9,8; p<0,0001) не только острота болезни (t=4,3; p<0,001), но также изменения иммунологической (ЦИК) напряженности (t=3,0; p<0,005) и уровень креатинина сыворотки (t=2,4; p<0,05). В то же время атрофические изменения канальцев в обеих группах больных были обусловлены сходными причинами.

Значительные различия получены при анализе взаимосвязи воспалительных изменений в интерстиции почек с другими исследуемыми показателями. Так, у больных с сенсibilизацией

Т а б л и ц а 3

Морфологические показатели в группах больных с сенсibilизацией и без нее (в баллах)

Показатель	S0	S1
Суммарные изменения в клубочках	3,1 ± 2,1	2,8 ± 2,7
Дистрофия канальцев	1,6 ± 0,7	2,0 ± 0,7**
Атрофия канальцев	1,27 ± 0,8	1,37 ± 0,9
Склероз коркового слоя	1,7 ± 0,7	2,0 ± 0,6**
Склероз мозгового слоя	1,6 ± 0,6	2,1 ± 0,7***
Воспаление коркового слоя	0,5 ± 0,7	1,3 ± 0,9***
Воспаление мозгового слоя	0,2 ± 0,4	0,6 ± 0,7***
Суммарные изменения в интерстиции	6,9 ± 2,8	9,4 ± 2,7***

* P<0,05.

** P<0,01.

*** P<0,001.

появление отдельных лимфо-плазмоцитарных инфильтратов ($R=0,53$; $F=6,45$; $p<0,001$) и отека мозгового слоя было связано с обострением заболевания, проявляющимся увеличением уровня Ig G ($t=2,1$; $p<0,05$), Ig A ($t=2,06$; $p<0,05$), ЦИК ($t=2,8$; $p<0,01$) и β_2 -мг плазмы ($t=2,53$; $p<0,01$).

У лиц, имеющих повышение чувствительности к лекарственным препаратам (S1), основными факторами, влияющими на развитие воспаления в корковом интерстиции ($R=0,56$; $F=9,5$; $p<0,0001$), являются наличие сенсibilизации ($t=3,4$; $p<0,001$), клинических признаков обострения болезни ($t=2,7$; $p<0,01$), в меньшей степени картину определяют повышение АДс ($t=2,04$; $p<0,05$) и уровня β_2 -мг в плазме ($t=2,1$; $p<0,05$). Выраженность отека мозгового слоя интерстиция и появление отдельных эозинофилов и тучных клеток в значительной мере обусловлено ($R=0,65$; $F=15,9$; $p<0,0001$) явлениями гиперчувствительности ($t=2,9$; $p<0,01$), возрастанием уровня Ig E ($t=2,4$; $p<0,05$), Ig A ($t=2,0$; $p<0,05$) и β_2 -мг крови ($t=2,4$; $p<0,05$). Склероз интерстиция в обеих группах определялся, преимущественно, стадией заболевания (клиренс креатинина и уровень β_2 -мг плазмы крови).

Анализ взаимосвязей гиперчувствительности к препаратам с морфологическими изменениями в почках также позволил выявить некоторые особенности. Прием антибиотиков, в частности пенициллина, лицами группы S1 вызывает усиление воспалительных изменений в интерстиции коркового ($rs=0,32$; $p<0,001$) и мозгового ($rs=0,24$; $p<0,001$) слоев почки с появлением в лимфо-гистиоцитарных инфильтратах эозинофилов ($\chi^2=9,9$; $p<0,01$) и тучных клеток ($\chi^2=17,7$; $p<0,001$). Если больные группы S1 принимали нестероидные противовоспалительные препараты, то, кроме картины острого воспаления в интерстиции, в этих же зонах отмечалось появление полей склероза ($rs=0,17$; $p<0,01$). Важно подчеркнуть, что прием анальгина чаще вызывал появление в интерстиции лейкоцитов и эозинофилов, чем аспирин ($\chi^2=3,1$; $p<0,05$; $\chi^2=6,7$; $p<0,01$). Употребление сульфаниламидов пациентами с аллергическими реакциями усиливало патологические изменения канальцев ($rs=0,2$; $p<0,01$) и в меньшей степени воспаление коркового слоя ($rs=0,15$; $p<0,05$) интерстиция, в лимфо-гистиоцитарных инфильтратах которого

отмечалось скопление только эозинофилов ($rs=0,3$; $p<0,001$). Какая-либо взаимосвязь патологических изменений в клубочковом аппарате с приемом медикаментов полностью отсутствовала. Таким образом, у больных с гиперчувствительностью к медикаментозным препаратам происходит значительное усиление тубуло-интерстициальных повреждений в почках. Сама по себе сенсibilизация ($t=3,6$; $p<0,001$), особенно если она сопровождалась увеличением уровня Ig E ($t=9,0$; $p<0,0001$), могла вызывать олигурию ($R=0,65$; $F=43,7$; $p<0,001$). Выраженность последней была более значимой при появлении в интерстициальных инфильтратах эозинофилов ($t=2,2$; $p<0,05$) и особенно тучных клеток ($t=3,9$; $p<0,001$).

Множественный регрессионный анализ позволил выявить отчетливую разнонаправленность гистологических изменений в интерстиции почек, связанных с приемом различных препаратов (табл.4). Представительство эозинофилов ($R=0,42$; $F=11,3$; $p<0,0001$) и тучных клеток ($R=0,32$; $F=10,6$; $p<0,0001$) в инфильтратах интерстиция отличалось реципрокной взаимозависимостью, т. е. чем чаще в инфильтратах обнаруживались эозинофилы, тем реже выявлялись тучные клетки.

Обсуждение

Выявленные взаимосвязи между эозинофилами и тучными клетками, вероятно, можно объяснить более ранней госпитализацией больных, имеющих сенсibilизацию к бета-лактамовым антибиотикам, у которых выявлялась значительная острота процесса независимо от основного заболевания почек, и пациенты поступали в стационар с признаками обратимой азотемии. Тучные клетки, которые появляются в интерстициальных инфильтратах на ранних сроках сенсibilизации, в дальнейшем выделяют

Т а б л и ц а 4

Вероятность находки в инфильтратах интерстиция эозинофилов и тучных клеток при наличии реакции сенсibilизации

Сенсibilизирующие препараты	Эозинофилы				Тучные клетки			
	в инфильтратах интерстиция							
Сульфаниламиды	$p<0,000$	$t=4,8$	$p>0,05$	$t=1,1$				
Анальгин	$p<0,002$	$t=3,2$	$p<0,01$	$t=2,5$				
Другие НПВП	$p<0,005$	$t=2,8$	$p<0,002$	$t=3,2$				
Антибиотики	$p<0,043$	$t=2,04$	$p<0,0001$	$t=3,9$				

эозинофильный хемотаксический фактор, поэтому тканевая эозинофилия появляется несколько позже. При приеме анальгина или сульфаниламидов яркая картина болезни встречалась гораздо реже, процесс чаще носил хронический характер и больные попадали в стационар значительно позже. В подобных случаях на первый план должна выступать лимфо-гистиоцитарная инфильтрация с появлением эозинофилов.

Присутствие тучных клеток доказано при I типе аллергических реакций с поражением кожи, бронхов, коронарных сосудов и слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. У этих больных остро развиваются уртикарная сыпь, тяжелые приступы бронхиальной астмы и, иногда, стенокардии, желудочно-кишечные расстройства по типу пищевой аллергии. Участие в этом патологическом процессе почек в литературе практически не обсуждалось. Только в последние годы появились единичные работы, доказывающие сам факт присутствия тучных клеток в тканях почек [17]. Роль их в патологических процессах, возникающих при заболеваниях почек, пока не ясна. Выявленная нами аллергическая реакция на медикаменты в почечном интерстиции, находка фазных изменений в инфильтратах: появление тучных клеток на ранних этапах сенсибилизации, сменяющееся эозинофилией, дает право предполагать, что механизм ее развития такой же, как и в других тканях. Остается неясным вопрос, почему же реализация процессов гиперчувствительности немедленного типа в пределах почек не сопровождается столь тяжелыми клиническими проявлениями, как это имеет место в легких, коронарном русле и желудочно-кишечном тракте. Вероятно, в почках в ходе аллергических реакций включаются дополнительные, пока мало изученные, защитные механизмы, которые, в конечном итоге, чаще всего приводят к благополучному их разрешению.

Заключение

Таким образом, нам удалось проследить временную взаимосвязь сенсибилизации к различным медикаментозным препаратам с морфологическими изменениями в почках и ухудшением их экскреторной функции. Процесс сенсибилизации всегда сопровождается значимыми патологическими находками в тубуло-интерстициальном отделе почек, не приводя на ранних этапах наблюдения к видимым морфологическим изменениям в зоне клубочка. Все это нельзя не учитывать при рассмотрении механизмов прогрессирования болезней почек, будь то гломерулонефрита либо тубуло-интерстици-

альной нефропатии. В любом случае, независимо от основного заболевания, будут усугубляться изменения канальцев и интерстиция почки, что, в свою очередь, приведет к ухудшению экскреторной функции почек и прогрессированию болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зусь Б.А., Команденко М.С., Шулуто Б.И. и др. К методике клинико-морфологических сопоставлений при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх. - 1991. - Т.63, N 7. - С.91-94.
2. Команденко М.С., Шулуто Б.И., Ракитянская И.А., Петрова И. Н. Способ диагностики нефрита // Авт. свид. N 1767431.- 1992.
3. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В. Гиперфилтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек // Тер. арх. - 1992. - Т. 64, N 6. - С.10-15.
4. Плоткин В.Я. Один из возможных механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх. - 1988. - Т.60, N 6. - С.19-25.
5. Рябов С.И., Ставская В.В. Прогностическое значение морфологических и клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер. арх. - 1990. - Т.62, N 6. - С.27-33.
6. Шестакова М.В., Кутырина И.М., Рагозин А.К. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики // Тер. арх. - 1994. - Т. 66, N 2. - С.83-86.
7. Шулуто Б.И., Перов Ю.Л. Артериальная гипертензия.- СПб., 1993. - 304 с.
8. Burton C.J., Walls J. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell // Nephrol. Dial. Transplant. - 1996. - Vol.11, N11. - P.1505-1507.
9. Floege J. Cytokines in the progression of renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. - 1993. - Vol.8. - P.1319-1320.
10. Luft F.C., Halle H. Hypertension-induced renal injury: is mechanically mediated interstitial inflammation involved // Nephrol. Dial. Transplant. - 1995. - Vol.10, N1. -P.9-11.
11. Muller G.A., Rodemann H.P. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: I. Immunophenotyping of cultured tubular epithelial cells and fibroblasts derived from kidney with histologically interstitial fibrosis // Amer. J. Kidney Dis. - 1991. - Vol 17. - P.680-683.
12. Nath K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage // Amer. J. Kidney Dis. - 1992. - Vol.20. - P. 1-17.
13. Ong A.C.M., Fine L.G. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: Cause or effect // Kidney Int. - 1994. - Vol.45. - P.345-351.
14. Rodemann H.P., Muller G.A. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: II. In vitro growth, differentiation, and collagen synthesis of fibroblasts from kidneys with interstitial fibrosis // Amer. J. Kidney Dis. - 1991. - Vol.17. - P.684-686.
15. Schreiner G.F. Renal toxicity of albumin and other lipoproteins // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. - 1995. - Vol.4. -P.369-373.
16. Strutz F. The fibroblast - a(trans-)differentiated cell? // Nephrol. Dial. Transplant. - 1995. - Vol. 10. - P. 1504-1506.
17. Vodenicharov A; Cirmuchanov P. Morphological studies of the valves of the kidney vein in domestic swine // Anat. Histol. Embryol. - 1995. - Vol.24. - P. 155-158.

© Н.Н.Петрова, 1997 г.
УДК 616.85:616.61-008.64-085.38

Н.Н.Петрова

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В УСЛОВИЯХ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОДИАЛИЗОМ

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

РЕФЕРАТ

С целью разработки концепции психической адаптации к болезни и лечению на примере 175 больных, получающих лечение гемодиализом, изучены клинические варианты, патогенетические закономерности и особенности диагностики тревожных расстройств. Отмечена значительная частота тревоги независимо от пола больных. Особенности клинической картины тревоги определяются патопластическим влиянием психологической защиты и астении. Тревожные расстройства при лечении гемодиализом могут возникать при взаимодействии соматогенного и психогенного факторов. Специфика соматического состояния больных обуславливает низкую диагностическую значимость общепринятых соматовегетативных симптомов тревоги. Динамика тревожных расстройств может служить прогностическим показателем состояния больных в условиях гемодиализа.

ABSTRACT

The objective of this study was to create conception of psychic adaptation. The data were obtained from 230 patients with endstage renal failure, including 175 dialysis patients. Clinical types of anxiety, its pathogenesis and specificity of diagnosis were investigated. Compared to the general population, the prevalence of anxiety was observed in men as soon as in women. Clinical features of emotional disturbances are determined mainly by defense mechanisms and somatogenic asthenia. Psychological and physical factors interact. Vascular factor is of great importance. The well-known somato-vegetative symptoms of anxiety are of low diagnostic significance because of somatic influence. Sometimes somatic disturbances may be the result of anxiety. Dynamics of anxiety is associated with prognosis of somatic state.

Ключевые слова: гемодиализ, адаптация, психические расстройства, тревога, психосоматические взаимосвязи.

Key words: hemodialysis, adaptation, psychic disorders, anxiety, psychosomatic correlations.

Введение

В связи с совершенствованием техники гемодиализа (ГД) и увеличением на этом фоне продолжительности жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), актуализируется проблема их адаптации к лечению [12]. Это обусловлено тем, что в последнее время ГД стали рассматривать не только как специфический метод терапии, но и как новую искусственную форму жизни [6]. ХПН и лечение ГД дезорганизуют мир пациента путем существенных изменений, касающихся его организма, личности, семейного и социально-профессионального статуса [8]. Т.Sensky [11] считает, что лечение ХПН методом ГД имеет черты, делающие это заболевание уникальным, представляет собой специфические условия жизнедеятельности, сопряженные с необходимостью психической адаптации и психиатрической заболеваемостью. ГД отличается большей частотой аффективных расстройств и более высоким уровнем суицидальности по сравнению с общей популяцией [4, 5, 10]. В литературе имеются данные о том, что тревога, депрессия, астения и нарушения сна встречаются примерно у половины диализных больных [7]. О.В.Серегина [2] описала у диализных больных реакции по типу фобических неврозов. Однако тревожные расстройства у больных с ХПН при лечении ГД целенаправленно не исследовались и их феноменология изучена недостаточно.

В ходе исследования предполагалось решить следующие задачи: изучить структуру и варианты, разработать диагностические подходы к оценке тревожных расстройств и исследовать патогенетические механизмы их возникновения у больных с ХПН в условиях лечения ГД.

Пациенты и методы

В работе представлены результаты обследования 230 больных с ХПН, в том числе 175 пациентов, находившихся в различные сроки на лечении ГД в диализном центре НИИ нефрологии Санкт-Петербургского медицинского университета. Возраст - $36,3 \pm 1,2$ года. Основным заболеванием, приводившим к ХПН и ГД, являлся гломерулонефрит (76,4% больных). Преобладали лица с длительностью заболевания от 6 до 15 лет (55,4% больных). Отмечена значительная длительность хронического заболевания почек в целом ($14,9 \pm 9,0$ года) и гипертензии ($8,6 \pm 5,4$ года). Давность ХПН составила $4,3 \pm 0,4$ года. Возраст начала болезни $24,7 \pm 1,3$ года, промежуток времени от начала заболевания до лечения ГД равнялся в среднем $9,9 \pm 0,8$ года. Длительность лечения ГД составила $45,2 \pm 17,6$ мес.

На основании показателей клинического обследования у 67% больных была установлена вторичная гипертензия, у 81% выявлена сердечно-сосудистая патология, в том числе у 24% - нарушения ритма сердца. Примерно в 80% случаев имелся гиперпаратиреоз, в 48% случаев - хронический болевой синдром. Отмечена тенденция к анемии и полинейропатии. В целом, соматическое состояние больных было удовлетворительным: соматический индекс - $135,1 \pm 5,2$ балла.

В основу исследования был положен симптоматико-синдромологический подход. Используются стандартизированные социально-демографический, клинко-психопатологический, катамнестический, параклинические методы в сочетании с комплексом экспериментально-психологических методик.

В статистической обработке полученных данных использовались, в частности, линейный корреляционный, множественный регрессионный и факторный анализ.

Результаты

В процессе лечения ГД психические расстройства наблюдались в целом в 76% случаев.

Выраженность тревоги по данным самооценки больных (шкала Спилбергера - Ханина) достигала $44,6 \pm 1,7$ балла, т. е. в большинстве случаев не превышала среднего уровня. Тревожность как личностная характеристика также находилась в пределах среднего уровня. Однако объективно показатели тревожности по шкале Тейлор были повышены у 61% женщин и 39% мужчин.

По результатам объективного обследования тревожность больных с психическими нарушениями заметно превышала таковую в контрольной группе ($T=3,506$; $p<0,001$). Тревожность женщин была существенно выше по сравнению с мужчинами ($T=4,178$; $p<0,0001$). Связь повышенной тревожности с полом подтверждена с помощью критериев Wald - Wjlfowitz ($p<0,05$) и Mann - Whietney ($p<0,0005$).

Анализ самооценок настроения установил, что 77,2% больных отметили раздражительность, из них 64,7% мужчин и 89,6% женщин. Тревогу отметили все больные, но частую или постоянную только 25%, преимущественно женщины. На наличие двигательного беспокойства указывала половина больных. 84,2% больных выделили диссомнию (71,4% мужчин и 96,5% женщин). 85% больных предъявляли жалобы на сердцебиение (частое - 30% пациентов, 79% из числа обследованных мужчин и 90% женщин). Затруднение концентрации внимания встречалось редко (10% случаев, из них 4% мужчин).

Наибольшую значимость во внутренней картине болезни при наличии тревожных состояний имели расстройства сна и раздражительность (табл.1).

По данным клинического наблюдения, частота психической напряженности, беспокойства и раздражительности значительно превышала результаты самооценки (83% мужчин и 87% женщин). В 47,5% случаев двигательное беспокойство отсутствовало. Часто регистрировались инсомнические и интрасомнические нарушения (соответственно 68,9% и 65,6%). Связь сердцебиения с тревогой была отмечена у 42,6%. Больные разного пола мало различались по частоте начальной бессонницы, беспокойства, но при этом у женщин в 2 раза чаще наблюдалась соматовегетативная симптоматика, свидетельствующая о симпатикотонии (58,1% и 26,7% случаев).

Соматовегетативные нарушения, свидетельствующие о повышении активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, принято оценивать как соматические проявления тревоги. Эти симптомы у больных на ГД могут быть следствием заболеваний сердечно-сосудистой системы. Кроме того, из-за отсутствия диуреза у больных не возникают симптомы учащенного мочеиспускания как соматическое проявление тревоги. Полинейропатия и гиперпаратиреоз обуславливают возникновение мы-

Т а б л и ц а 1

**Частота симптомов тревоги у больных на ГД
по данным самооценки**

Признак	Частота встречаемости симптомов (%)			
	никогда	иногда	часто	почти всегда
1. Сердцебиение:				
мужчины	20,7	62,1	13,8	3,4
женщины	12,9	51,7	35,5	6,4
всего	16,7	55,0	25,0	5,0
2. Ясность мышления:				
мужчины	0	3,4	24,1	72,4
женщины	0	16,1	26,8	54,8
всего	0	10,0	25,0	63,3
3. Чувство беспокойства, неусидчивость:				
мужчины	37,9	44,8	10,3	6,9
женщины	12,9	58,0	19,3	12,9
всего	25,0	51,7	15,0	10,0
4. Раздражительность:				
мужчины	35,7	32,1	28,6	3,6
женщины	24,1	48,3	34,5	6,9
всего	29,8	40,3	31,6	5,3
5. Диссомния:				
мужчины	33,3	23,3	40,0	3,3
женщины	9,7	32,2	45,1	12,9
всего	21,3	27,9	42,6	8,2

печного напряжения и более в отдельных группах мышц. Повышение содержания натрия и мочевины в крови может вызывать сухость во рту.

Структура тревожных расстройств определяется тремя симптомокомплексами (табл.2). Ведущее значение имеют симптомы эмоционального и двигательного беспокойства в сочетании с вегетативными нарушениями (чувство нехватки воздуха, внутренней дрожи, тремор) и бессонницей в середине ночи. Обнаруживается тесная взаимосвязь следующих тревожных и депрессивных симптомов: подавленность, чувство беспокойства, раздражительность и слезливость (табл.3).

В условиях лечения ГД наиболее типичной была следующая картина тревожного синдрома.

Практически во всех случаях тревожных расстройств наблюдалась устойчивая генерализованная тревога длительностью не менее 3-4

мес, не ограниченная конкретными обстоятельствами, т. е. так называемая “свободно-плавающая”. На этом фоне возникали эпизоды более интенсивной тревоги и простые фобии (9% случаев), в которых отражалось психотравмирующее воздействие почечного заболевания и зависимость от ГД.

