

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

Журнал “Нефрология”

Входит в “Перечень периодических научных и научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук”.

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

«MEDELEN» Ltd.

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

A.V.Smirnov

Vice Editors

A.M.Essaian, I.G.Kayukov

Editorial Board

S.Kh.Al-Shukri, A.L.Ariev, R.V.Babakhanyan, V.A.Dobronravov,
V.M.Ermolenko, V.V.Levanovich, N.A.Mukhin,
A.Sh.Rumyantsev, N.N.Smirnova, N.D.Savenkova,
A.N.Shishkin, O.D.Yagmourov

Executive Secretary

I.I.Trofimenko

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), K.Ya.Gurevich (St.Petersburg, Russia), E.E.Zvartau (St.Petersburg, Russia), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), A.V.Nabokov (Hanover-Muenden, Germany), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), D.N.Paskalev (Varna, Bulgaria), V.Ya.Plotkin (St.Petersburg, Russia), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tkachuk (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia), D.Tsakiris (Thessaloniki, Greece), N.A.Yaitsky (St.Petersburg, Russia)

Volume 8 • № 2 • 2004

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2004

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

А.В.СМИРНОВ

Заместители главного редактора

А.М.Есаян, И.Г.Каюков

Редакционная коллегия

С.Х.Аль-Шукри, А.Л.Арьев, Р.В.Бабаханян,
В.А.Добронравов, В.М.Ермоленко, В.В.Леванович,
Н.А.Мухин, А.Ш.Румянцев, Н.Д.Савенкова, Н.Н.Смирнова,
А.Н.Шишкин, О.Д.Ягмуров

Ответственный секретарь

И.И.Трофименко

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), К.Я.Гуревич (Санкт-Петербург, Россия), Э.Э.Звартау (Санкт-Петербург, Россия), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), А.В.Набоков (Ганновер-Мюнден, Германия), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), Д.Н.Паскалев (Варна, Болгария), В.Я.Плоткин (Санкт-Петербург, Россия), В.И.Полушин (Псков, Россия), Б.Рутковский (Гданьск, Польша), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), В.Н.Ткачук (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия), Д.Тзакирис (Фессалоники, Греция), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2004

Том 8 • № 2 • 2004

ВНИМАНИЮ ЧИТАТЕЛЕЙ!

ВЫШЛО В СВЕТ РУКОВОДСТВО “НАСТОЛЬНАЯ КНИГА ПО ПИТАНИЮ ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ”

Авторы: А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, Ю.А. Ермаков. Под редакцией профессора
А.В. Смирнова. – СПб: Знание, 2004. – 189 с. ISBN 5-7320-0732-6.

В книге, написанной ведущими специалистами Научно-исследовательского института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, рассмотрены особенности лечебных диет для больных с хронической почечной недостаточностью, в том числе получающим заместительную почечную терапию: гемодиализ и перитонеальный диализ, нефротическим синдромом, диабетической нефропатией и после трансплантации почки. Значительное внимание уделено способам практического контроля за состоянием питания пациентов с хронической почечной недостаточностью. Даны конкретные рекомендации по организации питания больных. В книге приведено большое количество меню-раскладок соответствующих лечебных диет с рецептурой блюд.

Издание рассчитано в основном на пациентов с хронической почечной недостаточностью и их близких. Оно также может быть полезным для нефрологов, эндокринологов, диетологов, врачей общей практики, врачей-интернов и студентов старших курсов медицинских вузов.

Стоимость книги вместе с пересылкой – 120 руб. Для приобретения необходимо перевести указанную сумму почтовым переводом по адресу: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, НИИ Нефрологии, Вещевой Людмиле Юрьевне.

Возможны оптовые поставки.

Дополнительную информацию можно получить:

Телефон (812) - 234 - 35 - 20

Факс (812) - 234 - 91 - 91

E-mail: kaukov@pochtamt.ru

Зав. редакцией О.А.Новикова
Корректор Л.В.Ворченко
Переводчик Л.К.Волынская
Художественное оформление обложки А.И.Приймак
Компьютерная верстка Н.В.Горожий

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации
по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 30.04.2004. Подписан в печать 27.05.2004.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7. Тираж 400 экз.