Опасения и страхи больных касались проведения процедуры ГД, пункции артериовенозной фистулы, работы аппарата “Искусственная почка”, возможных осложнений, например, коллапса и гиперкалиемии. Поведенчески это могло проявляться в контроле лабораторных показателей, необоснованном стремлении к госпитализации. Таким образом, для больных на ГД типична изолированная фобия, связанная с ситуацией сеанса ГД. Помимо этого встречались агорафобии, выражавшиеся в страхе пребывания одному дома и на улице, передвижения в транспорте. Отмечались элементы социальных фобий, связанных с депрессивными идеями самоуничтожения, низкой самооценкой. Это приводило к ограничению социальных контактов, нарушению межперсонального взаимодействия. В ряде случаев навязчивый характер носило нарушение водного режима ГД.

Приступы паники, как эпизодическая пароксизмальная тревога, возникали только у 5% больных, не имели ситуационной обусловленности, по длительности не превышали одного часа. Клиническая картина отличалась редуцированностью и выражалась в страхе внезапной смерти, ощущении нехватки воздуха, потери сознания, головокружении, слабости, сердце-

Т а б л и ц а 2

Характеристика тревожных расстройств у больных на ГД по результатам факторного анализа

Состав фактора и его удельный вес	Факторная нагрузка признака
Фактор 1. 23,7%:	
диссомния	0,63
вегетативные симптомы	0,62
беспокойство	0,69
интрасомнические расстройства	0,45
Фактор 2. 12,1%:	
инсомнические расстройства	0,62
Фактор 3. 12,1%:	
чувство психической напряженности	0,75

Т а б л и ц а 3

Взаимосвязь тревоги и депрессии у больных на ГД по результатам факторного анализа

Состав фактора "расстройства настроения"	Факторная нагрузка признака
Подавленность	0,70
Слезливость	0,45
Тревога	0,48
Раздражительность	0,35

биении и ознобе. Паническая реакция являлась характерной чертой агорафобии и часто сочеталась с навязчивыми опасениями.

Установлен ряд патогенетических закономерностей возникновения тревожных расстройств при лечении ГД. Обнаружена взаимосвязь повышенной тревожности и развития тревоги и психотравмирующих факторов ($R=0,32$ и $R=0,14$; $p<0,01$)

Таким образом, возникновение психогенных тревожных расстройств наиболее вероятны у больных с тревожно-мнительными чертами характера.

Выраженность личностной реакции на болезнь и лечение меньше при неадекватном ГД ($r=-0,48$ и $r=-0,37$; $p<0,05$ соответственно).

Установлены особенности действия психотравмирующих факторов в зависимости от этапа лечения ХПН.

Данные проективной методики незаконченных предложений указывают на определенные различия в сферах отношений этих больных. У больных, получающих консервативное лечение, больше выражены опасения, не связанные с болезнью. Так, беспокойство по поводу мнения окружающих актуально для 40% этих больных и лишь для 10% больных на ГД. У последних на первый план выступают опасения за будущее в связи с болезнью (соответственно 65% и 43%). С переходом к активным методам лечения ХПН неуверенность в завтрашнем дне, неясность перспектив становится основным психотравмирующим фактором. Особую актуальность эти переживания приобретают на этапе подготовки и адаптации к ГД, что обуславливает большую выраженность тревожных расстройств в этот период. На этапе стабильного ГД актуализируется страх одиночества у женщин. Одиночество значимо для 36% пациентов ГД женского и только для 5% мужского пола. На этапе кон-

сервативной терапии актуальность этой проблемы одинакова для обоих полов. Наличие страхов и опасений у больных на ГД связано с нарушениями в сферах отношений с сотрудниками, с семьей, в половой сфере, в отношении к себе и будущему ($r=0,26$; $p<0,05$).

Как показало исследование, наличие аритмий у диализных больных не всегда является следствием соматических расстройств. Отсутствует зависимость между аритмией и соматическим индексом как по субъективным ($R=0,075$; $p=0,6$), так и по объективным данным ($R=0,09$; $p=0,6$). Не выявлена четкая взаимосвязь наличия сердцебиений по самооценке больных и объективной сердечно-сосудистой патологии ($R=0,037$; $p=0,8$). В то же время, отмечена прямая зависимость между тревожными расстройствами и нарушениями сердечного ритма ($R=0,407$; $p<0,002$).

Повышенная тревожность, наличие тревожных расстройств сопряжены с большими длительностью ($R=0,51$; $p<0,05$), выраженностью гипертензии ($R=0,42$; $p<0,05$) и анемии ($r=-0,36$; $p<0,05$). Коррекция гипертензии ведет к уменьшению выраженности эмоционального и двигательного беспокойства ($r=0,29$; $p<0,05$).

Имеется связь между высоким уровнем тревоги и показателем общего белка крови ($r=0,28$; $p<0,05$), что является важным показателем, связанным с выживаемостью больных на ГД.

Не обнаружена зависимость выраженности тревоги и тревожности от типа диализующего раствора.

Обсуждение

Полученные данные о частоте психических расстройств несколько превышают литературные (30 - 60% случаев) [9]. Возможно, это связано с более точной диагностикой, обусловленной применением психопатологических критериев, комплексностью исследования. Частота тревожных расстройств на ГД велика как у женщин, так и у мужчин, что существенно отличает их от общей популяции, в которой частота тревоги на протяжении жизни у женщин в 2 раза выше [1].

Расхождение результатов самооценки и объективного обследования больных представляется возможным объяснить влиянием характерных для диализных больных механизмами

психологической защиты, среди которых преобладают отрицание, проекция и гиперкомпенсация, а также неадаптированностью психологических методик к данному контингенту больных. Симптомы тревоги не достигали уровня и выразительности, свойственных психиатрическим больным, вследствие патопластического влияния соматогенной астении (30% случаев). Специфика соматического состояния больных на ГД снижает диагностическую значимость многих общепринятых симптомов тревоги. Возможно возникновение соматовегетативных симптомов у больных на ГД в рамках тревожных расстройств. В развитии тревоги при лечении ГД участвуют соматогенный и психогенный механизмы. По мере прогрессирования ХПН все большее число сторон жизни больных становится источником психотравм. На этапе консервативного лечения усиливающийся соматогенный фактор снижает стресс-устойчивость и способствует включению психогенных механизмов. Уменьшение соматогенного фактора за счет адекватного ГД приводит к снижению тревоги, но не исчезновению ее, так как сохраняются психогенные механизмы. Взаимосвязь тревоги с длительностью гемодинамических нарушений и изменений белковых фракций крови позволяет использовать этот симптом как прогностический критерий.

Известно, что для больных с ХПН типичны значительная частота гипертензии и раннее прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов, в том числе головного мозга [3]. Церебральный атеросклероз, при котором изменяются многие константы гомеостаза (реологические свойства крови, микроциркуляция, перекисное окисление липидов), может стать как непосредственной патогенетической основой тревожных расстройств, так и оказывать патопластическое влияние на эти нарушения. Вышесказанное подчеркивает значимость сосудистого фактора в генезе тревожных расстройств у больных, находящихся на лечении ГД. Развитие тревожных расстройств влияет на выживаемость больных на фоне ГД, а их нивелирование отражает эффективность лечения.

Заключение

С учетом разнообразия клинической картины и многофакторности развития тревожных расстройств в условиях лечения ГД, их диагностику целесообразно осуществлять с использованием предлагаемой многоосевой системы: 1 - клинически очерченный симптомокомплекс; 2 - личностные особенности больных; 3 - наличие и тяжесть сопутствующих соматических осложнений; 4 - актуальные психотравмирующие факторы; 5 - общая оценка функционирования.

Значительная частота тревоги у больных на ГД, участие психогенных механизмов в ее патогенезе делает актуальным включение психотерапии в рутинные методы курации этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение тревожных расстройств: руководство для врачей/Ред.Т.Дж.Маклинн, Г.Л.Метканф.- М., 1989.-119 с.
2. Серегина О.В. Психотерапия при лечении больной, страдающей хронической почечной недостаточностью// Журн. невропатол. и психиатр.-1991.-Т.91, N2.-С.91-93.
3. Смирнов А.В. Частота клинических проявлений атеросклероза у больных на гемодиализе//Нефрология: Рабочее совещание нефрологов Северо-Запада России 16 мая 1995 г.- СПб., 1995.- С.45-48.
4. Bjorvell H., Hylander B. Functional status and personality in patients on chronic dialysis // J. Intern. Med. - 1989. - Vol. 226, N5. - P.319-324.
5. Chowanec G.D., Binic Y.M. End-stage renal disease and the marital dyad: an empirical investigation//Soc.Sci.Med.-1989.- Vol.28, N9.-P.971-983.
6. Feichtenberger K. Dialysis-in spite of it say yes to life// Osterreich. Krankenphlegezeitschrift.-1992.-Vol 25., N1.-P.32-36.
7. Holley J.L., Nespor S., Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients // ASA 10. 1991 abstr., 37 th annu. meet. Apr.25-27, 1991.- Chicago, 1991.-P.66.
8. Montagnac R., Defert P., Schillinger F. Psychological impact of periodic hemodialysis in the adult (editorial) // Nephrol. - 1992. - Vol.13, N4. - P. 145 - 149.
9. Morris P., Jones B. Life satisfaction across treatment methods for patients with end-stage renal failure// Med.J.Aust.1989.-Vol. 150, N4.-P.428-432.
10. Numan I.M., Barclind K.S., Lubin B. Correlates of depression in chronic dialysis patients: morbidity and mortality // Res.Nurs.Health. -1981.-N4.- P.698-705.
11. Sensky T. Psychosomatic aspects of end - stage renal failure. Review // Psychotherap. Psychosom. - 1993. - Vol.59, N2. - P. 56 - 68.
12. Witorzenc M. Psychopathologic picture of patients displaying resignation reactions during repeated dialysis treatment// Psychiatria Polska.-1992.-Vol.26, N1. - P. 104-109

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 616-008.9:616.611-002-036.12-037

И.Г.Каюков, Н.Г.Хадикова, Ю.А.Ермаков, Ю.А.Никогосян, А.М.Есян, А.Г.Кучер

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА КАЛЬЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

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

РЕФЕРАТ

При динамическом наблюдении за характеристиками функционального состояния почек у 160 больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) в доазотемическом периоде с помощью множественного пошагового регрессионного и дискриминантного анализов было показано, что пациенты с меньшим уровнем суточной экскреции кальция с мочой имеют значительно больший риск развития азотемии в ближайшем будущем. У 19 пациентов с ХГН, у которых появление азотемии фиксировалось в течение 5 последующих лет наблюдения, суточная экскреция кальция оказалась достоверно ниже, чем у 114 больных, которым это не угрожало ($1,78 \pm 0,03$ и $2,54 \pm 0,14$ ммоль/сут, соответственно; $p < 0,04$). Ремиссия нефротического синдрома сопровождалась значимым нарастанием мочевой концентрации, суточной экскреции, концентрационного индекса и клиренса кальция, а также увеличением клиренса и экскретируемой фракции фосфора. Все эти данные, наряду со сведениями об увеличении фракционной реабсорбции кальция у больных ХГН и информацией о возможной роли повышения внутриклеточной концентрации данного катиона в развитии повреждений тубулярных клеток позволили предположить возможность участия нарушений почечного транспорта кальция в прогрессировании ХГН.

ABSTRACT

Long time observations of 160 patients with chronic glomerulonephritis (CGN) in preazotemic stage were performed. The patients with higher levels of urinary calcium excretion had less hazard of azothemia development. In 19 patients with azothemia revealed during 5 years observation urinary calcium excretion was significantly lower than in 114 persons without chronic kidney failure development. The nephrotic syndrome remission accompanied by increasing of urinary concentration, renal excretion, concentration index and clearance of calcium. Fractional excretion and phosphorus clearance in these cases also rose in these cases. Obtained results, datas of other investigations about increasing of fractional tubular calcium reabsorption in CGN and participation of enhanced cytosolic-free calcium level in development of cells injuries taking together may suppose a pathogenic role of renal calcium transport disturbances in CGN progression.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, прогноз, прогрессирование, кальций, почечная экскреция.

Key words: chronic glomerulonephritis, prognosis, progression, calcium renal excretion.

Введение

Изменениям транспорта ионов кальция на уровне клеток почечных канальцев придают существенное значение в патогенезе острой почечной недостаточности (ОПН). При этом предполагается, что гипоксия, переохлаждение или перегревание вызывают увеличение входа ионов кальция в тубулярные клетки, что в свою очередь приводит к повышению их свободной концентрации в цитозоле. Последнее, за счет активации фосфолипаз, гидролаз и нуклеаз вызывает деструкцию мембран клеток и их составляющих, а также нарушает функции цитоскелета. Все это в конечном итоге может привести к повреждению и гибели клетки [5, 16, 17]. Существенно, что назначение верапамила перед индукцией экспериментальной ОПН ишемического типа может предотвратить ее развитие [16].

С другой стороны, накоплено немало сведений о значительных изменениях почечной экскреции кальция у пациентов с хроническим гломеруло-нефритом (ХГН). Они возникают уже в доазотемическом периоде заболевания и наиболее выражены при нефротическом синдроме (НС) [2, 4, 8, 10, 14]. Учитывая это и возможную роль нарушений клеточного гомеостаза кальция в развитии повреждений тубулярных клеток, мы попытались оценить прогностическое и возможное патогенетическое значение изменений почечного транспорта данного катиона у больных с ХГН.

Пациенты и методы

Основную группу обследованных составили 160 больных ХГН в возрасте от 14 до 60 лет, на момент включения в разработку не имевшие выраженной азотемии (концентрация креатинина сыворотки крови не более 0,177 ммоль/л). Среди

них было 84 мужчины и 76 женщин. Диагноз заболевания во всех случаях подтверждался с помощью нефробиопсии. Мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит выявлен в 81 случае, мембранозно-пролиферативный - в 33, мембранозный - в 26, гломерулонефрит с минимальными изменениями - в 13, фокально-сегментарный гломерулосклероз - в 7. По клиническим вариантам заболевания эти пациенты распределились следующим образом: ХГН с НС - 33 человека, ХГН с НС в сочетании с вторичной артериальной гипертензией (ВАГ) - 51; ХГН с ВАГ, но без НС - 41; ХГН с изолированным мочевым синдромом - 35.

В отдельную группу было выделено 38 больных ХГН с НС, у которых функциональные исследования (в том числе и оценка характеристик кальций-фосфорного гомеостаза) были выполнены в динамике дважды. В зависимости от степени регрессии суточной протеинурии (СП) к моменту повторного тестирования все 38 пациентов были разделены на три подвыборки. В первую вошло 13 человек со снижением СП до 0 - 0,5 г/сут; во вторую - 8 больных с протеинурией от 0,51 до 3,0 г/сут; в третью - 17 пациентов, у которых экскреция белка с мочой превышала 3,0 г/сут.

Все больные первоначально тщательно обследовались в условиях нефрологического стационара. Наряду с общепринятыми клинико-лабораторными и клинико-инструментальными исследованиями у всех изучалось функциональное состояние почек, в условиях обычного водно-пищевого режима (ОВПР), 36-часовой водной депривации (ВД) и водной нагрузке (ВН) в 22 мл/кг массы тела [1]. У испытуемых в ОВПР в сыворотке крови и моче, собранной за сутки, устанавливались концентрации общего кальция и неорганического фосфора, а также калия, натрия, хлора, мочевины и эндогенного креатинина. Кроме того, определялся уровень ионизированного кальция в плазме. На максимуме ВД и ВН измерялись сывороточные и мочевые концентрации мочевины, креатинина, натрия, калия, хлора и осмоляльность. Все измерения выполнялись с помощью стандартных лабораторных автоанализаторов. По обычным правилам рассчитывались величины абсолютной экскреции, концентрационные индексы, клиренсы и экскретируемые фракции соответствующих веществ.

После проведения функционального обследования пациенты поступали под наблюдение городского консультативного нефрологического

центра. Сроки такого наблюдения составили от нескольких месяцев до 10 лет. При этом у 24 больных зарегистрировано развитие азотемии.

Для статистической обработки использовались различные статистические методы, включая многомерные: t-критерий Стьюдента для парных и непарных сравнений, мно-жественный пошаговый регрессионный и дис-криминантный анализ.

Результаты

На первом этапе работы с помощью множественного пошагового регрессионного анализа в общей группе больных была предпринята попытка выявить показатели функционального состояния почек, связанные с возможным временем развития последующей азотемии. При таком подходе существенное место среди прогностически значимых параметров заняли характеристики кальций-фосфорного гомеостаза. Чем выше оказывалось выделение кальция с мочой за сутки в условиях ОВПР у пациентов с ХГН, тем больше времени должно пройти до выявления азотемии (табл. 1). Включение таких параметров (по отдельности не достигавших заданного уровня достоверности), как суточная экскреция и концентрационный индекс фосфора в условиях ОВПР, по крайней мере, не ухудшало надежности стохастической модели (см. табл. 1), причем уровень суточной экскреции фосфора вне нагрузок влиял противоположно по сравнению с выведением кальция (см. табл. 1), а воздействие концентрационного индекса фосфора было аналогичным последнему (см. табл. 1).

Результаты пошагового регрессионного анализа дали указания на высокую прогностическую роль характеристик почечной экскреции кальция и фосфора у больных ХГН в смысле развития последующей азотемии. Тем не менее, они основывались на изучении большой совокупности довольно разнородных пациентов, одни из которых в финале наблюдения достигли азотемии, другие - нет. В этой связи была предпринята попытка поиска различий в средних тенденциях параметров кальций-фосфорного гомеостаза у больных с появлением хронической почечной недостаточности (ХПН) в итоге наблюдения и отсутствием ее.

С учетом того, что отдельные больные весьма существенно различались по срокам наблюдения, было принято решение рандомизировать их по этому показателю. При построении гистограмм

Т а б л и ц а 1

Показатели почечной экскреции кальция и фосфора, позволяющие прогнозировать развитие азотемии у больных ХГН (результаты множественного пошагового регрессионного анализа; n=160)

Показатель	Условия определения	S	t	p _{вид.}	$\eta^2, \%$	p _{групп.}
Uca	ОВПР	2,46	2,98	0,003	5	<0,004
Uca24	ОВПР	2,81	3,36	0,001	6	<0,005
Up24	ОВПР	-0,27	-1,71	0,09		
Up/Pr	ОВПР	0,37	1,84	0,07		

распределения оказалось, что у 19 (группа А) из 24 больных, достигших азотемии, ХПН регистрировалась в течение 5 лет наблюдения. Пациентов, у которых за это же время обнаружить увеличение концентрации сывороточного креатинина не удалось, оказалось 114 (группа Б). В выборке А суточная экскреция кальция в условиях ОВПР оказалась достоверно меньше, чем в подгруппе Б ($1,78 \pm 0,03$ и $2,54 \pm 0,14$ ммоль/сут; соответственно $p < 0,04$).

Высокая значимость параметров почечного транспорта кальция и фосфора для прогнозирования появления азотемии у больных ХГН была подтверждена и при дискриминантном анализе. С его помощью выведена дискриминантная функция вида:

$$D = 0,099 \cdot Uca24 + 0,0005 \cdot Ucl24 + 0,024 \cdot Up24 - 0,025 \cdot EFur + 0,193 \cdot Uosm/Posm + 1,55 \cdot UNa/PNa.$$

В нее вошло шесть статистически существенных компонентов: суточная экскреция кальция (Uca24), фосфора (Up24), хлора (Ucl24) и экскретируемая фракция мочевины (EFur) при ОВПР, осмотический концентрационный индекс (Uosm/Posm) на фоне ВД и концентрационный индекс натрия (UNa/PNa) в условиях ВН. При высоком риске выявления ХПН в течение ближайших 5 лет после тестирования значение D после подстановки соответствующих величин должно быть менее 2,202; при низком - более 3,585.

Наконец, высокая прогностическая значимость тех же параметров, за исключением фракционной экскреции мочевины, вновь нашла подтверждение при применении многомерного пошагового регрессионного анализа уже только в группе из 24 пациентов, заведомо достигших азотемии за время наблюдения (табл. 2). При таком подходе оказалось, что скорость развития азотемии с вероятностью почти 60% совокупно зависит от этих показателей.

К моменту повторного исследования у 13 пациентов с ХГН с НС, у которых практически достигалась ремиссия синдрома (уровень СП к моменту второго тестирования до 0,5 г/сут), в условиях ОВПР отмечалось достоверное нарастание мочевой концентрации (Uca), суточной экскреции, концентрационного индекса (Uca/Pca) и клиренса (Cca) кальция (табл. 3). Увеличивались у них же клиренс (Cr) и экскретируемая фракция (EFr) фосфора (см. табл. 3). В других подвыборках пациентов с НС (с уровнем протеинурии 0,51 - 3,0 г/сут и более 3,0 г/сут ко времени повторного обследования) сколь-нибудь заметных изменений характеристик почечной экскреции кальция или фосфора не отмечалось.

Обсуждение

Наличие гипокальциурии у больных ХГН, особенно сопровождающимся НС, выявляли во многих исследованиях [2, 4, 8, 10, 14]. Данные, полученные в настоящей работе, показали, что в целом пациенты с ХГН имеют шанс более быстрого достижения азотемии при меньших величинах суточной экскреции кальция (см. табл. 1). Больные с установленным развитием азотемии через пять лет от начала наблюдения отличаются от пациентов с отсутствием ее достоверно более низким уровнем выведения кальция за сутки. Наконец, наличие активности (развернутой картины нефротического синдрома) также ассоциируется с меньшими величинами показателей экскреции кальция, тогда как ремиссия НС приводит к закономерному их повышению (см. табл. 3), т. е., полученные данные позволяют рассматривать гипокальциурию в качестве неблагоприятного симптома при ХГН.