Адрес редакции: 197089, Санкт-Петербург, ул.Льва Толстого, 17,
СПбГМУ им.акад.И.П.Павлова, Нефрокорпус, журнал «Нефрология»
Тел.: (812) 346-39-26; факс: (812) 234-91-91, E-mail: kaukov@pochtamt.ru

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».
197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6,
тел./факс (812) 234-54-36, 234-13-00. E-mail: levsha@omnisp.ru

© НЕФРОЛОГИЯ, 2004

Никакая часть настоящего издания ни в каких целях не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения редакции. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за рекомендации по диагностике и лечению, данные авторами.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

АНДРЕЕВА Э.Ф., ЛАРИОНОВА В.И., САВЕНКОВА Н.Д.
Аутосомно-доминантный
и аутосомно-рецессивный поликистоз почек

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КУЧЕР А.Г., КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М., ЕРМАКОВ Ю.А.
Влияние количества и качества
белка в рационе на деятельность почек

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ШУТОВ А.М., МАСТЫКОВ В.Э., ЕДИГАРОВА О.М.
Использование доплер-эхокардиографии
для уточнения «сухого веса» больного
на программном гемодиализе

СОКРАТОВ Н.В.
Состояние систем гемостаза, калликреина
и комплемента при заболеваниях почек

ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И., ШУМИЛОВА П.А.,
ТОПОР Е.А., ПЯТЕНКО В.А., БАДЬИН И.Ю.
Влияние осмотических нагрузок на функциональное
состояние почек здоровых людей

ИГНАТЕНКО Г.А., МУХИН И.В., КОШЕЛЕВА Е.Н.,
ПИЛИПЕНКО В.В., ГРУШИНА М.В.
Синдром удлинённого интервала Q-T
у больных хроническим гломерулонефритом:
возможные причины развития, коррекция

ЖМУРОВ В.А., РЕШЕТНИКОВА Т.В., КОВАЛЬЧУК Д.Е.,
ФРОЛОВА А.Б., СЫПАЧЕВА Г.Ю.
Клинико-биохимическая эффективность
альфа-токоферола в комплексной терапии
больных с терминальной стадией
хронической почечной недостаточности,
получающих программный гемодиализ

ВАСИЛЬЕВА И.А., РУМЯНЦЕВ А.Ш., МИХЕЕВА Ю.С.
Психологические и социально-демографические
аспекты нарушений лечебного режима больными,
находящимися на лечении хроническим
гемодиализом

НИ А.Н., ЛУЧАНИНОВА В.Н., ПОПОВА В.В.,
СЕМЕШИНА О.В.
Структура гомеостатических почечных функций при
дисметаболических нефропатиях у детей

МУХИН И.В., НИКОЛЕНКО В.Ю.
Морфологические изменения почек при подагрическом
гломерулонефрите

Экспериментальные исследования

СОКРАТОВ Н.В.
Состояние локального гемостаза почек при
комплексном лечении экспериментального нефрита

ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И.,
ДОЛОМАТОВА Е.А.
Реакция почек белых крыс на введение
малых доз нитрита натрия

LEADING ARTICLE

7 ANDREEVA E.F., LARIONOVA V.I., SAVENKOVA N.D.
Autosomal dominant and autosomal recessive
polycystic kidney disease

REVIEWS AND LECTURES

14 KUCHER A.G., KAYUKOV I.G., ESSAIA N.A.M.,
ERMAKOV Yu.A.
Quantity and quality of dietary protein and the kidney

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

35 SHUTOVA A.M., MASTYKOV V.E., EDIGAROVA O.M.
Doppler echocardiography for assessment of
«dry weight» in chronic gvt hemodialysis
patients

40 SOKRATOV N.V.
State of the systems of hemostasis, kallikrein and
complement in kidney diseases

44 GOZHENKO A.I., DOLOMATOV S.I., SHUMILOVA P.A.,
TOPOR E.A., PYATENKO V.A., BADIIN I.Yu.
Effects of osmotic loads on the functional state of the
kidneys in healthy volunteers

49 IGNATENKO G.A., MUKHIN I.V., KOSHELEVA E.N.,
PILIPENKO V.V., GRUSHINA M.V.
Syndrome of prolonged Q-T interval in patients with
chronic glomerulonephritis: possible causes of the
development, correction