Снижение почечной экскреции кальция у больных ХГН может быть связано как с уменьшением фильтрационного заряда, так и его обратного всасывания в канальцах. Второй механизм, по-видимому, имеет более важное

Т а б л и ц а 2

Показатели функционального состояния почек, позволяющие прогнозировать скорость развития азотемии у больных ХГН, достигших ХПН при длительном наблюдении (результаты множественного пошагового регрессионного анализа; n=24)

Показатели	Условия определения	C	t	P _{инд.}	η^2 , %	P _{груп.}
Uca24	ОВПР	-14,47	-3,01	<0,01	59	<0,003
Ucl24	ОВПР	-0,29	-2,36	<0,04		
Up24	ОВПР	1,29	3,03	<0,01		
Uosm/Posm	ВД	19,71	2,6	<0,02		
UNa/PNa	ВД	319,7	2,27	<0,04		

значение в развитии гипокальциурии, по крайней мере, у пациентов с ХГН в доазотемическом периоде. В свое время мы предложили оригинальную методику определения уровня ультрафильтруемого кальция в плазме крови, что давало возможность более точно рассчитать характеристики внутрипочечной кинетики данного катиона у больных ХГН [2]. В проведенных наблюдениях, действительно, было зарегистрировано достоверное нарастание фракционной тубулярной реабсорбции кальция, особенно отчетливо выраженное у пациентов с ХГН с НС. Существенно, при этом, что абсолютное количество реабсорбируемого кальция при ХГН оказывалось даже заметно меньше, чем у здоровых лиц, за счет некоторого снижения количества функционирующих нефронов у первых [2]. Сходные данные в отношении состояния тубулярного транспорта кальция у больных ХГН с НС привели и другие авторы [14].

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

Отдельным вопросом являются механизмы нарастания тубулярного транспорта кальция у больных ХГН. Можно допустить, что неизбежно возникающие в почках при ХГН структурные

изменения, в частности интерстициальный отек и склероз, приводят к частичной ишемии канальцев, что согласно приведенным выше патофизиологическим данным должно сопровождаться увеличением входа кальция в тубулярные клетки (схема), т. е., здесь в определенной мере могут участвовать те же механизмы, что и при экспериментальной ОПН.

Однако, важная роль почек в поддержании гомеостаза кальция позволяет рассматривать и иной путь развития перегрузки клеток почечных канальцев данным элементом у больных ХГН (см. схему). При паренхиматозных повреждениях почек [3], в том числе и ХГН, может нарушиться переход 25(ОН)Д3 в 1,25(ОН)Д3, происходящий в проксимальных извитых канальцах с помощью фермента 1-альфа-гидроксилазы, активность которой, в свою очередь, контролируется паратормоном (ПТГ) [11]. 1,25(ОН)Д3 является основным регулятором всасывания кальция в кишечнике. При снижении продукции активного метаболита Д3 кишечная абсорбция кальция

Т а б л и ц а 3

Динамика показателей почечной экскреции кальция и фосфора у больных ХГН с НС со снижением СП до 0 - 0,5 г/сут к моменту повторного функционального обследования (n=13)

Параметры	Обследования		P
	Первое	Второе	
Uur, ммоль/л	229 ± 24	302 ± 25	<0,02
Uca, ммоль/л	1,16 ± 0,2	2,56 ± 0,5	<0,02
Uca24, ммоль/сут	1,72 ± 1,2	3,66 ± 0,8	<0,05
Uca/Pca	0,49 ± 0,14	1,05 ± 0,2	<0,02
Cca, мл/мин	0,45 ± 0,08	0,88 ± 0,2	<0,04
Cr, мл/мин	9,7 ± 0,8	12,0 ± 0,8	<0,04

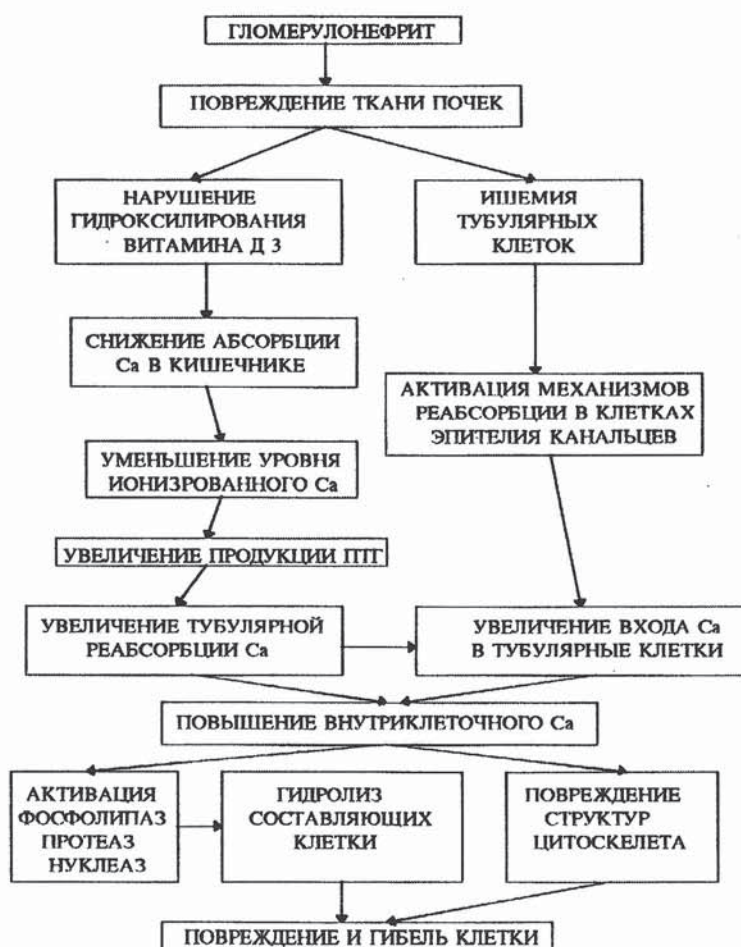


Схема. Возможные механизмы увеличения концентрации кальция в клетках почечных канальцев и его участия в прогрессировании ХГН.

падает. Уровень ионизированного кальция начинает уменьшаться, что стимулирует секрецию ПТГ. В этой связи существенно, что, по крайней мере, при ХГН с НС, действительно, зачастую выявляли ту или иную степень снижения ионизированного кальция в плазме крови, уменьшения уровня $1,25(\text{OH})\text{D}_3$, в том числе его физиологически значимых, несвязанных форм [6], всасывания кальция в кишечнике и нарастание концентрации (ПТГ) [7]. Последнее, с одной стороны, увеличивает гидроксилирование $25(\text{OH})\text{D}_3$, повышая концентрацию активной формы холекальцеферола, с другой - оказывает стимулирующее влияние на реабсорбцию кальция в почках, повышая его порог [12]. Такой механизм компенсации дефицита кальция в организме может срабатывать до тех пор, пока почки в ответ на стимуляцию ПТГ способны наращивать продукцию $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ и увеличивать реабсорбцию кальция. Тем не менее, эти процессы неизбежно должны

привести к тому, что у больных ХГН клетки соответствующего отдела нефрона, скорее всего соединительного канальца, ответственного за реабсорбцию кальция в почках [12], оказываются перегруженными транспортируемым катионом.

Любой из двух рассмотренных возможных путей увеличения входа кальция в тубулярные клетки у пациентов с ХГН, наряду с вероятностью уменьшения активности базолатеральных АТФ-азного насоса или Na / Ca обменника, удаляющих избыток этого катиона [16], может привести и к нарастанию концентрации свободного кальция в цитозоле. Последнее за счет активации фосфолипаз, протеаз, гидролаз и нарушений функций цитоскелета будет способствовать повреждению и даже гибели клеток [5, 16, 17], тем самым усиливая проявления тубуло-интерстициального компонента.

Результаты проведенного исследования могут свидетельствовать и о том, что изменения почеч-

ного транспорта кальция у доазотемичных пациентов с ХГН происходят в несколько стадий. На это может указывать инверсия направления связи между суточной экскрецией кальция и прогнозируемой длительностью последующего доазотемического периода в общей группе больных и пациентов, заведомо достигших ХПН в процессе наблюдения (см. табл. 1 и 2). Действительно, у больных ХГН, большинству из которых до появления азотемии было еще достаточно далеко, высокая суточная экскреция кальция является благоприятным прогностическим признаком (см. табл. 1). Напротив, на фоне нарастания повреждений почек, при приближении азотемии в ближайшем будущем начинает выявляться резкое уменьшение гидроксидирования 25(ОН)Д3 и неспособность канальцев увеличивать реабсорбцию кальция адекватно запросам организма. В развернутой стадии ХПН, оба эти фактора входят в группу причин, приводящих к резким нарушениям кальциевого гомеостаза, характерных для данного состояния.

Соображения, представленные выше, казалось бы, обосновывают целесообразность применения блокаторов кальциевых каналов для торможения прогрессирования почечной недостаточности у пациентов с ХГН и другими нефропатиями. Однако попытки изолированного использования данных препаратов с этой целью в целом не дали однозначно положительных результатов [15]. Причин таких относительных неудач может быть несколько: начало подобной терапии в слишком поздней стадии заболевания, излишне высокая селективность к отдельным каналам входа кальция конкретных фармакологических агентов, их сопутствующее воздействие на клубочковую гемодинамику, способное усилить проявления гломерулярной гиперперфузии/гиперфилтрации и тем самым нивелировать положительный эффект от уменьшения перегрузки тубулярных клеток кальцием. Тем не менее, результаты некоторых недавних наблюдений внушают осторожный оптимизм в отношении дальнейших поисков в этом направлении. В частности, было показано усиление положительного влияния подключения недигидропиридиновых кальциевых антагонистов (верапамил, дилтиазем) к ингибиторам

ангиотензин-I-превращающего фермента на течение диабетической нефропатии, патогенез которой тесно связан с нарушениями гомеостаза кальция в клетках почек [13].

В пользу значимости нарушений почечного транспорта кальция в прогрессировании ХГН косвенно может свидетельствовать и торможение темпов нарастания ХПН при заболеваниях почек на фоне малобелковой диеты. Последняя также способна уменьшать перегрузку ренальных клеток кальцием и фосфором за счет еще не вполне установленных механизмов [9].

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что параметры почечной экскреции кальция, наряду с некоторыми другими характеристиками функционального состояния почек, обладают весьма существенной значимостью для прогнозирования развития последующей азотемии у больных ХГН в доазотемическом периоде. Насколько нам известно, ранее показатели почечного транспорта кальция в качестве предикторов прогрессирования ХГН не рассматривались. Однако важнейшая роль данного катиона в обеспечении основных клеточных функций, большая вероятность увеличения его транспорта в тубулярных клетках у пациентов с ХГН и существенное значение нарастания интрацеллюлярной концентрации этого элемента в развитии клеточных повреждений позволяют предположить и определенное патогенетическое участие нарушений внутрипочечной кинетики кальция в прогрессировании хронического гломерулонефрита.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каюков И.Г., Дегтерева О.А. Методы диагностики функционального состояния почек (методические рекомендации)/Под ред. С.И. Рябова. - Л., 1988. - 48 с.
2. Каюков И.Г., Эмануэль В.Л., Старикова И.О. О патогенезе нарушений почечного транспорта кальция при гломерулонефрите//Урол. нефрол. - 1986.- N 1.- С. 25-28.
3. Левин Б.С., Кобурн Д.В. Физиология эндокринной системы витамина D и нарушение его метаболизма//Гормоны и почки/Ред. Б.М. Бреннер, Дж.Г. Стейн.- М., 1983.- С. 250-290.

4. Мельман Н.Я. Почечный механизм нарушений обмена кальция и магния у больных хроническим гломерулонефритом//Тер. арх. - 1970.- Вып.1.- С. 67-70.
5. Наточин Ю.В. Гомеостаз кальция и почки//Тер. арх.- 1987.- N 8. - С. 7-14.
6. Auwerx J., De Keyser L., Bouillon R. et al. Decreased free 1, 25- dehydroxycholecalciferol index in patients with the nephrotic syndrome//Nephron.- 1986.- Vol. 42, N 2.- P. 231-235.
7. Bernard D.B. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome// Kidney Int.- 1988.- Vol. 33, N 6.- P. 1184-1202.
8. Goldstein D.A., Oda J., Kurokawa K. et al. Blood levels of 25 - hydroxy vitamin D in nephrotic syndrome//Ann. Intern. Med.-1977.- Vol. 87, N 6.- P. 664-667.
9. Heidland A., Sebekova K., Lind H. Effect of low-protein diets on renal disease: are nonhaemodynamic factors involved?//Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10, N 9.- P. 1512-1514.
10. Jones J.H., Peters D.K., Morgan D.B. et al. Observation on calcium metabolism in the nephrotic syndrome//Quart. J. Med.-1967.- Vol. 36, N 143.- P. 301-320.
11. Kawashima H., Kurokawa K. Metabolism and sites of action of vitamin D in the kidney//Kidney Int.- 1986.- Vol. 29, N 1.- P. 98-107.
12. Kurokawa K. The kidney and calcium homeostasis// Kidney Int.-1994, Suppl. 44.- P. S97-S105.
13. Lash J.P., Barkis G.L. Effects of ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined on progression of diabetic nephropathy// Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10, Suppl. 9. - P. 56-62.
14. Pedersen E.B., Danielsen H., Sorensen S.S., Jespercen B. Renal water excretion before and after remission of nephrotic syndrome: relationship between free water clearance and kidney function, arginine vasopressin, angiotensin II and aldosterone in plasma before and after oral water loading//Clin. Sci.- 1986. - Vol. 71, N 1.- P. 97-104.
15. Rodicio J.L., Campo C., Ruilope L.M. Renal effects of calcium antagonists//Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.- Vol. 10, Suppl. 9.- P. 17-22.
16. Schrier R.W., Burke T.J. New aspects in pathogenesis of acute renal failure//Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Vol. 9, Suppl.4.- P. 9-14.
17. Vencatachalam M.A., Weinberg J.M. Mechanisms of cell injury in ATP depleted proximal tubules. Role of glycine, calcium and polyphosphoinositides//Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Vol. 9, Suppl.4. - P. 15-21.

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 615.27+615.38]:[616.127-005.4+616.61-008.64

Ф.А.Тугушева, А.И.Куликова, Р.Л.Коношкова, Т.С.Рябова, И.М.Зубина

О ВЛИЯНИИ ПРЕДУКТАЛА-20 НА ИШЕМИЮ МИОКАРДА И ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПОПЕРОКСИДАЦИИ В КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ РЕГУЛЯРНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

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

РЕФЕРАТ

Исследовано влияние препарата предуктала-20 (триметазидина) на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих регулярный гемодиализ. Исследование проводилось путем снятия серий ЭКГ в процессе Холтеровского мониторирования на аппарате "Кардиотехника-4000" до и спустя две недели после ежедневного приема предуктала-20 в дозе 60 мг/сут. Параллельно определяли ряд показателей системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" (ПОЛ - АОЗ) в эритроцитах и плазме крови с помощью общепринятых биохимических методик. В число исследуемых показателей входили диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид и Шиффовы основания в качестве продуктов ПОЛ, а также токоферол, общие и небелковые сульфгидрильные группы, каталазная и общая пероксидазная активность в качестве параметров АОЗ.

Установлен положительный эффект использования предуктала-20 для лечения ишемии миокарда у 8 из 9 пациентов. Он заключался как в сокращении количества приступов стенокардии, так и в уменьшении ЭКГ признаков ишемии миокарда (снижение, вплоть до исчезновения, депрессии сегмента ST, сокращение суточного времени ишемии миокарда, увеличение пороговой частоты сердечных сокращений). Выявлен параллелизм между клиническими признаками улучшения состояния миокарда у больных и нормализацией системы ПОЛ - АОЗ в эритроцитах, что проявлялось в увеличении количества небелковых сульфгидрильных групп, нарастании уровня общих липидов, активации каталазы и, в ряде случаев, в снижении уровня малонового диальдегида. В плазме крови существенных биохимических сдвигов в процессе лечения предукталом-20 не выявлено. Таким образом, нами установлен как выраженный цитопротекторный, так и клинический эффект триметазидина при лечении ишемии миокарда у больных, находящихся на гемодиализной терапии.

ABSTRACT

The influence of preductal-20 (trimetazidine) on myocardial ischemia in 9 patients with chronic renal insufficiency treated with the help of regular hemodialysis has been investigated. The series of electrocardiograms have been registered in the course of Holter monitoring on the "Kardiotekhnica-4000" system before the treatment with preductal -20 (60 mg per day) and after the two-week course of the medicine. The indices of the system "lipid peroxidation-antioxidant defence" (LP - AOD) in plasma and erythrocytes of the same patients were studied simultaneously, using standard biochemical methods. We have determined the content of diene conjugates, malone dialdehyde and Schiff bases (all of them being the products of LP). The levels of tocopherol, total and nonprotein sulfhydryl groups, catalase and total peroxidase activities served as parameters of AOD. The positive effect of the treatment with preductal-20 has been stated in 8 out of 9 patients with myocardial ischemia. In these cases we marked both the decrease of angina attacks and the reduction of electrocardiographic signs of myocardial ischemia (the less depression of ST segment; the decreasing of the time of myocardial ischemia; the increasing of the heart rate's threshold). The clinical signs of the myocard state improvement were accompanied by the normalization of the LP - AOD system in erythrocytes. It was affirmed by the increase of the quantity of nonprotein sulfhydryl groups, total lipids and of the catalase activity. We have also found the decrease of the erythrocyte malone dialdehyde in some cases. No essential biochemical alterations have been revealed during the treatment. So we have confirmed the considerable cytoprotective and clinical effects of trimetazidine in the treatment of the myocardial ischemia in patients on regular bicarbonate hemodialysis.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус крови, триметазидин.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, lipid peroxidation, antioxidant defence, trimetazidine.

Введение

В последнее время при лечении миокарда стал широко применяться новый препарат, обладающий мощным цитопротекторным действием - предуктал-20 (триметазидин). Многочисленные экспериментальные исследования показали, что его действие заключается в сохранении энергетического потенциала клетки, нормализации нарушений ионного транспорта, снижении ацидоза и защите от токсического действия свободных радикалов. Так, в частности, установлено, что триметазидин существенно снижает выработку продуктов перекисного окисления липидов в клеточных мембранах, препятствует дефициту внутриклеточного глутатиона, уменьшает лизис клеток, вызванный водородом оксидом и гидроксильными радикалами, т. е. обладает антиоксидантным эффектом. Вместе с тем, он не влияет на активность ферментов, ответственных за удаление из клетки свободных радикалов - каталазу и супероксиддисмутазу [3]. Следует отметить, что в связи с увеличением продолжительности жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), находящихся на лечении регулярным гемодиализом, основной причиной осложнений и смерти является не уремия как таковая, а сердечно-сосудистые поражения, связанные с нарушениями липидного метаболизма и ранним развитием атеросклероза [1]. В связи с этим представляется перспективным использование триметазида у больных с ишемией миокарда, находящихся на лечении программным гемодиализом. Препарат хорошо переносится больными, его можно совмещать с другими медикаментами, и, кроме того, он не влияет на уровень артериального давления (АД), что позволяет использовать его при гипотензии. Целью настоящего исследования явилось изучение влияния предуктала-20 на состояние миокарда у больных с ХПН, получающих регулярный гемодиализ, в сочетании с исследованием у них параметров системы "перекисное окисление липидов - антиоксидантная защита" (ПОЛ - АОЗ) в эритроцитах и плазме крови.

Пациенты и методы

В исследование включено 9 человек, получающих лечение с помощью регулярного бикарбонатного гемодиализа (6 мужчин и 3 женщины, средний возраст составил 57 ± 6 лет). Причиной ХПН у 8 обследованных больных был

хронический гломерулонефрит, у одной - амилоидоз почек. Длительность лечения с помощью гемодиализа на аппаратах "Braun" и "Frese-nius" составила в среднем 5,5 лет. Подбор больных проводили на основании как анамнеза (наличие синдрома стенокардии по жалобам больного), так и анализа серий ЭКГ. Диагноз ИБС был подтвержден наличием ишемических изменений во время суточного кардиомониторирования на аппарате "Кардиотехника-4000". За ишемические изменения принимались эпизоды элевации сегмента ST или депрессии (горизонтальной, косонисходящей) на 100 мВ и более, косо-восходящей - более чем на 150 мВ через 0,8 с от точки "джи". Также учитывали связь изменений с физической нагрузкой, жалобами больного и характерное для ишемии плавное нарастание (в течение десятков секунд) и исчезновение смещения сегмента ST. Нагрузочные пробы проводились во время суточного кардиомониторирования, так как проведение эргометрической пробы было затруднено в связи с наличием у больных суставного или мышечного синдромов. Положительным эффектом считалось уменьшение количества (не менее чем на 50%) или исчезновение эпизодов ишемического смещения сегмента ST, повышение толерантности к нагрузке, а также увеличение пороговой частоты сердечных сокращений (ЧСС), превышение которой приводило к появлению ишемии миокарда. Исходно Холтеровское кардиомониторирование проводилось после отмены антиангинальной терапии (бета-блокаторы, антагонисты кальция - за трое суток, нитраты - за сутки). Повторное мониторирование выполняли на фоне терапии предукталом-20 в течение 2 нед в дозе 60 мг/сут. Исследование показателей ПОЛ - АОЗ разделяли в эритроцитах и плазме крови также проводили до и после двухнедельного курса лечения предукталом-20. Кровь получали из артериовенозной фистулы при подключении больных к аппарату для проведения бикарбонатного гемодиализа. Активность ферментов (каталазы и пероксидазы) определяли в цельной крови. В качестве продуктов ПОЛ определяли уровни диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и Шиффовых оснований (ШО). В качестве антиоксидантов определяли содержание альфа-токоферола (ТФ), общих и небелковых сульфгидрильных групп (T-SH и NP-SH группы, соответственно). Уровни общих липидов (ОЛ), гемоглобина (Hb) и

антиоксидантные коэффициенты (АОК) [2] служили в качестве вспомогательных показателей. Все параметры рассчитывались в стандартных концентрационных единицах, причем величины липидрастворимых компонентов даны в пересчете на содержание ОЛ.