54 ZHMUROV V.A., RESHETNIKOVA T.V., KOVALCHUK D.E.,
FROLOVA A.B., SYPACHEVA G.Yu.
Clinical-biochemical effectiveness of
alpha-tocopherol in complex therapy of patients
with end stage of chronic renal failure
receiving chronic hemodialysis

61 VASILIEVA I.A., RUMYANTSEVA Sh., MIKHEEVA Yu.S.
Psychosocial and demographic aspects
of non-compliance in chronic
hemodialysis patients

68 NEE A.N., LUCHANINOVA V.N., POPOVA V.V.,
SEMESHINA O.V.
Structure of homeostatic renal functions in dismetabolic
nephropathies in children

73 MUKHIN I.V., NIKOLENKO V.Yu.
Morphological alterations in the kidneys in gouty
glomerulonephritis

Experimental investigations

78 SOKRATOV N.V.
State of local hemostasis in complex treatment of
experimental nephritis

86 GOZHENKO I.A., DOLOMATOV S.I., DOLOMATOVA E.A.
Reactions of white rats' kidneys to small doses
of sodium nitrate

ЖУРНАЛ В ЖУРНАЛЕ**Актуальные проблемы урологии**

ТКАЧУК В.Н.

Современные представления об этиологии
и патогенезе доброкачественной гиперплазии
предстательной железы

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

СИПОВСКИЙ В.Г., КЛЕМИНА И.К., КИСИНА А.А.,
РЫСС Е.С., АНТОНОВА Е.В., ЕРМАКОВ Ю.А.,
КАЮКОВ И.Г.

Случай выявления олигомеганефронии у взрослого

**ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ**

БАТРАКОВА И.В., САВЕНКОВА Н.Д.

Цитостатическая терапия нефротического
синдрома с минимальными изменениями
у детей и подростков

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

СМИРНОВА Н.Н.

Можно ли диагностировать дисметаболическую
нефропатию (оксалурию) при обнаружении кристаллов
оксалата кальция в разовых порциях мочи?

**ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ
Письмо в редакцию**

ВЯЗОВА А.В.

Нефрологические проблемы
пульмонологического больного

JOURNAL IN THE JOURNAL**Actual problems of urology**

90

TKACHUK V.N.

Current understanding of etiology and
pathogenesis of benign hyperplasia
of the prostate

PRACTICAL NOTES

94

SIPOVSKY V.G., KLEMINA I.K., KISINA A.A., RYSS E.S.,
ANTONOVA E.V., ERMAKOV Yu.A.,
KAYUKOV I.G.

A case of detection of oligomeganephronia in an adult

**PROGRAM OF CONTINUOUS
POSTGRADUATE EDUCATION ON
NEPHROLOGY**

98

BATRAKOVA I.V., SAVENKOVA N.D.

Cytostatic therapy of nephrotic syndrome
with minimal changes in children
and adolescents

QUESTIONS AND ANSWERS

106

SMIRNOVA N.N.

Is the diagnosis «dismetabolic nephropathy»
competent if calcium oxalate crystals are
found in solitary urine specimens?

**DISCUSSION AND INFORMATION
Letter to the editors**

108

VYAZOVA A.V.

Nephrological problems in a
pulmonological patient

© Э.Ф.Андреева, В.И.Ларионова, Н.Д.Савенкова, 2004
УДК 616.61-006.2

Э.Ф. Андреева, В.И. Ларионова, Н.Д. Савенкова

АУТОСОМНО-ДОМИНАНТНЫЙ И АУТОСОМНО-РЕЦЕССИВНЫЙ ПОЛИКИСТОЗ ПОЧЕК

E.F. Andreeva, V.I. Larionova, N.D. Savenkova

AUTOSOMAL DOMINANT AND AUTOSOMAL RECESSIVE POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, лаборатория молекулярной диагностики с расширенной группой молекулярной кардиологии Научно-исследовательского центра Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

Ключевые слова: аутосомно-доминантный поликистоз почек, аутосомно-рецессивный поликистоз почек.

Key words: autosomal dominant polycystic kidney disease, autosomal recessive polycystic kidney disease.

Актуальность проблемы поликистоза почек у детей обусловлена большой распространенностью, особенностями течения и исхода, серьезным прогнозом. Целью нашего обзора литературы является обобщение имеющихся сведений о клинико-генетических особенностях аутосомно-доминантного и аутосомно-рецессивного поликистоза почек.

Различают поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования (АДПП) и поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования (АРПП).

АДПП почти не отмечается у детей и известен как поликистоз взрослых [1]. АДПП встречается с частотой от 1:500 до 1:1000. АРПП в большей степени проявляется в детстве. Частота АРПП составляет 1:6000 – 1:40000 живорожденных младенцев. В отечественной и зарубежной литературе используют следующую терминологию (табл. 1).

Классификация поликистоза почек

До настоящего времени не существует единой общепринятой классификации поликистоза почек.

Согласно степени дилатации собирательных каналов почек и размера печеночного фиброза, Blyth и Ockenden предложили классификацию четырех различных подтипов АРПП [2].

Наиболее хорошо известная классификация (Osathanondh и Potter), имеет ограниченное значение для клинической практики. Смысловая пута-

ница с термином «синдром Поттера» или «фенотип Поттера» стала причиной непопулярности классификации. Однако морфологически-ориентированная классификация дает определение кистозным повреждениям, которые могут отличаться от сущности заболевания. Значение патоанатомической классификации показано Gillesen – Kaesbach с соавторами (1993). Описанные нарушения с характерным лицом (лицо Поттера), микроцефалией, врожденным пороком сердца и вовлечением печени неотличимы от тех, которые наблюдаются при аутосомно-рецессивном поликистозе почек.

Bosniak (1991) разработал классификацию почечных кист, основанную на особенностях УЗ-исследования, компьютерной томографии и внутривенной урографии. Данные этих исследований помогают дифференцировать доброкачественные кисты от кистозных новообразований.

В клинической практике наиболее часто используется классификация кистозных нарушений почек, предложенная K.Zerres в 1996 г., которая приведена в табл. 2 [2].

Таблица 1

Терминология поликистоза почек

В отечественной литературе	В зарубежной литературе
Поликистоз почек	Polycystic kidney disease
Поликистоз почек с аутосомно-доминантным типом наследования	Autosomal dominant polycystic kidney disease (cystic kidneys Potter type III)
Поликистоз почек взрослого типа	Adult polycystic kidney disease
АДПП	ADPKD
Поликистоз почек с аутосомно-рецессивным типом наследования	Autosomal recessive polycystic kidney disease (cystic kidneys Potter type I)
Поликистоз почек детского типа	Infantile polycystic kidney disease
АРПП	ARPKD

Таблица 2

Классификация кистозных нарушений почек (K.Zerres, 1996)

- 1.1 Аутосомно-рецессивный тип поликистоза почек (типа Поттер I)
- 1.2 Почечные и печеночные изменения по типу Поттер I как часть синдрома
2. Аутосомно-доминантный тип поликистоза почек (тип Поттер III)
- 2.1 Расположение в 16р хромосоме (PKD1)
- 2.2 Расположение в 4р хромосоме (PKD2)
- 2.3 Расположение в до сих пор неизвестной хромосоме (PKD3) – ни в 16р, ни в 4р хромосоме
3. Кистозная дисплазия (всей почки или ее сегмента)
- 3.1 Спорадическая, многофакторная
- 3.2 Адисплазия (аутосомно-доминантный тип наследования)
- 3.3 С аутосомно-рецессивным типом наследования (?)
- 3.4 С X-сцепленным типом наследования
- 3.5 Рено-гепато-панкреатическая дисплазия (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- 3.6 Кистозная дисплазия как часть синдрома
4. Гломерулокистозная болезнь
- 4.1 Спорадическая
- 4.2 Аутосомно-доминантная гипопластическая форма
- 4.3 Ранняя манифестация аутосомно-доминантного типа поликистоза почек
- 4.4 Последствие мочеточниковой обструкции (кистозные почки типа Поттер IV) (не наследуется)
- 4.5 Гломерулокистозная болезнь как часть синдрома
5. Простые кисты
6. Приобретенные кисты почек
7. Ювенильный нефронофтиз/ Медуллярная кистозная болезнь
- 7.1 Ювенильный нефронофтиз (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- 7.2 Синдромный комплекс ренально-ретикулярной дисплазии (аутосомно-рецессивный тип наследования)
- 7.3 Медуллярная кистозная болезнь (аутосомно-доминантный тип наследования)
8. Медуллярная губчатая почка
- 8.1 Спорадическая
- 8.2 С аутосомно-доминантным типом наследования
- 8.3 С врожденной гемигипертрофией (не наследуется)
- 8.4 Ранняя стадия поликистозных болезней (аутосомно-рецессивный и аутосомно-доминантный тип наследования)
9. Внепаренхимальные кисты почек
- 9.1 Дивертикул чашечки
- 9.2 Окололоханочная лимфангиэктазия
- 9.3 Перинефральная киста