Результаты

В табл. 1 представлена общая характеристика обследованных пациентов. Из данных табл. 1 следует, что лечение предукталом-20 было назначено больным различного возраста, длительность нахождения на гемодиализе которых также резко различалась. За исключением больного Т., все пациенты страдали стенокардией II-III функционального класса от 3 до 16 лет. У 5 больных отмечена вторичная артериальная гипертензия, у 2 больных зарегистрированы нормальные цифры АД, и еще 2 больных страдали гипотонией. У 8 из 9 обследованных больных в результате двухнедельного курса предуктала-20 было отмечено улучшение как общего самочувствия, так и показателей, отражающих ишемическое поражение миокарда. Степень положительного эффекта была различной. У 2 больных - больного Б., 42 лет, и больного В., 64 лет, полностью прекратились стенокардические боли, значительно повысилась толерантность к физической нагрузке (от 200 - 300 м до 5 км), укоротилось время подъема по лестнице на один и тот же этаж (с 7-10 до 4-7 мин), а также увеличилось количество пройденных этажей на 1- 2 без признаков ишемии. Полностью исчезла депрессия сегмента ST (которая составляла до начала лечения 1,5 - 1,4 мм в течение 1-2 мин), что свидетельствует об исчезновении признаков ишемии миокарда. В итоге больные перестали нуждаться в дополнительной антиангинальной терапии. Больная З., 57 лет, до лечения отмечавшая очень частые приступы стенокардии, а также имевшая чрезвычайно низкую толерантность к физической нагрузке (ангинозные боли при ходьбе на 50 - 100 м на обычном режиме), после лечения испытывала только единичные приступы в течение суток, а толерантность повысилась до трех этажей лестницы. По результатам Холтеровского мониторирования до лечения у нее наблюдались эпизоды горизонтальной депрессии сегмента ST более 3 мм (343 мВ), а продолжительность ишемического

Т а б л и ц а 1

Общая характеристика обследованных пациентов

Больной, пол	Возраст, годы	Время нахождения на гемодиализе, годы	Стенокардия (класс, длительность)	Средние цифры АД, мм рт. ст.
Б., м	42	3	II функц. кл., 2 года	200/100
В., м	64	18	II-III функц. кл., 16 лет	200/100
З., ж	57	4	III функц. кл., 10 лет	90/60
К., ж	62	3	II функц. кл., 3 года	200/120
А., м	57	2	II функц. кл., 4 года	90/60
Г., ж	50	5	II-III функц. кл., 5 лет	190/100
Ш., м	66	10	II функц. кл., 5 лет	130/80
С., м	69	4	II функц. кл., 13 лет	150/70
Т., м	39	1,5	Стенокардии нет	200/120

времени достигала 99 мин в сутки. После лечения предукталом было отмечено снижение ишемического времени до 34 мин/сут и всего два коротких эпизода болевой ишемии с депрессией сегмента ST на 2 мм. Спустя месяц от начала терапии больная смогла продолжить трудовую деятельность. Как следует из данных, приведенных в табл. 2, эритроциты этих больных характеризовались высоким исходным уровнем Т-SH групп, а в процессе лечения предукталом-20 было отмечено повышение уровня ОЛ (на 29 - 44%), нарастание активности каталазы (на 17 - 90%), и в двух из трех случаев - увеличение АОК и уровня NP-SH групп, а также падение содержания МДА. Все эти сдвиги можно охарактеризовать как стимуляцию системы АОЗ в клетках. У 2 больных - А., 57 лет, и Г., 50 лет, исходно развернутых приступов стенокардии не было отмечено, хотя объективные результаты свидетельствовали о наличии безболевой ишемии. Она выражалась у больной Г. депрессией сегмента ST до 1 мм в течение 2 мин, а у больного А. - элевацией сегмента ST в течение 5 мин. Толерантность к физической нагрузке у этих больных была низкой вследствие выраженной одышки при ходьбе на 100 м. Терапия предукталом-20 привела к исчезновению признаков ишемии у этих двух больных, однако,

Т а б л и ц а 2

**Показатели системы ПОЛ - АОЗ эритроцитов и крови обследованных больных
(первая величина - исходное значение показателя, вторая - после лечения)**

Больной	Эритроциты				Кровь				
	МДА, нмоль/мг ОЛ	ТФ, мкмоль/мг ОЛ	Т-SH, мкмоль/мл	NP-SH, мкмоль/мл	ОЛ, г/л	АОК	Нб, г/л	Каталаза, кмоль/час л	ОПА, мкмоль/ мин·л Нб
Б.	28,0	1,06	2,85	0,133	0,603	2,14	106,7	1,04	2,94
	26,5	1,22	1,99	0,157	0,798	2,12	102,6	1,22	3,01
В.	26,2	1,39	3,05	0,122	0,497	2,44	58,9	0,64	4,12
	15,7	1,26	3,02	0,082	0,714	3,56	68,4	0,77	3,52
З.	21,0	1,33	3,51	0,093	0,649	2,26	46,6	0,44	5,93
	14,5	0,90	2,64	0,137	0,840	3,03	69,4	0,86	3,42
К.	23,2	1,22	1,14	0,111	0,781	1,89	47,8	1,13	4,47
	21,9	1,17	1,61	0,145	0,800	2,26	56,7	0,58	3,62
А.	25,6	1,15	3,10	0,123	0,790	2,41	70,6	0,76	3,56
	21,4	1,33	2,96	0,158	0,852	3,14	83,6	1,05	3,30
Г.	25,9	1,77	3,46	0,102	0,679	2,42	63,9	0,64	3,44
	24,1	1,12	2,80	0,161	0,723	2,67	61,8	0,92	3,97
Ш.	25,6	1,07	1,80	0,166	0,795	2,09	85,3	0,92	3,13
	27,1	1,20	2,51	0,132	0,677	2,14	92,7	0,97	3,25
С.	31,9	1,28	1,85	0,135	0,698	1,66	77,2	0,93	3,36
	29,4	1,41	2,23	0,143	0,693	2,52	92,2	0,81	2,42
Т.	23,8	1,07	2,04	0,200	0,871	2,59	100,0	0,92	2,40
	30,3	1,21	2,13	0,150	0,529	1,81	93,0	0,99	3,38

одышка сохранилась и толерантность к физической нагрузке оставалась низкой. Поэтому эффект от применения препарата был нами расценен как средний.

Как следует из данных табл. 2, биохимические сдвиги в системе ПОЛ - АОЗ эритроцитов у этих больных также характеризовались положительно. У них отмечен исходно высокий уровень Т-SH и NP-SH групп и активация каталазы (на 38 и 44% соответственно). Эффект терапии предукталом-20 у следующих трех больных можно расценить как слабо положительный. Так, у больной К., 62 лет, приступы стенокардии стали реже (1 - 2 раза в сутки вместо 7 до начала лечения), однако депрессия сегмента ST до 1,3 мм в течение двух минут сохранилась; осталась на том же уровне толерантность к физической нагрузке (три этажа за 5 мин), хотя увеличилась пороговая ЧСС с 87 до 124 ударов в минуту. Эта пациентка нуждалась в дополнительной терапии нитратами. У больного Ш., 66 лет, несколько возросла толерантность к физической нагрузке (с 1,5 этажа за 7 мин до 2

этажей за 4 мин), снизилось "ише-мическое время" с 97 мин до 15 мин в сутки, однако сохранились депрессия сегмента ST до 2 мм и частые желудочковые экстрасистолы. Этому больному также потребовалась дополнительная терапия. У третьего больного С., 69 лет, улучшилась только пороговая ЧСС, тогда как другие клинические и ЭКГ данные не претерпели существенных сдвигов. Показатели системы ПОЛ - АОЗ в эритроцитах этих больных существенно отличаются от предыдущих. Так, отмечен исходно низкий уровень Т-SH групп и отсутствие повышения NP-SH групп, величин АОК, уровня липидов и активации каталазы под влиянием предуктала-20. Наконец, у девятого больного - Т., 39 лет, как клинические, так и ЭКГ данные остались без изменений. Показатели системы ПОЛ-АОЗ у этого больного характеризуются исходно негативными данными без существенной динамики в ходе лечения. Все больные отмечали хорошую переносимость препарата.

В табл. 3 представлены результаты исследования показателей системы ПОЛ - АОЗ в плазме

Т а б л и ц а 3

Показатели системы ПОЛ-АОЗ плазмы крови обследованных больных
(первая величина - исходное значение показателя, вторая - после лечения)

Больной	ДК, Е/мг ОЛ	МДА, нмоль/ мг ОЛ	ШО, усл.ед./ мг ОЛ	ТФ, мкмоль/ мг ОЛ	Т-SH, мкмоль/мл	ОЛ, г/л	АОК
Б.	0,289	0,314	7,51	0,155	1,270	8,47	3,93
	0,350	0,500	6,02	0,055	0,470	7,72	1,05
В.	0,154	1,048	23,00	0,136	0,357	2,92	1,56
	0,302	0,660	20,10	0,142	0,291	4,31	1,74
З.	0,280	0,165	11,1	0,068	0,400	5,34	1,31
	0,310	0,821	7,0	0,095	0,420	6,42	2,47
К.	0,531	0,475	10,23	0,051	0,368	5,18	0,73
	0,207	0,498	11,01	0,084	0,422	6,75	1,72
А.	0,674	0,730	27,26	0,101	0,498	5,19	0,90
	0,391	0,648	34,86	0,193	0,429	5,12	2,15
Г.	0,288	0,336	6,61	0,058	0,328	6,94	1,26
	0,586	0,439	12,93	0,083	0,410	5,44	1,00
Ш.	0,122	0,727	16,15	0,089	0,444	4,90	1,65
	0,041	0,692	21,04	0,084	0,382	4,42	1,85
С.	0,309	0,821	18,36	0,152	0,273	3,24	1,06
	0,482	1,010	23,92	0,058	0,513	3,42	1,30
Т.	0,205	0,918	17,59	0,138	0,424	5,36	1,67
	0,219	0,571	20,23	0,111	0,480	5,24	1,95

крови обследованных больных. Эти данные характеризуются, во-первых, очень большими различиями исходных показателей до назначения триметазидина, и, во-вторых, отсутствием каких-либо закономерностей в сдвигах этих показателей в процессе лечения. Таким образом, в плазме крови, в отличие от эритроцитов, нами не обнаружено существенной динамики показателей ПОЛ и АОЗ в результате проведения терапии предукталом-20.

Обсуждение

Полученные результаты показали в основном наличие положительного эффекта предуктала-20 на течение ишемии миокарда у больных с ХПН, находящихся на лечении регулярным гемодиализом. Эффект заключался в урежении приступов стенокардии, снижении депрессии сегмента ST, увеличении пороговой ЧСС, что в ряде случаев позволило полностью отказаться от терапии нитратами. Вместе с тем препарат не оказывал существенного влияния на одышку и в ряде случаев на нарушения ритма. Позитивно также и то, что предуктал-20 не оказывает влияния на величины АД, что наиболее важно

для больных с гипотонией, которые плохо переносят терапию нитратами. Выявлены определенные закономерности в отношении цитопротекторного эффекта триметазидина: положительный клинический эффект сочетается с нормализацией показателей в системе ПОЛ-АОЗ эритроцитов крови. Наиболее характерными для прогнозирования позитивного эффекта предуктала-20 являются: исходно высокий уровень Т-SH групп и нарастание NP-SH групп (в эритроцитах они в основном представлены глутатионом), увеличение содержания липидов и величины АОК. В отличие от литературных данных [1], нами установлена значительная активация каталазы у больных с клиническим улучшением - фермента, нейтрализующего один из наиболее токсичных продуктов ПОЛ - водорода оксид. Все эти результаты свидетельствуют об усилении антиоксидантных свойств клеток. Менее информативными оказались такие тесты, как содержание МДА, ТФ и общая пероксидазная активность (ОПА). К положительным проявлениям действия предуктала-20 следует отнести и неожиданно установленный нами факт повышения уровня Hb

в крови некоторых больных, что естественным образом улучшает оксигенацию миокарда и является дополнительным фактором, обуславливающим антиишемический эффект триметазидина. Сравнение результатов обследованных больных, полученных на эритроцитах и плазме крови, однозначно свидетельствует о том, что действие препарата осуществляется исключительно на клеточном уровне. Но этот эффект, по всей вероятности, требует определенных энергозатрат организма.

Заключение

Первый опыт использования триметазидина для лечения больных с ИБС, находящихся на регулярном гемодиализе, в дозе 60 мг в сутки в течение двух недель продемонстрировал положительный эффект у большей части больных, выраженный в различной степени. Он состоял как в урежении приступов стенокардии, так и в уменьшении эпизодов и времени ишемии, регистрируемых методом Холтеровского мониторирования на аппарате "Кардиотехника-4000". У части больных препарат позволил полностью отказаться от нитратов, а у больных с гипотонией стал основным. Препарат хорошо переносится больными и практически не имеет побочных эффектов. Проведенное параллельно биохимическое исследование состояния ПОЛ и

АОЗ в крови больных подтвердило выраженный цитопротекторный эффект триметазидина, состоящий в улучшении ряда показателей этой системы: увеличение в эритроцитах содержания ОЛ и NP-SH групп (глутатиона), величины АОК и активности каталазы, а также уменьшение у ряда больных уровня МДА - конечного продукта ПОЛ. Выявлен определенный синергизм между улучшением клинического состояния больных и нормализацией биохимических показателей. Так, у больных со слабо выраженным клиническим улучшением биохимические тесты практически не улучшались.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А.В. Частота клинических проявлений атеросклероза у больных на гемодиализе// Нефрология: Сб. материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России 16 мая 1996г.- СПб, 1996.-С.45-47.
2. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов крови больных хроническим гломерулонефритом в стадии нарушения функции почек на фоне нефротического синдрома//Вопр. мед. химии.-1993.-N 3.-С. 18-21.
3. Cotroux P., Benckekroun N., Robert J., Cambar J. Influence of trimetazidine on deleterious effect of oxygen radical species in postischemic acute renal failure in the rat// Cardiovascular Drugs and Therapy.- 1990.-N 4, Suppl.4. -P. 816-817.

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 611.61:574.96

А.Г.Кучер, А.М.Есаян, Л.И.Шишкина, Ю.А.Никогосян, Ю.А.Ермаков, И.Г.Каюков

ВЛИЯНИЕ НАГРУЗОК РАСТИТЕЛЬНЫМ И ЖИВОТНЫМ БЕЛКОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

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

РЕФЕРАТ

Через 2 - 4 ч после нагрузки мясом или соевым концентратом из расчета 1 г белка на кг идеальной массы тела у здоровых лиц обнаружено сопоставимое увеличение величин скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Через 4 - 6 ч после мясной нагрузки СКФ продолжала возрастать, тогда как после соевой снижалась до исходных значений. Вариации СКФ в условиях белковых нагрузок были связаны с изменениями концентрационных индексов и концентраций в моче мочевины, хлора, неорганического фосфора, осмотически активных веществ. Выявлена также обратная корреляция СКФ с отношением: концентрация хлора в моче/осмоляльность мочи. Не исключено участие канальце-клубочкового механизма обратной связи в реакции СКФ на белковые нагрузки у здоровых людей.

ABSTRACT

Protein loads (1.0 g protein / kg ideal body mass) of both meat and soy bean concentrate increased glomerular filtration rate (GFR) in healthy persons in comparable extent in period of 2 to 4 h after ingestion. Further enhancement of GFR has been found on 4-6 h after meat load. At contrast, GFR has decreased during the same time period of soy bean load. In protein load conditions, GFR values variations were connected with changings of urinary concentrations of urea, inorganic phosphorus, chlorine and osmotically active substances and with concentration indexes of the same ingredients. There was inverse correlation between GFR and relation: urine chlorine concentration/urine osmolality. It's possible, that tubulo-glomerular feedback mechanism participates in reaction of GFR on protein load in normal human kidney.

Ключевые слова: белковые нагрузки, функция почек, скорость клубочковой фильтрации, здоровые лица.

Key words: protein load, kidney function, glomerular filtration rate, healthy persons.

Введение

Нагрузки белком оказывают существенное влияние на функцию почек как у здоровых лиц, так и у пациентов с нефропатиями. Последствия повышенного приема белка проявляются прежде всего в увеличении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2, 6, 9].

Практически важно, что содержание белка в диете заметно воздействует на состояние больных с заболеваниями почек и скорость прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). Показано, что ограничение потребления белка до 0,5 - 0,6 г на кг массы тела в сутки у пациентов с незначительной или умеренной азотемией может существенно затормозить темпы развития ХПН и отдалить начало терапии хроническим гемодиализом. Напротив, высокобелковые диеты могут ускорить прогрессирование ХПН [5, 8, 10].

В качестве одного из основных механизмов, определяющих позитивный эффект малобелковых рационов при заболеваниях почек, рассматривается ограничение гиперфильтрации в оставшихся нефронах, которая, согласно теории В.М. Brenner [4], является существенным функционально-гемодинамическим фактором прогрессирования нефропатий.

Имеются также сведения, что протеины растительного происхождения вызывают меньший подъем уровня клубочковой фильтрации по сравнению с животными [10].

Тем не менее, механизмы нарастания гломерулярной фильтрации при белковых нагрузках и причины меньшего увеличения СКФ на фоне потребления протеинов растительного происхождения по сравнению с животными остаются неясными. Ранее мы показали, что в развитии гиперфильтрации в оставшихся нефронах у пациентов с ХПН определенную роль может сыграть подавление так называемого механизма канальце-клубочковой обратной связи, вследствие изменения соотношений: концентрация хлора/концентрация мочевины или концентрация хлора/осмоляльность в тубулярной жидкости, притекающей к области плотного пятна [1]. Настоящая работа была проведена с целью про-

верки возможности вовлечения данного механизма в увеличении СКФ в почке здорового человека при нагрузках протеином.

Пациенты и методы

Исследование проведено у 7 практически здоровых добровольцев в возрасте от 20 до 44 лет (2 женщины и 5 мужчин). Каждому испытуемому с интервалом в 2 нед назначалась однократная пероральная нагрузка растительным протеином и "красным мясом" (говядина) из расчета 1 г белка на кг идеальной массы тела. Последняя вычислялась по индексу Брока как разность: рост (см) - 100.

В качестве растительного протеина использовался препарат SUPRO 760 ("Protein Technologies International", США). Он представляет собой высокоочищенный соевый концентрат, содержащий приблизительно 90% белка и практически весь набор незаменимых аминокислот.

Исследование начиналось утром натощак, после предварительной гидратации из расчета 0,6 - 0,8 мл жидкости на кг массы тела. После приема воды в течение 2 ч собиралась фоновая проба мочи и в середине этого периода забирался образец венозной крови (первый клиренсовый период). Далее испытуемый съедал в течение 15-20 мин предлагаемую нагрузку, и вновь собирались 2 порции мочи с интервалом в 2 ч каждая и забирались 2 пробы венозной крови (соответственно второй и третий клиренсовые периоды). В течение обоих этих периодов старались поддерживать достигнутый уровень гидратации с помощью дополнительного назначения жидкости в объеме, равном диурезу за предыдущий интервал.

В полученных образцах сыворотки крови (P) и мочи (U) определялись концентрации эндогенного креатинина (сг) - методом Поппера по реакции Яффе, мочевины (уг) - фотометрическим методом с диацетилмоноксидом и тио-семикарбазоном, калия и натрия (методом прямой потенциометрии с помощью ионоселективных электродов), общего кальция (комплексометрическим методом Моизуса и Зака с мурексидом в качестве индикатора), неорганического фосфора (методом Фиске и Субарроу с молибденовым и ванадиевокислым аммонием), хлора (титриметрическим методом с индикатором в виде четыреххлористого углерода) и осмоляльности (osm) - криоскопическим методом.

Вычислялись минутный диурез (V_s), приведенный к стандартной площади поверхности тела, и клиренс эндогенного креатинина, который расценивался как мера СКФ. Кроме того, рассчитывались отношения концентраций хлора и мочевины (U_{Cl}/U_{Ur}) в моче и хлора и осмоляльности мочи (U_{Cl}/U_{osm}), а также концентрационные индексы мочевины (U_{Ur}/P_{Ur}), калия (U_{K}/P_{K}), натрия (U_{Na}/P_{Na}), кальция (U_{Ca}/P_{Ca}), хлора (U_{Cl}/P_{Cl}), фосфора (U_{P}/P_{P}) и осмотически активных веществ (U_{osm}/P_{osm}).