Молекулярно-генетические аспекты поликистоза почек

Аутосомно-доминантный поликистоз почек – генетически-гетерогенное нарушение. В настоящее время описаны мутации, как минимум, трех генетических локусов, повреждения которых являются причиной образования кист [3 – 7]. Наиболее значимой причиной возникновения АДПП являются мутации (дефекты сплайсинга, миссенс/нонсенс – мутации, делеции, инсерции и т.д.) в гене PKD1 (PKD – Polycystic Kidney Disease). Ген PKD1 располагается на хромосоме 16p13.3 и кодирует мембранный гликопротеин, полицистин, который может играть потенциальную роль во взаимодействиях клетка – клетка и клетка – матрикс.

Этот вариант АДПП встречается в 85% семей. Примерно 15% случаев АДПП ассоциируют

с мутациями в PKD2 гене, расположенном на хромосоме 4q13-23 и кодирующим протеин, который находится во взаимодействии с полицистином. В сравнительно малой группе семей описаны мутации, не связанные с генами PKD1 и PKD2. До настоящего времени не существует единого мнения о локализации данного гена и условно он назван PKD3. Предполагают, что дефект полицистина приводит к изменению внутриклеточных показателей и ослаблению цилиарной функции, что побуждает к аномальному развитию эпителиальные клетки канальцев [8].

В связи с тем, что белок полицистин участвует в передаче сигнала в клетках, необходимо изучение других ген-генных взаимодействий.

При *аутосомно-рецессивном поликистозе почек* генетический локус, ассоциированный с возникновением заболевания, располагается на хромосоме 6p21 [1, 9, 10]. Клинические проявления при АДПП определяются молекулярно-генетической гетерогенностью этого генетического локуса. Различия в фенотипических проявлениях заболевания у некоторых кровных родственников могут объясняться влиянием других генетических факторов, а также факторов внешней среды [2].

Патоморфология поликистоза почек

При *аутосомно-доминантном поликистозе почек* обе почки увеличены и наблюдаются корковые или паренхиматозные кисты, которые являются по сути расширенными трубочками [1].

Многие из ранних кист представляют аномалии базальных мембран канальцев. Инфильтрация близлежащего интерстиция макрофагами и фибробластами предположительно является ответной реакцией ткани на образование и увеличение кист. Кисты развиваются в меньшей части почечных канальцев за короткий период после рождения и прогрессивно увеличиваются, приводя к смерти младенцев от почечной недостаточности в возрасте примерно 1 года. Примечательно, что младенцы женского пола формируют почечную недостаточность в возрасте старше 2 лет, однако почечные кисты у них развиваются так же, как и у младенцев мужского пола. Главное отличие между поликистозными почками мальчиков и девочек состоит в характере воспалительного инфильтрата и фиброза. В экспериментальных моделях ту-булоинтерстициальные аномалии при АДПП сочетаются с кистозными образованиями [11]. Эпителиальные клетки стенок кист выделяют повышенный уровень хемокинов, таких как MCP-1 (хемо-протеин моноцитов-1) и остеопонтин. Факты свидетельствуют в пользу того, что нарушения

кистогенеза, а именно аномальный рост, развитие и окончательное формирование канальцев, побуждают клетки к выделению цитокинов. Повышение МСР-1 в моче и рост концентрации креатинина сыворотки отражают тяжесть нарушений. Однако из-за способности почек компенсировать значительное ухудшение функционирования гломерулярных единиц посредством гиперфльтрации через неповрежденные гломерулы, концентрация креатинина сыворотки возрастает позднее выделения в мочу патологических веществ. Своеобразным маркером тяжести повреждения и дисфункции почек при АДПП считают повышение выделения МСР-1 мочой задолго до того, как появятся значимые изменения в уровне креатинина сыворотки или протеинурии. Подавляющее большинство крупных кист не имеют связи с канальцами и функционируют как изолированные образования, заполненные жидкостью посредством трансэпителиальной секреции [12]. Увеличиваясь, кисты теряют связь с родоначальными канальцами и функционируют как изолированные образования с жидкостью. Диффузия хемокинов в близлежащий интерстиций через межклеточные пути может приводить к локальному притоку макрофагов, тубуло-интерстициальному фиброзу [11].