Результаты исследований обрабатывались методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента для парных и непарных сравнений, непараметрического (Кендел) и канонического корреляционного анализом, а также дискриминантного анализа.

Результаты

Мясная нагрузка на 2 - 4 ч приводила к некоторому, хотя и статистически недостоверному ($P=0,06$), нарастанию клиренса креатинина (таблица). Рост клиренса креатинина при назначении мяса продолжался и на 4 - 6-й ч. Причем, в третьем периоде он становился достоверно выше, чем во внезагрузочном ($P=0,01$).

Реакция на нагрузку соевым концентратом (см. таблицу) была качественно иной. Через 2 - 4 ч после нее также отмечалось существенное и статистически значимое нарастание СКФ ($P=0,008$). Однако в третьем периоде клиренс креатинина снижался и уже не отличался от исходного ($P>0,1$).

Сравнение величин клиренса креатинина у испытуемых при разных видах нагрузок показало, что ни исходно, ни на втором этапе они достоверно не отличаются друг от друга. В то

Величины клиренса креатинина при различных видах белковой нагрузки

Вид нагрузки	Клиренс креатинина мл/мин ($\bar{X} \pm m$)		
	До нагрузки	2-4 ч после	4-6 ч после
Мясо	87,8 ± 7,82	108,5 ± 6,05	136,4 ± 14,18
Supro	82,4 ± 5,97	108,0 ± 5,41	95,7 ± 7,56
P	> 0,1	> 0,1	0,026

же время, в третьем периоде, через 4 - 6 ч после нагрузки, СКФ у получавших мясо была значительно и статистически высоко достоверно больше, чем у принимавших соевый белок (см. таблицу).

С помощью канонического корреляционного анализа было показано, что величина клиренса креатинина в объединенной выборке волонтеров (получавших и мясо, и соевый концентрат) решающим образом зависит от концентраций в моче мочевины, хлора, фосфора и осмотически активных веществ ($R= 0,529$; $P= 0,022$). Еще более тесная зависимость (рис. 1) наблюдалась между клиренсом креатинина и концентрационными индексами тех же ингредиентов ($R= 0,635$; $P= 0,0024$).

В той же объединенной выборке испытуемых с помощью непараметрического коэффициента корреляции Кендела была найдена достоверная

обратная зависимость (рис. 2) между клиренсом креатинина и отношением уровня концентрации хлора в моче к осмоляльности мочи ($\lambda = -0,208$; $P= 0,0475$).

Для выявления характеристик, связанных с большими величинами СКФ, при приеме животного белка по сравнению с растительным в третьем клиренсовом периоде был использован дискриминантный анализ. Оказалось, что в этом периоде испытуемые, получавшие мясо или SUPRO, с наибольшей степенью достоверности (критерий $\lambda= 0,045$; критерий $\chi^2= 17,02$; $P=0,017$) могут различаться по показателям функционального состояния почек согласно формуле:

$$D= -25,7 + 0,08 \cdot U_{ur} - 3,20 \cdot U_p + 3,13 \cdot U_p/P_p + 0,04 \cdot U_{osm} + + 288,8 \cdot U_{cl}/U_{osm} - 67,2 \cdot U_{cl}/P_{cl} - 2,97 \cdot V_s. \quad (1)$$

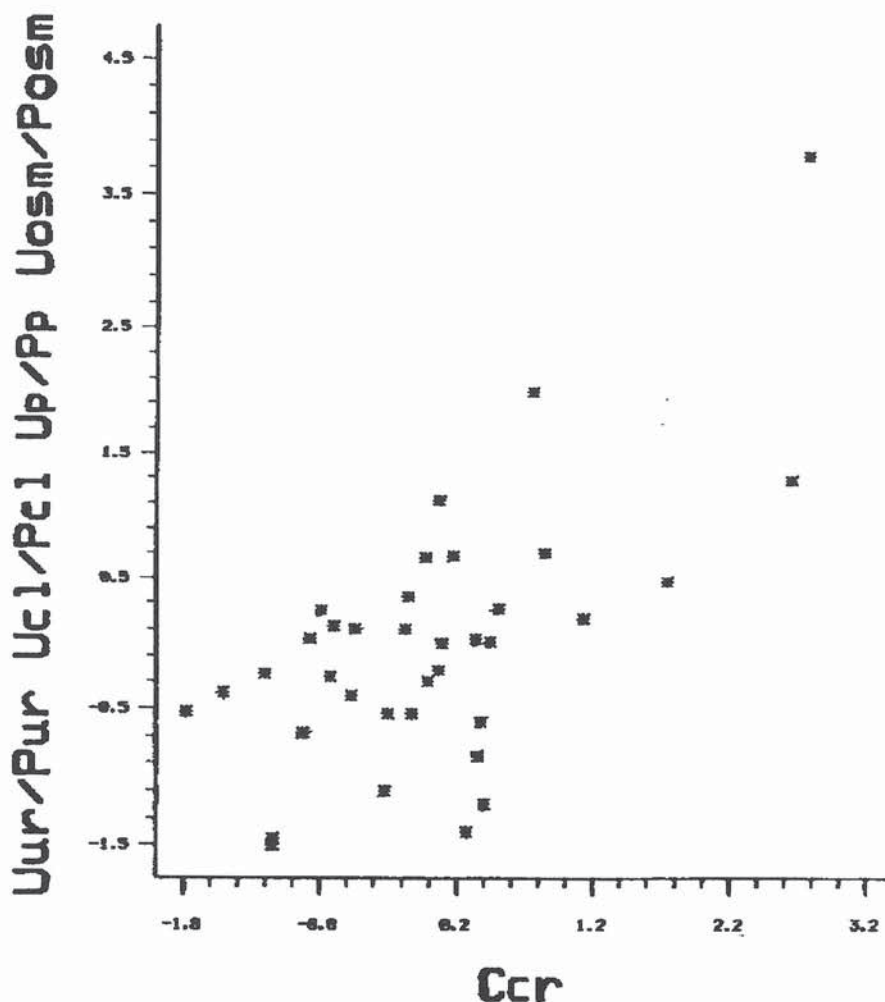


Рис. 1. Взаимоотношения между клиренсом креатинина и концентрационными индексами мочевины, хлора, неорганического фосфора и осмотически активных веществ у здоровых людей при нагрузке белком (результаты канонического корреляционного анализа).

Во втором клиренсовом периоде, когда значения клиренса креатинина у получавших растительный и животный протеин были практически одинаковыми, дискриминантная функция имела несколько другой вид:

$$D = 6,24 - 5,51 \cdot U_{Ca} - 0,90 \cdot U_p + 0,52 \cdot U_p/P_p - 0,75 \cdot U_{Na} + 109,4 \cdot U_{Na}/P_{Na}. (2)$$

$$(\lambda = 0,130; \chi^2 = 15,29; P = 0,009).$$

Обсуждение

Таким образом, результаты проведенной работы свидетельствуют о том, что и мясные, и соевые нагрузки у здоровых лиц вызывают отчетливое увеличение СКФ. Однако прием SUPRO сопровождается менее длительной гиперфилтацией, в результате снижения СКФ

в третьем периоде, после сравнимого нарастания при обоих видах нагрузки - во втором. Такие особенности действия соевого концентрата могут обуславливать определенные перспективы его использования в нефрологической практике для формирования диет для пациентов с ХПН. В этой связи может оказаться полезным и гиполипопротеидемическое действие соевых изолятов [3], поскольку развитие нарушений липопротеидного обмена участвует в прогрессировании ХПН наряду с гиперфилтацией [7]. Наконец, немаловажно, что SUPRO обладает неплохими вкусовыми качествами, легко дозируется и подвергается кулинарной обработке.

О механизмах увеличения СКФ в ответ на белковую нагрузку известно немного. Предполагается, что они в какой-то мере связаны с нарастанием секреции глюкагона и последующей

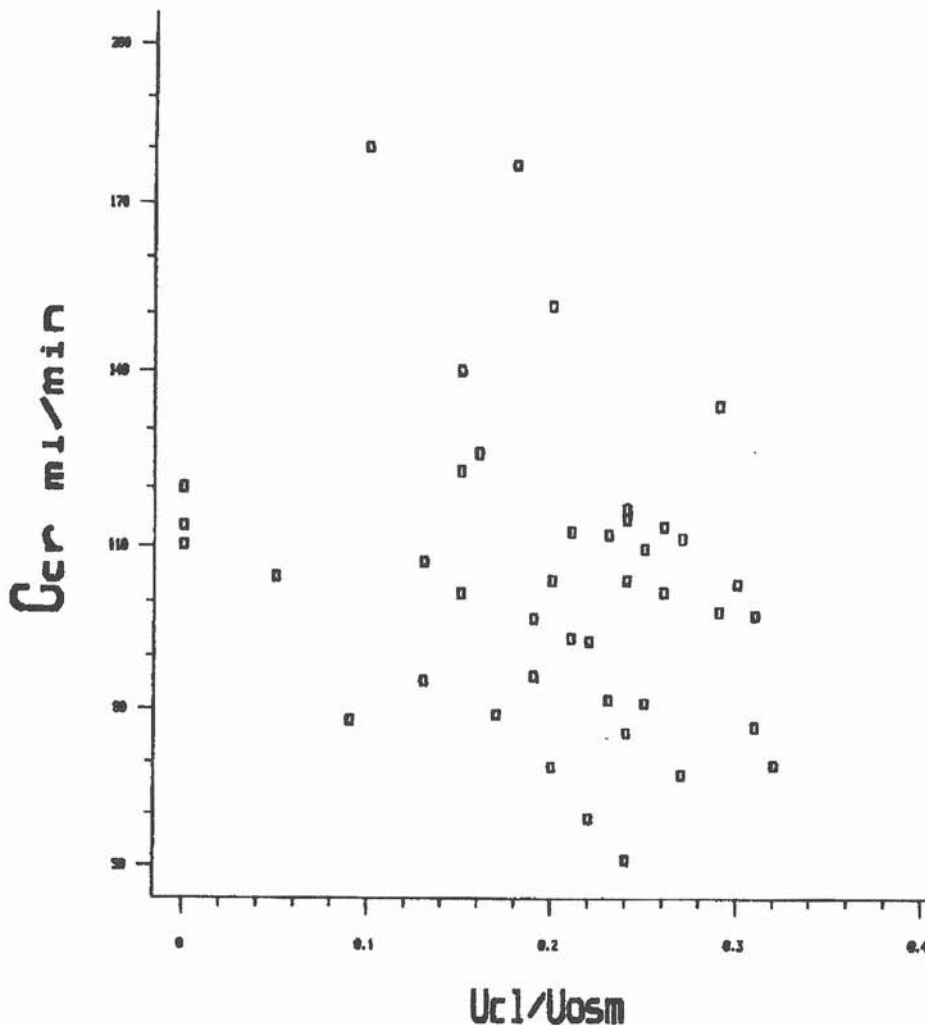


Рис. 2. Взаимоотношения между клиренсом креатинина и отношением концентрация хлора в моче/осмоляльность мочи у здоровых людей при нагрузке белком (коэффициент непараметрической корреляции Кендела).

дилатацией афферентной артериолы на фоне приема высоких доз протеина [9]. С другой стороны, нами было высказано мнение, что у больных ХПН важную роль в развитии гиперфильтрации в резидуальных нефронах может иметь вовлечение механизма канальце-клубочковой обратной связи. При этом предполагалось, что уменьшение концентрации хлора по отношению к концентрации мочевины или осмоляльности тубулярной жидкости, притекающей к области плотного пятна, может приводить к нарастанию СКФ [1].

Наличие отчетливой зависимости (по итогам канонического корреляционного анализа) величин клиренса креатинина от мочевых концентраций или концентрационных индексов мочевины, хлора, фосфора и осмотически активных веществ, а также обратной корреляции между U_{Cl}/U_{osm} и СКФ могут рассматриваться как косвенное подтверждение приложимости высказанной гипотезы к объяснению механизмов развития гиперфильтрации у здоровых людей при белковых нагрузках. Хотя, несомненно, что полной аналогии между составом тубулярной жидкости, поступающей к началу дистального извитого канальца, и окончательной мочи не существует.

Отдельным вопросом являются причины снижения СКФ в третьем клиренсовом периоде при приеме соевого концентрата и продолжающееся ее увеличение при мясной нагрузке. Некоторую информацию можно получить из сравнения дискриминантных функций (1) и (2). В обе формулы в качестве значимых компонентов вошли мочевые концентрации и концентрационные индексы неорганического фосфора. В остальном вид полученных уравнений был принципиально различен. Во втором клиренсовом периоде, когда величины клиренса креатинина в обеих группах были практически одинаковы, волонтеры, получавшие мясо, отличались от принимавших соевый концентрат, наряду с показателями почечной экскреции фосфора, по концентрационным индексам или концентрациям в моче кальция и натрия. Последние характеристики, как показывают результаты канонического и непараметрического корреляционных анализов, мало связаны с уровнем СКФ. Напротив, в третьем периоде, при достоверно больших значениях клиренса креатинина при назначении мяса, в числе значимых составляющих дискриминантной функции оказались,

наряду с диурезом и фосфором, концентрации или концентрационные индексы мочевины, хлора и осмотически активных веществ, а также U_{Cl}/U_{osm} . По результатам предыдущих методов статистической обработки именно четыре последних характеристики функционального состояния почек наиболее надежно взаимосвязаны с вариациями величин СКФ на фоне белковых нагрузок. Таким образом, можно предположить, что отличия в реакции СКФ на разные типы белковой нагрузки (растительные или животные протеины) зависят от особенностей соотношений в моче и, возможно, тубулярной жидкости, концентраций мочевины, осмотически активных веществ и хлора. Все это наводит на мысль о различном участии механизма канальце-клубочковой обратной связи в регуляции СКФ в почке здоровых людей в зависимости от нагрузки растительным или животным белком. Степень вовлечения данного механизма в изменения почечной гемодинамики на фоне нагрузок протеинами разного вида может быть связана с особенностями их кинетики в организме (различиями в скорости всасывания в кишечнике и катаболизма).

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что нагрузка как животным (мясо) так и растительным белком (соевый концентрат) вызывает у здоровых лиц отчетливое увеличение СКФ. Тем не менее, повышенное потребление соевого концентрата приводит к менее длительной гиперфильтрации в результате уменьшения СКФ до исходного уровня через 4 - 6 ч после нагрузки. Меньшая продолжительность гиперфильтрации на фоне приема соевых концентратов определяет перспективность испытания возможности их использования в нефрологической клинике с целью разработки диет для пациентов с ранними и умеренными стадиями ХПН. Увеличение уровня СКФ у здоровых людей в ответ на нагрузку белком тесно связано с изменениями содержания в моче (и, возможно, в тубулярной жидкости) мочевины, осмотически активных веществ и хлора. Не исключено участие механизма канальце-клубочковой обратной связи в повышении СКФ у здоровых лиц в ответ на белковую нагрузку. Однако степень его вовлечения в реакцию почечной гемодинамики может различаться при повышенном потреблении растительных или животных протеинов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Есаян А.М., Каюков И.Г. Роль нарушений канальцевого транспорта воды и осмотически активных веществ в прогрессировании хронической почечной недостаточности//Тер. арх.- 1993.- N 6.- С. 36-40.
2. Рогов В.А., Кутырина И.М., Тареева И.Е. и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме//Тер. арх.- 1990.- N 6. - С.55-58.
3. Шарманов Т., Кадырова Р.Х., Салханов Б.А. Применение белкового изолята сои в диетотерапии больных алиментарным ожирением//Вопр. питания.- 1990.- N 2.- С.27-29.
4. Brenner В.М. Nephron adaptation to renal injury or ablation //Amer. J. Physiol.- 1985.- Vol.3, N 2.- P. F324- F327.
5. Combe С., Deforges- Lasseur С., Caix J. et al. Compliance and effect of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure/ /Nephrol. Dial. Transplant.- 1993.- Vol.8, N 5.- P. 412-418.
6. De Santo N.G., Anastasio P., Cirillo M. et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the haemodynamic response to a meat meal// Nephrol. Dial. Transplant. -1995. Vol.10., N 9.- P.1629-1636.
7. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease// N. Engl. J. Med.- 1988.- Vol.318, N 25.- P.1657-1666.
8. Mashio G. Low- protein diet and progression of renal disease: an endless story//Nephrol. Dial. Transplant.- 1995.-Vol.10, N 10.- P.1797-1800.
9. Mizuri S., Hayashi I., Ozawa T. et al. Effects of an oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients//Nephron.- 1988.- Vol.48, N 2.-P.101-106.
10. Rambašek M., Zeier M., Ritz E. Diätetik und Ernährungsrichtlinien bei Nierenkrankheiten//Z. Arz. Fortbil. 1993.- 87eg, N 4.- S.315-322.

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 616.61-008.64-036.12-08-058

А.Б.Кабаков, Н.Н.Петрова, И.А.Яковенко

РЕАБИЛИТАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ АКТИВНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

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

РЕФЕРАТ

С использованием методики SF-36 в динамике изучено качество жизни и определены факторы, влияющие на его уровень, при активных методах лечения больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Установлено, что адекватный гемодиализ (ГД) обеспечивает показатели реабилитации больных, сравнимые с таковыми при трансплантации почки. Больные не различаются по уровню социального функционирования и общей оценке здоровья. Снижение качества жизни при активных методах лечения происходит, преимущественно, за счет соматического состояния.

ABSTRACT

The dynamics of quality of life and factors of importance for its level were investigated in the sample of endstage renal patients, undergoing the active methods of treatment. The data were obtained from SF-36 and compared with clinical data. It was shown, that the quality of life when treated with hemodialysis and after kidney transplantation does not differ. No differences were found in general health and social functioning. Diminished quality of life is connected with somatic state.

Ключевые слова: качество жизни, трансплантация, гемодиализ.

Key words: quality of life, transplantation, hemodialysis.

Введение

Увеличение продолжительности жизни больных с ХПН в связи с успехами современной нефрологии, техническим совершенствованием гемодиализа (ГД) придает особую актуальность психосоциальной и трудовой реабилитации больных, получающих этот вид лечения, проблеме качества их жизни [5, 6, 12, 14].

Ситуация ГД представляет собой уникальную модель для исследования влияния на реабилитацию и качество жизни больных сочетанной, психической и соматической, патологии, специфических условий жизни, создающихся в результате лечения.

В настоящее время отсутствует точное определение понятия "качества жизни". Оценка

приводимых в литературе результатов исследований затруднена из-за отсутствия единообразия как в определении этой категории, так и в параметрах измерения качества жизни [9]. Большинство авторов выделяют субъективные и объективные критерии качества жизни. К объективным критериям принято относить физическую активность, трудовую занятость, доход, количество утраченных увлечений и способов проведения досуга, выраженность боли. Субъективные показатели качества жизни отражают эмоциональный статус, удовлетворенность жизнью и самочувствие больных [10, 13]. Имеются указания на возможность расхождения субъективных и объективных критериев качества жизни [2, 4]. S.Groll et al. [8] указывают на необходимость адекватной интерпретации результатов исследования качества жизни в сравнении с клиническими данными. Так, например, их исследование качества жизни выявило более высокую самооценку своего состояния у онкологических больных по сравнению со здоровыми. Нередко исследователи отождествляют качество жизни с понятием адаптации к болезни и/или лечению.

В настоящее время, наряду с ГД, широкое применение как один из основных методов лечения терминальной стадии ХПН нашла аллотрансплантация почки. Ежегодно в России выполняется 500 - 600 операций по пересадке почки. В США производится более 9,5 тыс таких операций [2]. Потребность в трансплантации остается высокой. Это связано с тем, что число больных с ХПН в терминальной стадии ежегодно увеличивается на 60 - 120 человек на 1 млн. населения [1].

Предпринимались попытки сравнительного анализа качества жизни больных с ХПН при лечении методом ГД и трансплантацией почки [11, 17].

R.Gokal [7] высказал мнение, что успешная трансплантация почки ведет к достижению реабилитации диализных больных как по субъективным, так и по объективным критериям. В то же время, неудачная трансплантация сопряжена с низким качеством жизни больных. Имеются указания, что реципиенты почечных трансплантатов обладали более высокой толерантностью к физической нагрузке, больше больных вернулись к труду (66,6 - 73% по сравнению с 42 - 55% диализных больных).

В задачи настоящего исследования входило сравнение качества реабилитации больных, получающих лечение ГД и перенесших трансплантацию почки, по показателю субъективной удовлетворенности жизнью.

Пациенты и методы

В исследовании была использована экспериментально-психологическая методика для оценки субъективной удовлетворенности качества жизни SF-36 Health Status Survey [15].

Данная методика позволяет оценить удовлетворенность больных своим физическим, психическим состоянием, социальным функционированием, а также отражает субъективную характеристику степени выраженности болевого синдрома.

Методика содержит ряд шкал, составленных таким образом, что более высокая оценка (в баллах) указывает на лучшее состояние здоровья. Например, высокий балл по шкале боли свидетельствует об отсутствии болевого синдрома; чем выше оценка по этой шкале, тем меньше выраженность боли.

В методике представлены следующие шкалы:

1. Физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует физические нагрузки, такие как самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей, наклоны, а также значительные физические нагрузки.

2. Влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

3. Интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. Общее состояние здоровья - оценка пациентом своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; сопротивляемость болезни.

5. Жизнеспособность (прилив жизненных сил) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6. Социальное функционирование включает в себя степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества.