При аутосомно-рецессивном поликистозе почек обе почки значительно увеличены и в большинстве случаев обнаруживают огромное количество кист в коре и паренхиме. На ранней стадии заболевания гистопатология АДПП характеризуется образованием кист в проксимальных канальцах, позднее – кисты являются результатом генерализованного веретенообразного расширения собирательных каналов [13].

Расширенные собирательные каналы радиально ориентированы и проходят перпендикулярно к капсуле почки. Интерстиций и остаток трубочек не изменены во время рождения, в дальнейшем развитие интерстициального фиброза и атрофии канальцев приводят к потере почечной функции [1].

Клиника

Аутосомно-доминантный поликистоз почек. АДПП проявляется на четвертом или пятом десятке жизни протеинурией, макро- или микрогематурией и гипертензией. При сохранной почечной функции микроальбуминурию диагностируют в 37%. Объем почек считают маркером тяжести заболевания [14].

АДПП сопутствуют печеночные кисты, которые обычно бессимптомны, дефекты клапанов сердца; аневризмы в системе кровообращения головного мозга, которые могут приводить к внутри-

черепному кровоизлиянию [15]. Приблизительно 10% АДПП, больных имеют кисты в поджелудочной железе и менее 5% имеют кисты в селезенке. Кроме того, отмечались кисты яичников, семенных пузырьков, эпидидимиса (придаток яичка), железы гипофиза, паутинной оболочки и шишковидного тела.

АДПП может сочетаться с врожденным дефектом глаз в виде центральных катаракт, дистрофией или дисплазией сетчатки, микрокорией, отсутствием цилиарного тела, врожденной семейной слепотой [16, 17].

Многочисленные патологические изменения печени включают неправильное формирование пластинок каналов печени с сообщающимися кистозными элементами, а также комплексы Меенбурга [1]. Отмечалось расширение участков внутрипеченочных каналов (болезнь Кароли) и врожденный печеночный фиброз. Печеночные кисты увеличиваются с возрастом и становятся необыкновенно большими к 16 годам. Вероятно на кистогенез печени влияют эстрогены, так как хотя частота образования кист у женщин и мужчин почти одинакова, развитие больших печеночных кист наблюдается у женщин. Сопутствующие АДПП печеночные кисты часто не имеют симптомов, но могут вызывать боль и иногда осложняться кровотечением, инфекцией или печеночной венозной обструкцией из-за механического сдавливания печеночных вен, приводя к легкой гепатомегалии и экссудативному асциту.

Субарахноидальное кровоизлияние может являться результатом сочетанных церебральных артериальных аневризм [1].

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек. Диагностируется внутриутробно или вскоре после рождения, и в основном характеризуется более тяжелым течением. АДПП у детей часто сопровождается макро/микрогематурией и тяжелой гипертонзией.

При АДПП описан синдром Поттера с характерным лицом (уплощенный нос, западающий подбородок, эпикант, микрогнатия, мягкие, низко расположенные и аномальные ушные раковины), аномалиями конечностей, деформацией позвоночника и легочной гипоплазией, следствием которой является неонатальный респираторный дистресс-синдром со спонтанным пневмотораксом. Заболевание часто сочетается с врожденным печеночным фиброзом, различной степенью эктазий желчных протоков, гиперплазии желчных каналов, билиарным дисгенезом. Чаще всего имеет место легкая или тяжелая гепатомегалия, спленомегалия. Когда тяжесть печеночных манифеста-

ций превышает таковую у почек, нарушение называют врожденным печеночным фиброзом. Патогистологически врожденный фиброз печени связан с АРПП. Однако врожденный фиброз печени может ассоциироваться с кистозной болезнью почек при многих других нарушениях, таких как синдром Меккеля, синдром Jeune, различных синдромах: короткого ребра-полидактилии, синдроме Ivemark, атрезии влагалища и туберозном склерозе. Кроме того, врожденный фиброз печени наблюдается в сочетании с ювенильным нефронофтизом и в редких случаях с АДПП. По мнению некоторых авторов, врожденный фиброз печени скорее является проявлением аномалии билиарной системы, чем самостоятельным заболеванием.