8. Оценка психического здоровья характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

В ходе сравнительного анализа изучено качество жизни на примере 29 реципиентов (60% мужчин), прошедших трансплантацию почки в период с 1974 по 1993 г. Операции выполнялись на базе клиники общей хирургии 1 ЛМИ имени акад. И.П.Павлова (до 1990 г.) и Центра передовых медицинских технологий. Все трансплантаты были трупными от доноров, погибших в возрасте от 18 до 52 лет в результате черепно-мозговой травмы. Все больные относились к трудоспособному возрасту, 80% - к возрастной группе 30 - 40 лет. Возраст пациентов колебался от 21 до 56 лет и составил в среднем $39,1 \pm 1,9$ года. Причиной ХПН в 78,1% случаев явился гломерулонефрит, в 8,6% случаев - пиелонефрит, в 3,8% случаев - поликистоз почек и в 9,5% случаев - другие заболевания почек. Длительность заболевания равнялась $14,8 \pm 1,8$ года. Длительность артериальной гипертензии $-6,5 \pm 1,3$ года. Давность ХПН на момент проведения операции - $3,4 \pm 0,7$ года. Все больные до аллотрансплантации находились на лечении ГД от 1 до 36 мес. Длительность лечения ГД до пересадки почки составила $14,9 \pm 2,5$ мес. Период после операции трансплантации варьировал от 1 мес до 13 лет, в среднем $5,3 \pm 1,0$ года. Уровень креатинина составил $0,14 \pm 0,01$ ммоль/л, показатель систолического артериального давления - $136,8 \pm 5,3$; диастолического - $88,9 \pm 3,3$ мм рт.ст. После операции пересадки почки все больные получали иммуносупрессивную терапию сандиммуном в сочетании с метипредом и азатиоприном. При проведении исследования учитывалось наличие осложнений в виде

хронического отторжения трансплантата, подтвержденного биопсией (5 больных). Это сопровождалось повышением креатинина крови, анемией, ухудшением самочувствия больных. Случаев острого отторжения трансплантата в момент исследования не встретилось. За время наблюдения 1 больной вернулся к лечению ГД в связи с хроническим отторжением почки.

Проводился анализ социальных характеристик реципиентов почечного аллотрансплантата. 52,6% больных имели среднее, 26,3% - среднее специальное и 21,1% - высшее образование. Большая часть (63,1%) пациентов до начала лечения ХПН были заняты в сфере интеллектуального труда. Из них в 15,8% случаев деятельность была сопряжена с незначительным, в 36,7% случаев - с умеренным и в 5,3% случаев - со значительным психическим напряжением. 36,9% больных занимались физическим трудом средней тяжести и 15,3% - тяжелым физическим трудом. Только 1 пациент до начала ХПН работал в неблагоприятных условиях. Стаж работавших больных колебался в пределах от 2 до 30 лет, в среднем $14,1 \pm 1,6$ года. Один человек обучался в среднеспециальном учебном заведении. Через 12 мес после аллотрансплантации 10% больных вернулись к привычному труду. Реципиенты аллотрансплантата занимались интеллектуальным трудом с умеренным психическим напряжением неполную рабочую неделю или неполный рабочий день. Всем обследованным больным была установлена группа инвалидности, причем до начала лечения ХПН 57,9% больным была назначена II группа, а 42,1% - I группа инвалидности. Срок пребывания на инвалидности у реципиентов почечного аллотрансплантата составил $6,2 \pm 0,9$ года.

Группой сравнения послужили 175 больных, находившихся в различные сроки на лечении ГД в диализном центре НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета. Возраст - $36,3 \pm 1,2$ года. Основным заболеванием, приводившим к ХПН, являлся гломерулонефрит (76,4% больных). Более 55% составляли больные с длительностью заболевания от 6 до 15 лет (в среднем $14,9 \pm 8,0$ года). Давность ХПН составила $4,3 \pm 0,4$ года. Возраст начала болезни $24,7 \pm 1,3$ года, промежуток времени от начала заболевания до лечения ГД равнялся в среднем $9,9 \pm 0,8$ года. Длительность лечения ГД - $45,2 \pm 17,6$ мес. Больные получали низкоточный

диализ (с кровотоком примерно 300 мл/мин), с продолжительностью сеанса 5-6 ч и частотой сеансов 3 раза в неделю. Лечение проводилось на аппаратах "искусственная почка" фирмы "Althin" с применением бикарбонатного диализующего раствора и системы очистки воды. Очищение по показателям мочевины и креатинина превышало 50%, диализный индекс составил 1,2 балла.

На основании показателей клинического обследования у 67% больных была установлена вторичная гипертензия, у 81% выявлена сердечно-сосудистая патология, в том числе у 24% - нарушения ритма сердца. Примерно в 80% случаев имелся гиперпаратиреоз, в 48% случаев - хронический болевой синдром. Отмечена тенденция к анемии и полинейропатии. В целом, соматическое состояние больных было удовлетворительным: соматический индекс - $135,1 \pm 5,2$ балла.

Результаты

В табл. 1 приведены результаты оценки качества жизни больными при лечении ГД и с функционирующим трансплантатом в сравнении со здоровыми лицами.

Представленные в таблице данные указывают на существенное снижение по сравнению со здоровыми качества жизни больных с ХПН при обоих методах лечения по показателям влияния физического состояния на ролевое функционирование, выраженности болевого синдрома и социального функционирования. В несколько меньшей степени снижена по сравнению с нормой общая оценка здоровья. Интересно, что больные обеих групп очень высоко оценивают свою жизненную активность, а у трансплантированных больных этот показатель даже превысил таковой в общей популяции. Обследованные больные практически не отличаются от здоровой популяции по самооценке психического состояния.

Как видно из табл. 1, PF-толерантность к физическим нагрузкам, физическое функционирование, т. е. способность к выполнению будничной работы, а также жизненная активность, энергичность (VT) достоверно выше у больных, перенесших трансплантацию почек, по сравнению с больными, получающими лечение ГД. Реципиенты после успешной трансплантации приближаются по уровню физического функци-

Т а б л и ц а 1

Сравнительный анализ качества жизни больных при активных методах лечения ХПН

Показатель качества жизни	Группы больных			
	Гемодиализ, $\bar{X} \pm m$	Достоверность различий	Трансплантация, $\bar{X} \pm m$	Здоровые, \bar{X}
PF	65,6 ± 21,3	< 0,01	80,8 ± 10,8	96,0
RP	29,8 ± 37,4	-	48,7 ± 40,4	90,0
BP	36,9 ± 22,2	< 0,001	13,7 ± 17,4	89,7
GH	64,6 ± 10,5	-	60,8 ± 5,6	73,2
VT	64,0 ± 7,9	< 0,001	75,3 ± 6,3	62,2
SF	45,2 ± 10,0	-	42,8 ± 12,0	85,0
RE	67,9 ± 40,5	-	66,7 ± 38,5	65,0
MH	66,9 ± 9,5	< 0,02	73,5 ± 6,7	63,3

Примечание. Достоверность различий указана для больных на ГД и с аллотрансплантатом. PF - способность к физическим нагрузкам, RP - влияние физического состояния на ролевое функционирование, BP - болевой синдром, GH - общее состояние здоровья, VT - физическая активность, энергичность, SF - социальное функционирование, RE - влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование, MH - психическое здоровье.

онирования к здоровым лицам, а по самооценке жизненной активности даже превосходят их. В то же время больные на ГД и после трансплантации достоверно не различаются по степени, в которой физическое состояние препятствует выполнению повседневной деятельности (RP). Кроме того, гемодиализные больные отмечают большую свободу от болевого синдрома (BP). В исследованных группах больных не обнаружено статистически достоверных различий в общей оценке состояния здоровья (GH), в том числе в плане оценки перспектив лечения. Отсутствуют различия в уровне социального функционирования больных (SF). У больных после аллотрансплантации наблюдается несколько более высокая оценка своего психического здоровья (MH), но при этом не выявлено достоверных различий по степени, в которой эмоциональное состояние ограничивает ролевое функционирование при лечении ГД и трансплантацией (RE).

Полученные различия в показателях качества жизни у больных, находящихся на лечении активными методами, подтверждены с помощью критерия Mann - Whitney: PF-U=139,5; P<0,01; BP-U=103,5; P<0,001; VT-U=69,5; P<0,001; MH-U=147,5; P<0,02.

Обсуждение

В ходе исследования были выявлены факторы, влияющие на субъективную удовлетворенность жизнью больных при аллотрансплантации.

Степень, в которой физическое состояние ограничивает физическую активность больных (самообслуживание, подъем тяжестей, ходьба по лестнице), зависит от их возраста и срока функционирования трансплантата (соответственно $t=2,13$; $P<0,1$ и $t = - 2,37$; $P<0,05$). По мере увеличения срока функционирования аллотрансплантата физическое здоровье все в большей степени лимитирует физические возможности больных. В то же время, чем старше больной, тем больше выражена его субъективная удовлетворенность своими физическими возможностями, вероятно, в связи с меньшими ожиданиями больных старшего возраста в этой области, и ограничение физической активности не является значимым.

Показано, что на первом году после трансплантации этот показатель в значительной степени определяет характер трудовой деятельности больных, обуславливая долю физической нагрузки в труде ($t = - 1,82$; $P<0,1$).

Ограничение повседневной деятельности, работы связано с уровнем диастолического артериального давления и суточной протеинурией как показателями наличия осложнений ($t=2,17$; $P<0,05$ и $t=3,64$; $P<0,005$). Наряду с наличием осложнения трансплантации имеет значение его длительность, причем это распространяется как на перенесенное в прошлом острое ($t=4,56$; $P<0,001$), так и на хроническое отторжение трансплантата ($t=3,42$; $P<0,005$). Таким образом, чем быстрее стабилизируется функция аллотрансплантата после

развития отторжения, тем в меньшей степени оно ограничивает деятельность больных, особенно на первом году после трансплантации. Ограничения деятельности в связи с физическим состоянием на первом году после пересадки почки в большей степени выражены у лиц старшего возраста ($t = - 3,62$; $P < 0,005$).

Прогноз реабилитации по этому параметру хуже в тех случаях, когда причиной ХПН явился гломерулонефрит. По нашим данным, физическая реабилитация в плане повседневной деятельности лучше у больных с пиелонефритом и поликистозом почек ($t = 3,50$; $P < 0,005$).

Интересно, что жизненная активность, витальность также коррелирует с уровнем гипертензии (диастолического артериального давления) ($t = 3,76$; $P < 0,002$). Можно предположить, что более активная жизненная позиция, стремление к социальному достижению сопряжены с тенденцией к подъему артериального давления у ряда больных с ХПН в силу их личностных особенностей. Выраженное негативное влияние на показатель качества жизни больных оказывает степень анемии ($t = - 8,99$; $P < 0,0001$), сроки возникновения асептического некроза головок бедренных костей ($t = - 5,19$; $P < 0,001$).

Показано, что по мере увеличения продолжительности периода функционирования трансплантата уменьшается выраженность болевого синдрома, возрастает показатель свободы от боли ($r = 0,6$; $p < 0,01$). Болевой синдром выражен в меньшей степени у больных с низкими цифрами диастолического артериального давления ($t = - 3,03$; $P < 0,01$), что, возможно, свидетельствует о более благоприятном течении гипертензии в этих случаях.

Обнаружена обратная зависимость между выраженностью болевого синдрома и желанием работать ($t = - 2,26$; $P < 0,05$). По-видимому, это свидетельствует о том, что боль в значительной степени ограничивает ролевое функционирование и актуализирует нереализованное вследствие этого стремление к деятельности.

Установлено, что на субъективную выраженность болевого синдрома также влияет возраст больных ($t = - 2,3$; $P < 0,05$). По-видимому, речь должна идти о сочетанном влиянии таких признаков, как возраст и длительность функционирования пересаженной почки: чем моложе больной, тем меньше выраженность болевого синдрома.

Общая оценка физического здоровья определяется, главным образом, сроком возникновения

острого отторжения трансплантата в отдаленном периоде после пересадки почки ($t = 4,62$; $P < 0,001$), т. е., чем позже и медленнее развивается это осложнение, тем выше этот показатель. Наличие гепатита также существенно снижает общую оценку здоровья больными ($t = - 3,40$; $P < 0,05$).

Обращает на себя внимание факт, что, чем дольше больной находился на лечении ГД до пересадки почки, тем выше уровень его социального функционирования после трансплантации ($r = 0,5$; $p < 0,05$). Таким образом, достижение достаточно высокого уровня психосоциальной адаптации в процессе ГД положительно сказывается и в значительной степени определяет социальное функционирование больных при переходе к другому методу лечения ХПН. Помимо этого, уровень социального функционирования ограничивается наличием осложнений (суточная протеинурия) ($t = - 4,15$; $P < 0,002$), а также заметно выше при сохранении работы по основной профессии ($t = 5,48$; $P < 0,001$). С другой стороны, выявленная зависимость субъективной оценки больными своего социального функционирования ($t = 5,48$; $P < 0,0005$) свидетельствует о том, что переход к активным методам лечения ХПН, в частности, к трансплантации почки, связан с положительной динамикой качества жизни больных по сравнению с консервативным этапом лечения.

Согласно субъективной оценке, степень, в которой эмоциональное состояние ограничивает ролевое функционирование, возрастает по мере повышения уровня креатинина крови, который отражает успешность функционирования трансплантата ($t = - 3,16$; $P < 0,01$), и длительности артериальной гипертензии ($t = - 1,96$; $P < 0,1$).

Общая оценка психического здоровья также в заметной степени определяется эффективностью трансплантации: отсутствием острого отторжения в раннем периоде ($t = - 3,56$; $P < 0,01$) и уровнем суточной протеинурии при различных сроках функционирования трансплантата, особенно на отдаленном этапе (3-й год жизни с трансплантатом) ($t = 5,17$; $P < 0,001$).

Хроническое отторжение трансплантата, несмотря на связанное с ним ухудшение самочувствия, отражается, прежде всего, на психическом состоянии больных за счет возрастания ограничения, которое эмоциональное состояние налагает на ролевое функционирование ($r = - 0,5$; $P < 0,02$). При этом общая оценка психического здоровья не снижается.

Таким образом, можно констатировать, что из соматических факторов преимущественное значение для качества жизни имеют осложнения трансплантации и срок функционирования трансплантата, а также степень выраженности артериальной гипертензии.

Изучение качества жизни больных с ХПН на фоне лечения методом аллотрансплантации почки осуществлялось в динамике. Полученные данные приведены в табл. 2.

Как видно из приведенных данных, по мере увеличения сроков жизни с трансплантатом, наблюдается статистически достоверное повышение качества жизни больных по ряду параметров. На протяжении полугода отмечено уменьшение выраженности болевого синдрома, повышается энергичность больных, что отражает, по-видимому, нивелировку астенического синдрома, а также улучшается их общее психическое состояние. Наряду с этим, не выявлено динамики показателей физического состояния, связанных с выполнением различных видов деятельности, общего состояния здоровья и социального функционирования. Степень, в которой эмоциональное состояние ограничивает физическое функционирование, сохранилась без изменений.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют в пользу возможности успешной психической адаптации больных к специфическим условиям жизнедеятельности, складывающимся в результате лечения как ГД, так и методом аллотрансплантации. Оценка качества жизни с позиции субъективной удовлетворенности может быть использована в качестве критерия психосоциальной реабилитации больных при активных методах лечения ХПН. Полученные данные свидетельствуют о том, что адекватный ГД, осуществляемый на высоком техническом уровне, позволяет обеспечить хорошие показатели реабилитации больных, мало отличающиеся от таковых при трансплантации почки. У больных, с длительными сроками функционирования трансплантата отличаются в лучшую сторону по сравнению с больными, получающими ГД, характеристики физического состояния в виде способности к физическому функционированию

Таблица 2

Сравнительный анализ качества жизни больных при лечении методом аллотрансплантации почки в динамике

Показатель качества жизни	Данные в динамике		Достоверность различий Р
	1-е обследование, $\bar{X} \pm m$	2-е обследование (через 6 мес), $\bar{X} \pm m$	
PF	80,6 ± 3,5	80,8 ± 2,6	< 0,05
RP	45,8 ± 9,1	48,7 ± 10,0	
BP	31,1 ± 5,8	11,7 ± 3,6	
GH	58,3 ± 2,4	60,8 ± 1,4	< 0,001
VT	59,2 ± 2,2	76,1 ± 1,2	
SF	46,5 ± 2,4	42,8 ± 2,9	
RE	66,7 ± 9,3	64,8 ± 9,1	
MH	67,6 ± 2,1	74,2 ± 1,4	< 0,05

Обозначения см. табл. 1.

и энергичности, а также самооценка психического состояния. Несмотря на это, больные обследованных групп не различались по уровню социального функционирования и общей оценке здоровья. Приведенные данные указывают на то, что при активных методах лечения снижение качества жизни больных происходит за счет соматического состояния. Полученные результаты подчеркивают большую актуальность психологической коррекции больных при лечении ГД по сравнению с трансплантацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Albrechtsen D., Flatmark A. The living donor transplantation programme in Norway//Abstracts Symposium "Living donor renal transplantation".-Oslo: Norway, 1996.-P.3.
2. Bremer A.B., Mc Cauley C.R., Wrona R.M., Johnson J.P. Quality of life in end-stage renal disease: a reexamination// Amer. J. Kidney Dis.-1989.-Vol. 13, N3.-P.200-209.
3. Cate F., Laudicina S.S. Transplantation.- White Paper, 1991.
4. Evans R.W., Manninen D.L., Garrison L.R. et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease//N. Engl. J. Med.1985. - Vol.312, N9.-P.553-559.
5. Ferrans C.E., Powers M.J. Quality of life of hemodialysis patients//Anna J.-1993.-Vol.20, N5.-P.575-581.
6. Fox E., Peace K., Neale T.J. et al. "Quality of life" for patients with endstage renal failure// Ren. Fail.-1991.-Vol.13, N1.-P.31-35.

7. Gokal R. Quality of life in patients undergoing renal replacement therapy//*Kidney Int.Suppl.*-1993.-N40.- S. 23-27.
8. Groll S., Weidenhammer W., Schmidt A. Considerations on the use of the construct "Quality of life" as a goal variable in clinical research// *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis.*1991.-Vol.80, N20.-P.560-564.
9. Haines C.I. Quality of life issues with erythropoietin // *Erythropoietin in clinical applications.*-N.Y., Basel, 1990.-P.233-254.
10. Julius M., Hawtorne V.M., Carpentier-Alting P. et al. Independence in activities of daily living for end-stage renal disease patients biomedical and demographic correlates //*Amer.J.Kidney Dis.*-1989.- -Vol.13, N1.- P. 61-69.
11. Muthny F.A., Bechtel M., Spacte M. Lay etiologic theories and coping with illness in severe physical diseases. An empirical comparative study of female myocardial infarct, cancer, dialysis and multiple sclerosis patients // *Psychotherap. Psychosom. Med. Psychol.* - 1992. - Vol.42, N2. - P.41 - 53.
12. Nissenson A.R. Epoetin and cognitive function// *Amer. J. Kidney Dis.*- 1992.- V.20, N.1.-P.21-24.
13. Parfey P.S., Vavasour H., Bullock M. et al. Development of a health questionnaire specific for end-stage renal disease//*Nephron.*- 1989.-Vol. 52, N1.- P. 20-28.
14. Stewart A.L., Greenfield S., Hays R.D. et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions // *JAMA.*-1989. -N 262.-P. 917.
15. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide.-Boston, 1993.-P.1-22.
16. Wolcott D.L., Nissenson A.R, Landsverk J. Quality of life in chronic dialysis patients //*Gen. Hosp. Psychiatry.*- 1988.-N10. -P.267-277.
17. Yoshimura N., Ohmori Y., Tsuji T., Oka T. Quality of life in renal transplant recipients treated with cyclosporine in comparison with hemodialysis maintenance// *Transplant. Proc.* -1994.- Vol.26, N5.-P. 2542-2543.

Экспериментальные исследования

© В.В.Барабанова, О.Н.Береснева, 1997 г.
УДК 612.015.1.019:[611.16-018:616.36+616.61-008.64-092.9

В.В.Барабанова, О.Н.Береснева

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЕПАТОЦИТОВ И МИКРОСОСУДОВ ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЕ И ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КРЫС

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

РЕФЕРАТ

Проведено гистохимическое исследование активности ферментов ЛДГ, СДГ, НАДФ- и НАД-Н₂-дегидрогеназ гепатоцитов, ЩФ эндотелия микрососудов печени крыс, подвергнутых нефрэктомии и инъекции ПТГ. Показано, что ПТГ и нефрэктомия влияют как на митохондриальные, так и на цитоплазматические окислительно-восстановительные процессы в печени. Существенная роль в регуляции активности исследуемых ферментов принадлежит ионам кальция.

ABSTRACT

In this study were histochemically investigated activity of hepatocytes lactatdehydrogenase, succinatdehydrogenase, NADP-H₂-, NAD-H₂-dehydrogenases and liver microvessels endothelia alkaline phosphatase in rats, undergoing renal mass ablation and PTH injected. Showed: PTH and nephrectomia influence both on mitochondrial and cytoplasmic oxidation-reduction processes in liver.

Ключевые слова: гепатоцит, ферменты печени, паратиреоидный гормон, хроническая почечная недостаточность.

Key words: hepatocyte, liver enzymes, parathyroid hormone, chronic renal failure.

Введение

Паратиреоидный гормон (ПТГ) является одним из патогенетических агентов, обуславливающих метаболические сдвиги при хронической почечной недостаточности (ХПН) [6]. Это вызвано тем, что при уменьшении массы функционирующих нефронов происходит снижение фильтрации ряда гормонов, в том числе и ПТГ, уменьшается скорость инактивации его фрагментов, увеличивается содержание их в крови [5]. В свою очередь, это приводит к нарушению обмена кальция. Резкое увеличение

поступления кальция из внеклеточной жидкости в клетку способствует нарушению функции клеток, их гибели [4].

Печени принадлежит ключевая роль в расщеплении молекулы интактного ПТГ, а следовательно, и в регуляции гомеостаза кальция. Между тем имеются лишь единичные работы, касающиеся роли ПТГ и ионов кальция в осуществлении процессов, происходящих в печени [7].

В связи с тем, что при экспериментальной нефрэктомии (НЭ) имеет место увеличение ПТГ в крови животных, представляет определенный интерес проведение сравнительного анализа функциональной активности гепатоцитов и микрососудов печени у животных, подвергнутых НЭ и инъекции ПТГ. Одним из наиболее информативных методов, позволяющих получить объективную информацию о функциональной активности клеток печени, является количественная гистоэнзимология.

Материал и методы

Для создания модели экспериментального гиперпаратиреоза 45 крысам-самцам линии Wistar в течение 7 дней внутрибрюшинно вводили ПТГ в дозе 10 ед. на 100 г массы тела в день.

Для создания модели экспериментальной ХПН 25 крысам была выполнена билатеральная резекция 5/6 массы почечной ткани [3]. Операция проводилась в два этапа с интервалом в одну неделю. Контролем служили интактные крысы-самцы линии Wistar.

После забоя кусочки ткани печени замораживали в жидком азоте. В микротоме-криостате МК-25 изготавливали срезы толщиной 10 мкм, на которых выявляли следующие ферменты: сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) по Нахлассу и Зелигману, НАДФ-Н₂- и НАД-Н₂-дегидрогеназы с помощью реакции с тетранитросиним тетразолием, щелочную фосфатазу (ЩФ) методом азосочетания. Активность ферментов оценивалась количественно прямым фотоэлектрическим методом в перинуклеарных участках цитоплазмы гепатоцитов и эндотелии микрососудов печени (ЩФ). На каждом препарате проводилось измерение активности 100 точек.

Статистическая обработка данных проводилась по программе "САНТАД" [5]. Сравнение средних проводили с помощью критерия Стьюдента.

Результаты

Количественный гистоэнзимологический анализ выявил существенные изменения активности ферментов в перинуклеарных отделах цитоплазмы гепатоцитов крыс после 7 дней введения ПТГ и через 30-60 дней после НЭ (таблица).

Так, у крыс с экспериментальным гиперпаратиреозом гормон вызывает достоверное снижение активности ЛДГ в перинуклеарной зоне цитоплазмы гепатоцитов в среднем на 22% по сравнению с контролем. Активность СДГ увеличивается на 30%. Введение ПТГ приводило также к достоверному увеличению активности НАДФ-Н₂- и НАД-Н₂-дегидрогеназ гепатоцитов на 60% и 38%, соответственно.

В наших опытах установлено, что наряду с изменением активности ферментов в гепатоцитах

при 7-дневном введении ПТГ наблюдалось изменение функциональной активности эндотелиальных клеток микроциркуляторного русла печени. Гормон вызывал повышение активности ЩФ в эндотелии микрососудов печени экспериментальных животных в среднем на 45% по сравнению с активностью фермента, зарегистрированной у контрольной группы крыс.

Гистоэнзимологический анализ показал, что и уменьшение массы функционирующих нефронов у крыс приводит к достоверному снижению активности ЛДГ на 30 - 60-е сутки после НЭ. К 60-м суткам эксперимента активность ЛДГ снижается на 31% по сравнению с контролем. Активность СДГ в ходе эксперимента меняется дважды. На 30-е сутки после НЭ регистрируется повышение активности фермента в среднем на 68%, а на 60-е сутки - снижение активности. Активности НАДФ-Н₂- и НАД-Н₂-дегидрогеназ достоверно увеличиваются в течение всего срока наблюдения по сравнению с активностью данных ферментов в группе контрольных животных. Следует отметить, что у крыс, подвергнутых НЭ, уровень ПТГ в сыворотке крови в 2 - 2,5 раза превышал контрольные значения.

Обсуждение

Полученные результаты показали, что паратгормон и НЭ влияют как на митохондриальные, так и на цитоплазматические окислительно-восстановительные процессы в печени, связанные с циклом Кребса, пентозофосфатным шунтом и системой анаэробного гликолиза. Учитывая, что цикл Кребса через фумаровую кислоту связан с циклом синтеза мочевины, можно предположить, что активация СДГ в гепатоцитах косвенно

Влияние ПТГ и НЭ на активность ферментов гепатоцитов и микрососудов печени крыс

Ферменты	Контроль	ПТГ	Нефрэктомия	
			30 дней	60 дней
ЛДГ	24,3± 0,81*	19,2± 0,91*	17,3± 1,2*	18,2± 1,3
СДГ	18,9± 0,42*	24,8± 0,65*	31,0± 1,3*	15,0± 0,89
НАДФ-Н ₂ -дегидрогеназа	19,03± 0,64*	32,1± 1,3*	23,9± 0,90*	29,6± 1,2
НАД-Н ₂ -дегидрогеназа	18,0± 1,0*			
ЩФ /э/	6,3± 0,52	25,0± 1,2*	44,6± 1,2*	45,0± 1,3
		15,0± 1,3	8,2± 0,45*	4,0± 0,41

* Различия достоверны, P<0,01.

свидетельствует об активации синтеза мочевины гепатоцитами. Как известно, НАДФ-Н₂-дегидрогеназа маркирует общую активность гексозомонофосфатного пути метаболизма глюкозы, который является основным источником синтеза пентозофосфатов, и его активация предполагает интенсификацию процессов внутриклеточного синтеза. Повышение активности данного фермента свидетельствует об активации в гепатоцитах процессов синтеза белков и нуклеотидов. Повышение активности НАДФ-Н₂-дегидрогеназы может свидетельствовать об увеличении энергетических потребностей клеток, направленных на осуществление процессов синтеза веществ.

Не исключено, что одним из факторов, вызывающих активацию дегидрогеназ гепатоцитов, может являться дополнительный вход в клетки ионов кальция под влиянием ПТГ, содержание которого повышается как при введении гормона животным, так и после удаления массы функционирующих нефронов. Скоротечное повышение содержания ионов кальция в цитозоле клеток печени может запускать определенную последовательность реакций [6]. Важную роль в этом случае играет цАМФ, который начинает фосфорилирование протеиназ, катализирующих различные клеточные реакции.

Снижение активности СДГ, которое мы наблюдали на 60-е сутки эксперимента, может быть связано с перегрузкой митохондрий гепатоцитов ионами кальция. Известно, что перегруженная кальцием митохондрия не может поддерживать окислительное фосфорилирование, наблюдается ингибирование активности дыхательных ферментов [2]. В конечном итоге, перегрузка клетки ионами кальция может привести к расстройству энергетического запаса, существенно изменить функцию ферментов мембраны, рецепторов и каналов и, в конечном итоге вызвать гибель клетки.

Одновременно с изменением активности ферментов в гепатоцитах у исследуемых групп животных изменялась активность трансэндотелиального транспорта в микрососудах печени, о чем свидетельствует изменение активности ЩФ в эндотелиальных клетках сосудов. Возможно, что снижение активности трансэндотелиального транспорта, которое мы наблюдали к 60-м суткам после НЭ также может быть связано с накоплением в клетках эндотелия микрососудов печени ионов кальция.

Заключение

В целом, полученные результаты позволяют считать, что под влиянием ПТГ у крыс происходит комплексная перестройка внутриклеточного метаболизма печени и изменение морфофункционального состояния портальных сосудов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Равкин И.А. Некоторые методы математической обработки гистоэнзимологических данных. // Введение в количественную гистохимию ферментов/Ред. Т.Б. Журавлева, Р.А. Прочуханов. - М.: Медицина, 1978. - С. 184-196.
2. Borgers M., Liuc S. Changes in ultrastructure and Ca distribution in the isolated working heart after the ischemia // Amer. J. Pathol. - 1987. - Vol. 26, N 1. - P. 92-102.
3. Capiod T., Noel J., Combetter L., Claret M., Cyclic AMP-evoked oscillation of intracellular [Ca²⁺] in guinea-pig hepatocytes // Biochem. J. - 1991. - Vol. 275. - P. 277-280.
4. Cheung J.J., Bonventre J.V., Malis C.D., Jeaf A. Calcium and ischemic injury. // N. Eng. J. Med. - 1986. - Vol. 314, N 26. - P. 1670-1676.
5. Llach F., Massry S. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1985. - Vol. 61, N 4. - P. 601-606.
6. Massry S.G., Goldstein D.A. Role of parathyroid hormone in uremic toxicity. // Kidney Int. - 1978. - Vol. 13, N 8. - P. 39-42.
7. Nilius B. Calcium and liver cell death. // Wiss. Beitr. M.-Luther- Univ. Halle-Wittenberg. - 1987. - N 99. - P. 108-122.

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 612.015.1:616.612-018:616.61-008.64-092.9

К.А.Выриков, В.З.Клечиков, О.Н.Береснева

ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОКСИМАЛЬНЫХ ИЗВИТЫХ КАНАЛЬЦЕВ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ И КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИЯХ

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

РЕФЕРАТ

Проведено морфофункциональное исследование состояния проксимальных извитых канальцев (ПИК) и эндотелия перитубулярных капилляров почек при развитии почечной недостаточности в эксперименте и клинике. Гистоэнзимологическими методами оценивалась активность сукцинатдегидрогеназы, лактатдегидрогеназы, кислой и щелочной фосфатаз. Показано, что изменения активности исследуемых ферментов, обнаруженные как в эксперименте, так и на секционном материале, носят однонаправленный характер.

ABSTRACT

Morphofunctional investigation of proximal convoluted tubules and endothelium of peritubular renal vessels were performed in experimental uremia and in patients during development of chronic renal. Histochemically method used to appears the activity of lactat NADP, succinat NADP, acid and alkaline phosphatases. Our data showed that investigated enzymes activity distribution had similar character both in experiment and in sectional materials.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, ферменты, проксимальные извитые канальцы.

Key words: chronic renal failure, enzymes, proximal convoluted tubule.

Введение

Существующие представления о характере структурно-функциональной перестройки нефронов при хронической почечной недостаточности (ХПН) делают актуальным моделирование этого патологического процесса у экспериментальных животных, подвергнутых нефрэктомии (НЭ). Возникающие гиперфилтрация и гиперперфузия нефронов, сопровождающиеся протеинурией, гипертензией и нарастающей азотемией, сходны с патологическими состояниями организма человека при частичной утрате почечной паренхимы с последующим гломерулосклерозом [1, 2]. Тем самым постулируется тезис о прямом повреждении клубочков при гемодинамических сдвигах [3].

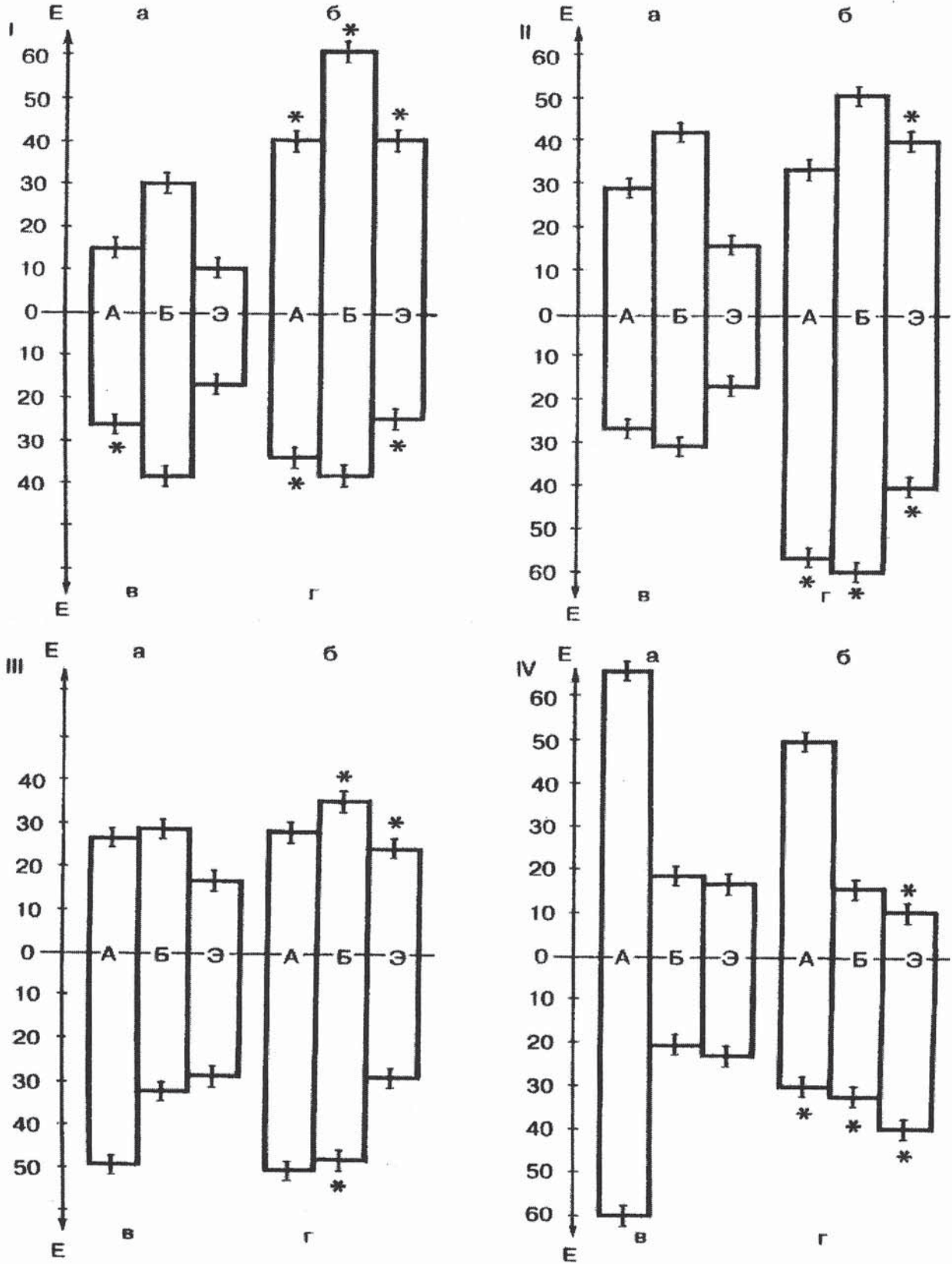
Целью настоящей работы явилась морфо-функциональная оценка состояния проксимальных извитых канальцев (ПИК) при развитии почечной недостаточности в эксперименте и клинике.

Материал и методы

Исследован экспериментальный, биопсийный и секционный материал. Моделирование ХПН осуществлялось на половозрелых крысах-самцах линии Wistar путем билатеральной двухэтапной НЭ. Животные декапитировались на 1, 7, 14, 30-е и 60-е сутки после операции. В исследование включены 15 крыс, у которых к 30-60-м суткам опыта в крови наблюдалось повышение концентрации мочевины до $19,0 \pm 0,9$ ($P < 0,0001$) и креатинина до $0,15 \pm 0,003$ ($P < 0,0001$) ммоль/л. В качестве контроля использованы 10 интактных животных.

Клиническая группа представлена 48 больными хроническим гломерулонефритом (ХНГ) в доазотемической стадии заболевания с концентрацией креатинина сыворотки не выше $0,177$ ммоль/л, которым была выполнена пункционная нефробиопсия. Кроме того, изучены почки 32 человек, умерших от уремии в исходе ХНГ, полученные при срочной аутопсии в пределах 1 ч с момента констатации биологической смерти.

Все образцы ткани почек замораживались в жидком азоте с последующим изготовлением криостатных срезов толщиной 10 мкм, на которых выявляли сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) по Нахлассу и Зелигману, а также кислую (КФ) и щелочную (ЩФ) фосфатазы методом азосочетания. Активность ферментов оценивалась количественно



Активность (E) ферментов СДГ (I), ЛДГ (II), КФ (III) и ЩФ (IV) у intactных (а), нефрэктомированных (б) крыс, больных хроническим гломерулонефритом в доазотемической стадии (в) и умерших от уремии (г) в апикальных (А), базальных (Б) отделах цитоплазмы эпителия ПИК и в эндотелии (Э) перитубулярных капилляров.

Достоверные отличия средних (P < 0,05).

методом цитоспектрофотометрии в апикальных и базальных отделах цитоплазмы эпителия ПИК и в эндотелии перитубулярных капилляров. Параллельно кусочки ткани почки после фиксации в 10% нейтральном формалине заливались в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и реактивом Шиффа.

При статистической обработке данных определялась достоверность средних величин и их различий.

Результаты

При гистологическом исследовании почек крыс наиболее выраженные изменения в эпителии ПИК развиваются к 30-м суткам эксперимента: эозинофилия цитоплазмы, гиалиново-капельная дистрофия, а также мелкие участки понефронного запустевания с лимфогистиоцитарной инфильтрацией. При изучении нефробиоптатов диагностирован ХГН. Изменения эпителия ПИК минимальны, лишь в случае наличия нефротического синдрома наблюдалась гиалиново-капельная дистрофия. В почках умерших от уремии обнаружена картина гломерулонефритического нефросклероза.

Изменения активности исследованных дегидрогеназ и КФ при почечной недостаточности, обнаруженные как в эксперименте, так и в секционном материале, носят однонаправленный характер. Выявленное их повышение в эпителии ПИК и в эндотелии перитубулярных капилляров имеет, в основном, достоверный характер (рисунок). Активность ЩФ в почках нефрэктомированных крыс по сравнению с контролем снижена в апикальных отделах цитоплазмы эпителия и в эндотелии перитубулярных капилляров. При нефросклерозе аналогичные изменения сочетаются с повышением активности данного фермента в базальных отделах цитоплазмы эпителия исследованных канальцев.

Обсуждение

Таким образом, в исследованных вариантах почечной недостаточности обнаружен принципиально одинаковый характер изменения актив-

ности СДГ, ЛДГ, КФ и ЩФ в эпителии ПИК и в эндотелии перитубулярных капилляров, что, вероятно, свидетельствует об общих механизмах ее развития и ведущем значении в этом случае внутривисцерального кровотока. С учетом многочисленных литературных данных о связи процессов клеточного дыхания с транспортом в проксимальном сегменте нефрона, повышение активности СДГ, являющейся ключевым ферментом цикла трикарбоновых кислот, носит компенсаторный характер. Увеличение реабсорбции в этом случае приводит к снижению внутриканальцевого давления, облегчая клубочковую фильтрацию. Отчасти энергообеспечение транспортных процессов может осуществляться за счет иного пути утилизации глюкозы - гликолиза, основным ферментом которого является ЛДГ. Однако повышение ее активности может отражать и мозаичность повреждения, особенно, при снижении пассивного транспорта через апикальные мембраны канальцев, маркируемого ЩФ. Описанные изменения сочетаются с активацией лизисомально-вакуолярного аппарата нефроцитов, что, согласно мнению ряда исследователей, имеет важное значение в прогрессировании патологического процесса [4].

Заключение

Проведенные исследования показали, что изменения, обнаруженные на секционном материале и в ткани почек экспериментальных животных, носят однонаправленный характер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anderson S., Meyer T., Brenner B. The role of hemodynamic factors in the initiations and progressions of renal disease. // J. Urol. - 1985. - Vol. 133, N 3. - P.363-368.
2. Hostetter T., Olson I., Rennke H. et al. Hyperfiltration in remnant nephrosis: A potentially adverse response to renal ablation. // Amer. J. Physiol. - 1981. - Vol.241, N 1. - P. 85-93.
3. Olson I., Hostetter T., Rennke H. et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass. // Kidney Int. - 1982. - Vol. 22, N 2. - P. 112-126.
4. Williams P., Fass G., Bone J. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. // Quart. J. Med. - 1988. - Vol. 67, N 252. P.-343-354.

© Коллектив авторов, 1997 г.
УДК 615.22:616.63-008.64-092.9

М.В.Оглуздина, Т.А.Барабанова, Н.А.Пенчул, Л.И.Шишкина, В.М.Берестовицкая

ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА НА ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК СОСУДОВ И МИОКАРДА ПРИ РАЗВИТИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УРЕМИИ У КРЫС

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия
Кафедра органической химии Российского государственного педагогического университета им. А.И.Герцена, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Исследовали влияние фенильного производного гамма-аминомасляной кислоты - фенибута на авторитмическую сократительную активность венозных сосудов, механическую активность и ритмоинотропные отношения в миокарде крыс с экспериментальной уреимией. Применение фенибута (2 мг/200 г массы тела крысы) снижало частоту авторитмической сократительной активности воротной вены крыс с уреимией и силу сокращений папиллярной мышцы миокарда контрольных и нефрэктомизированных крыс. Длительное (2 мес) применение фенибута препятствовало подавлению функциональной активности гладкомышечных клеток воротной вены, характерному для развития уремии II степени.

Фенибут вызывал активацию кальцийпоглощающей и кальцийвыделительной функции саркоплазматического ретикула миокарда контрольных крыс и крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью.

ABSTRACT

In this study we examined the effect of GABA's derivate - phenibut on spontaneously phasic contraction of portal vein and myocardial rhythmo-inotropic relationships in rats with experimental uremia. Our data demonstrated that phenibut in dosage 2 mg per 200 g rats mass significantly decrease: (1) contractile force of papillares muscle in control and in uremic rats (2) contractile frequency of portal vein in rats with chronic renal failure. Long-term treatment (during 2 month) with phenibut prevented from depression of vascular smooth muscle cells functional activity, that typically to second stage of uremia. Both in control and in rats with experimental chronic renal failure the Ca-released and Ca-absorbed function of sarcoplasmic reticulum was enhanced by phenibut action.

Ключевые слова: фенибут, хроническая почечная недостаточность, экспериментальная уремия, субтотальная нефрэктомия.

Key words: phenibut, chronic renal failure, experimental uremia, subtotal nephrectomy.

Введение

Биологически активные вещества, близкие к метаболитам организма и их аналогам, особенно нейроактивные аминокислоты и их синте-

тические аналоги, вызывают обоснованный интерес физиологов и клиницистов как средства с широким спектром физиологической активности. Их применение открывает новые перспективы для лечения ряда заболеваний и коррекций патологических состояний человека.

Фенильное производное гамма-аминомасляной кислоты - фенибут оказывает влияние на системное и регионарное кровообращение [2, 4], механизмы вазомоторной регуляции, обладает высокой антигипоксической и антистрессорной активностью [3].

Целью работы являлось исследование влияния фенибута на авторитмическую сократительную активность венозных сосудов, механическую активность и ритмоинотропные отношения в миокарде крыс с экспериментальной уреимией.

Материал и методы

Для создания экспериментальной уремии применяли метод субтотальной нефрэктомии (НЭ), традиционно использующийся при изучении патогенеза уремии и получивший оценку как модель хронической почечной недостаточности (ХПН), при которой значительная редукция функциональной массы сочетается с прогрессирующим гломерулярным склерозом и протеинурией [6, 7]. Животным удаляли полюса одной почки, а спустя 7 дней удаляли вторую почку. В целом объем удаленной ткани составил 75 - 85 %. Оба этапа операции проводились под эфирным наркозом. Развитие уремии отслеживали по биохимическим показателям крови и мочи с использованием унифицированных методик. Крысы получали фенибут в дозах 2 и 10 мг на 200 г массы тела в течение 1 и 2 мес после второго этапа операции.

Фенибут был предоставлен проблемной лабораторией нитросоединений Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена (зав. каф. - В.М.Берестовицкая).

Сокращения фрагментов воротной вены (ВВ) крысы регистрировались с помощью механоэлектрического преобразователя 6МХ1С в изометрическом режиме в растворе Кребса при $t = +34^{\circ}\text{C}$, рН 7,4. Сигнал фиксировался в оперативной памяти ПЭВМ "ИМКО-2М1" с последующей записью на магнитном диске и автоматизированной обработкой электромиограмм по специально разработанной программе.

Исследование сократительной активности папиллярной мышцы из левого желудочка проводилось также в изометрическом режиме [1]. Наиболее информативными при анализе действия фенибута на спонтанную сократительную активность ВВ являлись следующие параметры: частота авторитмической сократительной активности, общая амплитуда фазно-тонических сокращений, площадь под кривой сокращений за 1 мин и базальный тонус ВВ. Анализировали также следующие параметры: амплитуда изометрических сокращений, выраженность лестницы Боудича, постстимуляционная потенция, потенция покоем. Данные обрабатывались статистически с применением критериев Стьюдента и Вилкоксона.

Результаты

Авторитмическая сократительная активность ВВ у крыс с экспериментальной уреимией в ходе опыта менялась дважды. Сначала регистрировалось увеличение функциональной активности гладкомышечных клеток (ГМК) ВВ (1 фаза), которое в последующем сменялось снижением активности вен (таблица, рис.1, 2).

При развитии уремии I степени (концентрация мочевины в сыворотке крови $13,3 \pm 0,8$ ммоль/л) наблюдался рост функциональной активности ГМК ВВ: регистрировалось увеличение частоты сокращений на $37,8 \pm 3,5\%$, общей амплитуды сокращений на $102,2 \pm 4,8\%$, выполняемой веной работы на $96,4 \pm 14,3\%$. (таблица, рис.1, б). При развитии уремии II степени (концентрация мочевины в сыворотке крови $16,7 \pm 0,5$ ммоль/л) регистрировалось снижение функциональной активности ГМК ВВ: увеличивалась частота сокращений на $52,9 \pm 4,7\%$, снижалась общая амплитуда сокращений на $32,9 \pm 3,4\%$ и выполняемая веной работа на $24,2 \pm 4,0\%$ (таблица, рис.2, а).

Амплитуда изометрических сокращений папиллярных мышц левого желудочка сердца контрольных крыс при частоте стимуляции 0,5 Гц составляла $246,4 \pm 20,4$ мг, при увеличении частоты стимуляций до 2 Гц регистрировалась постстимуляционная потенция (ПСП) и потенция покоем (ПП), которые составили $25,2 \pm 3,4\%$ и $34,2 \pm 5,5\%$ соответственно (рис. 3, а).

Крысы с ХПН I степени характеризовались увеличением амплитуды изометрических сокращений папиллярных мышц на $38,6 \pm 4,7\%$ и уменьшением ПСП и ПП на $8 \pm 3,1\%$ и $18 \pm 5,4\%$ по сравнению с контрольной группой животных (рис. 3, в).

У крыс с нефрэктомией, получавших фенибут в дозе 2 мг на 200 г массы тела в течение 1 мес после второго этапа операции, отмечалось снижение функциональной активности ГМК ВВ (таблица, рис.1, в): была уменьшена общая амплитуда сокращений на $37,7 \pm 4,7\%$ и выполняемая веной работа на $34,8 \pm 4,8\%$ по сравнению с крысами с I степенью уремии (1 мес после второго этапа операции). При этом уровень мочевины в плазме крови крыс данной группы составил $13,1 \pm 3,7$ ммоль/л.

В группе крыс, получавших фенибут в той же дозе 2 мес, функциональная сократительная активность ГМК ВВ увеличивалась: снижалась частота сокращений на $61,1 \pm 3,3\%$, нарастали общая амплитуда на $443,5 \pm 32,0\%$ и выполняемая веной работа на $232,9 \pm 16,3\%$ в сравнении с крысами с уреимией II степени (таблица, рис.2, б). Мочевина плазмы крови крыс данной группы достоверно не отличалась от данного показателя крыс с уреимией II степени ($14,5 \pm 3,7$ ммоль/л).

Крысы, получавшие фенибут в большей дозе (10 мг на 200 г массы тела) 2 мес характеризовались также увеличением функциональной активности ГМК ВВ (рис.2, в), но степень выраженности была меньше: частота сокращений достоверно не изменялась, увеличилась общая амплитуда авторитмической сократительной активности на $96,4 \pm 3,6\%$ и выполняемая веной работа на $76,7 \pm 4,2\%$ в сравнении с крысами с уреимией II степени. Уровень мочевины плазмы крови ($11,8 \pm 4,0$ ммоль/л) крыс этой группы также достоверно не отличался от такового у животных со II степенью ХПН.

Функциональная активность воротной вены крыс различных групп

Группа крыс	Частота сокращений в 1 мин	Общая амплитуда сокращений, мг	Площадь под кривой сокращений за 1 мин, усл. ед.
Контроль (n=8)	18,5 ± 2,5	120,3 ± 10,4	220,3 ± 4,6
ХПН-1 (n=5)	25,5 ± 2,2*	234,3 ± 4,7*	432,7 ± 8,0*
ХПН-2 (n=6)	28,3 ± 2,7*	80,7 ± 4,6*	167,0 ± 1,0*
ХПН + фенибут, 2 мг (1 мес) (n=5)	23,0 ± 4,2	151,5 ± 3,5*	282,0 ± 13,3*
ХПН + фенибут, 2 мг (2 мес) (n=8)	11,0 ± 2,0*	438,6 ± 16,6*	556,0 ± 18,7*
ХПН + фенибут, 10 мг (2 мес) (n=8)	22,5 ± 5,5	158,5 ± 19,3*	295,0 ± 23,4*

* Различия достоверны (P<0,01).

В группе крыс без нефрэктомии, получавших фенибут, миокард характеризовался снижением силы сокращений (СС) папиллярной мышцы на 34,6±6,2 %, однако увеличение частоты раздражений в 2,5 раза у экспериментальных животных приводило к увеличению ПСП на 57,5 ±8,3 % и ПП на 59,4±9,1 % (рис. 3, б).

У крыс с ХПН, получавших фенибут, СС была снижена по сравнению с крысами, не получавшими препарат на 31,5±5,2 %, ПСП и ПП увеличивались на 35,7±5,5% и 57,2±7,4 %, т. е. наблюдался эффект, отмеченный и у контрольных крыс, принимавших фенибут (рис.3, г).

Обсуждение

Использование модельных исследований, в частности моделирования ХПН на животных, открывает перспективы как для глубокого и всестороннего изучения клеточных механизмов формирования патологического процесса, так и в отношении поиска и отработки методов фармакологической коррекции на разных этапах формирования этого патологического состояния. Среди факторов, доминирующих в развитии ХПН, исключительное место занимает нарушение клеточного метаболизма кальция. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о нескольких формах участия Са в патогенезе ХПН. Важную роль в этом процессе может играть вызванная увеличением внутриклеточной

концентрации Са активация фосфолипаз, которая приводит к деградации фосфолипидов мембран и последующему нарушению функции мембран, их проницаемости. Учитывая, что ионы Са наряду с инозитолтрифосфатом, диацилглицеролом и цАМФ являются вторичными мессенджерами и действуют внутри клетки в очень малых концентрациях, в 1000 - 10 000 раз меньших, чем во внеклеточной жидкости. Стойкое увеличение концентрации свободного кальция в цитозоле приводит к необратимым нарушениям функции клеток, а затем к летальному их повреждению.

Развитие ХПН сопровождается увеличением проницаемости клеточных мембран ГМК для ионов кальция, приводящим к начальному росту функциональной активности ВВ и последующему ее снижению при формировании ХПН II степени. Фенибут в концентрации 2 мг вызывал значительное снижение частоты авторитмической сократительной активности, что является косвенным показателем блокады потенциал-зависимых кальциевых каналов, ответственных за ритмогенез [5]. Регистрируемое увеличение амплитуды и выполняемой веной работы является, возможно, следствием сохранения нормальных хроноинотропных отношений.

Длительное (2 мес) применение фенибута препятствовало подавлению функциональной активности ГМК воротной вены, характерному для развития ХПН II степени. О блокаде потен-

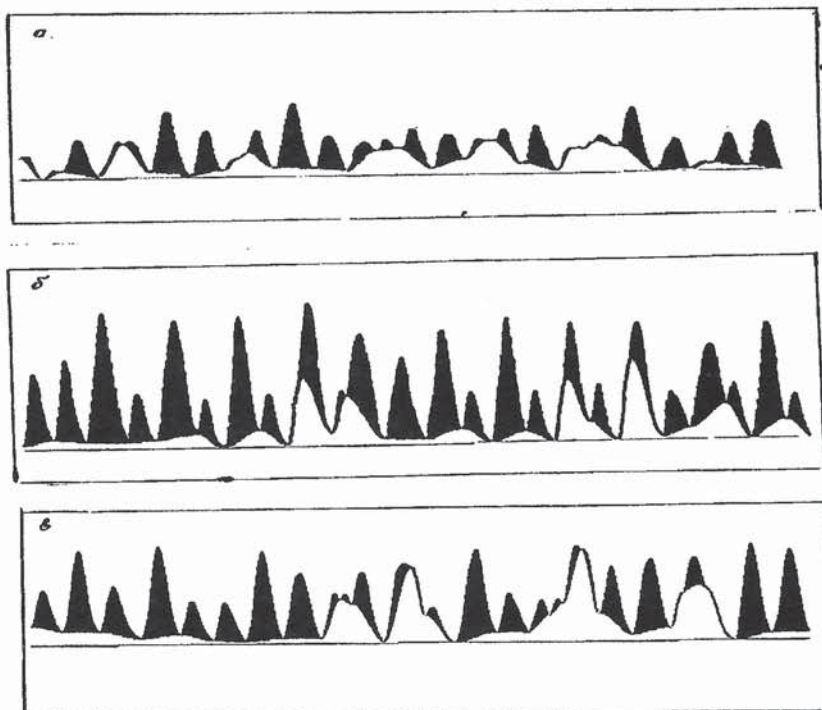


Рис. 1. Функциональная активность гладкомышечных клеток воротной вены крыс: а - контрольных, б - с уреимией I степени, в - с уреимией, получавших фенибут по 2 мг на 200 г массы тела 1 мес (оригинальная миограмма, машинная графика). Время записи - 1 мин.

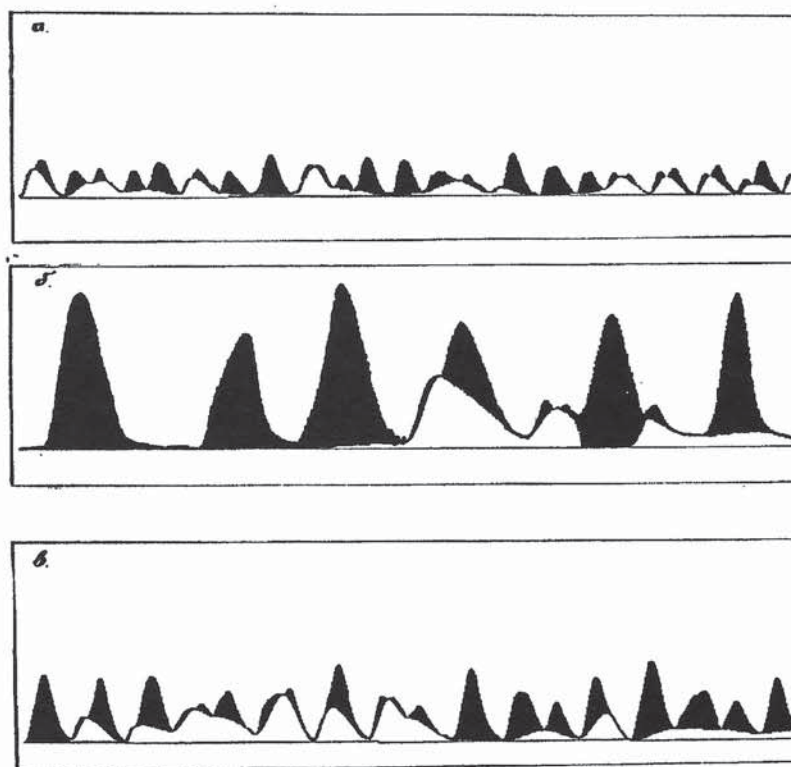


Рис. 2. Функциональная активность воротной вены крыс: а - с уреимией II степени, б - с уреимией, получавших фенибут по 2 мг на 200 г массы тела 2 мес, в - с уреимией, получавших фенибут по 10 мг на 200 г массы тела 2 мес (оригинальная миограмма, машинная графика). Время записи - 1 мин.

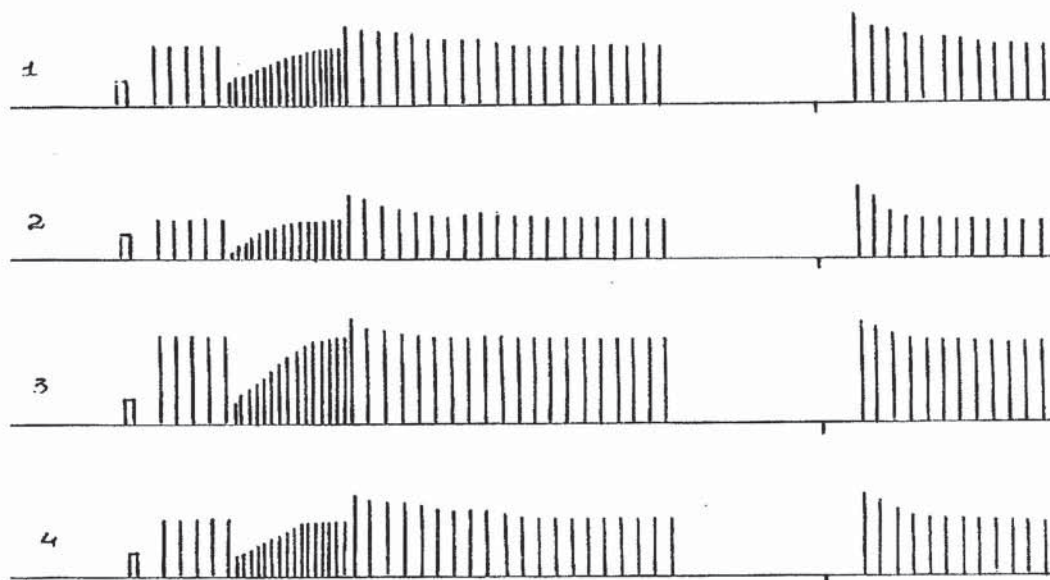


Рис. 3. Типы переходных процессов при изменении частоты стимуляции, постстимуляционная потенция и потенции покоем миокарда крыс: 1 - контрольных, 2 - получавших фенибут, 3 - крыс с ХПН, 4 - крыс с ХПН, получавших фенибут.

циалзависимых кальциевых каналов свидетельствует и снижение изометрических сокращений папиллярных мышц контрольных крыс и крыс с нефрэктомией, получавших фенибут. Можно полагать, что инактивация кальциевых каналов кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток воротной вены обусловлена развивающейся под влиянием фенибута гиперполяризацией мембраны клеток.

Мы полагаем, что эффект фенибута был следствием частичного снижения входа кальция в ГМК сосудов, которые характеризуются в этот период ХПН ростом проницаемости клеточной мембраны и накоплением ионизированного кальция в цитозоле, приводящему к токсическому его действию.

Снижение амплитуды изометрических сокращений папиллярной мышцы контрольных крыс и крыс с нефрэктомией под влиянием фенибута, как и в опытах с ГМК сосудов, является следствием падения входа кальция, видимо, по потенциалзависимым кальциевым каналам. Однако во всех экспериментах с фенибутом отчетливо проявлялось стимулирующее действие последнего на ПСП и ИП. Учитывая, что наличие лестницы Боудича, ПСП и ИП в миокарде контрольных крыс и крыс с ХПН является показателем сохранности функции саркоплазматического ретикулума (СР), мы полагаем, что фенибут стимулирует кальцийпоглощающую и кальций-выделительную функцию СР. Влияние фенибута на ритмоинотропные отношения изометрических сокращений папиллярных мышц контрольных крыс и крыс с ХПН свидетельствует об определяющем значении кальция саркоплазматического ретикулума в механизме его влияния на миокард.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, мы полагаем, что фенибут оказывает регулирующее действие на проницаемость клеточных мембран гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов по типу действия ГАМК на мембрану нейронов. Об этом свидетельствует подавление авторитмической сократительной активности и снижение амплитуды изометрических сокращений при активации кальцийвысвобождающей и кальцийпоглощающей функции саркоплазматического ретикулума.

ЛИТЕРАТУРА

- Изаков В. Я., Бляхман О.А., Мих А.Д. Методы задания физиологического режима нагрузок в изолированных полосках миокарда (имитация сердечного цикла) // Физиол. журн. СССР.-1984.- Т.70, N 11.- С. 1581 - 1583.
- Ковалев Г.В., Тюренков И.Н. Исследование зависимости между химической структурой и вазоактивными свойствами производных ГАМК // Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты и ее аналогов. Труды ВГМИ.- Волгоград, 1979.- С.26 -34.
- Мехилане Л.С., Ряго Л.К., Алликметс Л.Х. Фармакология и клиника фенибута.- Тарту, 1990.- 187 с.
- Тюренков И.Н. Сравнительная характеристика гемодинамических свойств аминалона, пирацетама, фенибута // Фармакология и клиника гамма-аминомасляной кислоты.- Волгоград., 1979.-С.116-120.
- Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц.- Киев : Наукова думка, 1988.- 252 с.
- Anderson S., Renke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with hypertension in the rat. // J.Clin. Invest.-1986.-Vol.77.-P.19-93.
- Stahl R.A., Thaiss F. Eicosanoids biosynthesis and function in the glomerulus. // Renal. Physiol. - 1987.- Vol.10.-P. 1-15.

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 в следующем виде:

- ◆ 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 работы.

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 (печатается 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 также должны иметь заголовки, сокращения слов в таблицах допускается 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 или ватмана 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 *.psx, на дискетах.

Данные представленные на рисунках не должны дублировать таковые 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.), используемых 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. архив - 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.

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ !

*СООБЩАЕМ ВАМ, ЧТО С 1998 ГОДА
НА ЖУРНАЛ "НЕФРОЛОГИЯ"
БУДЕТ ПРОВОДИТСЯ ПОДПИСКА
ПО КАТАЛОГУ "РОСПЕЧАТИ".
ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС
ДЛЯ ЧАСТНЫХ ЛИЦ - 45860,
ДЛЯ ОРГАНИЗАЦИЙ - 45861.*