При исследовании группы пациентов с врожденным фиброзом печени выявили, что 50-80% таких больных имели расширение трубочек мозгового вещества почек [2].

Летальный исход у детей с АРПП возможен в перинатальном периоде вследствие прогрессирующей почечной недостаточности, артериальной гипертензии или дыхательной недостаточности.

Наиболее острой проблемой у старших пациентов с АРПП и врожденным фиброзом печени является портальная гипертензия. Портальное кровотечение возникает на первом году жизни, у старших детей проявляется гематомезисом или меленой. Из-за расширения внутрипеченочных желчных протоков пациенты находятся под повышенным риском бактериального холангита. Различные аномалии желчных протоков (дилатация, пролиферация, кисты) и печеночный фиброз могут сочетаться с другими заболеваниями и генетическими синдромами (синдром Меккеля, 17-18 трисомия, склероз трубочек и дистрофия глотки, осложненная асфиксией), встречается в структурно наследственных синдромах [18].

У пациентов с АРПП встречаются многочисленные интракраниальные аневризмы, хотя гораздо реже, чем при АДПП [19].

Диагностика

Аутосомно-доминантный поликистоз почек. Анализ клинических проявлений в сочетании с родословной пациента обычно подтверждают диагноз. Пренатальная диагностика проводится с помощью УЗИ или методами ДНК-диагностики.

Минимальный УЗИ-критерий, позволяющий диагностировать АДПП у пациентов с риском 50% носительства гена АДПП, пересмотрен: в возрасте младше 30 лет – две кисты, от 30 до 59 лет – две кисты в каждой почке, старше 60 лет – четыре кисты в каждой почке. При минимальных про-

явлениях болезни размеры почек нормальные, их поверхность гладкая и маленькие кисты определяются в обеих почках. С возрастанием размера и количества кист они увеличивают почки без искажения почечного контура. При сплошных включениях проекция кист на почечные границы приводит к выпуклости контуров. При более выраженном заболевании паренхима почти совсем замещается множественными кистами. У пациентов с АДПП2 меньше кист, чем у пациентов с АДПП1. Размер кист на снимках варьирует, достигая 10 см и более в диаметре.

Неосложненные кисты содержат чистую жидкость соломенного цвета. Однако на снимках возможно наличие геморагии или белковых частиц в одной или более кистах. Между почками не исключается асимметрия количества и размера кист.

Кисты в большинстве случаев видимы при внутривенной пиелографии или компьютерной томографии. Радиографические исследования помогают подтвердить диагноз.

А.В. Шарпан считает возможным определение объема почек и кист с помощью обычной доступной техники МРТ. Метод более чувствителен, чем УЗИ и КТ. Кисты отделены от объемов почек, что обеспечивает понимание процесса развития болезни [14]. Потенциальные ошибки при КТ касаются маленьких кист, которые имеют внутрипочечное положение. В этих случаях для оценки рекомендуется более мелкий шаг разреза при КТ (5мм). Из-за широкой доступности неинвазивных методов исследования, таких как УЗИ, ангиография больше не используется для диагностики [2].

Аутосомно-рецессивный поликистоз почек. Клинические манифестации включают внутриутробное увеличение почек и маловодие, дисгенез желчевыводящей системы, портальный фиброз. В юности (в возрасте старше 20 лет) манифестации встречаются редко, а клинические симптомы больше схожи со взрослой формой поликистоза почек (АДПП).

Поликистоз почек предполагается по клиническим проявлениям и подтверждается УЗИ, которая показывает типично-увеличенные или одинаково гиперэхогенные почки. Так как УЗИ почек может давать ошибку при определении кист, как вариант диагностики может рассматриваться внутривенная пиелография. «Удачные» пиелограммы обнаруживают расширение собирающих каналов. Так как эти каналы расположены от коры до паренхимы, они выглядят как радиальные «жилки», похожие на спицы колеса. В спорных случаях может быть проведена открытая биопсия печени и правой почки к концу первого года жизни для того,

Таблица 3

Критерии классификации поликистоза почек и дисплазии почек (K. Zerges, 1996)

	АРПП	АДПП	Кистозная дисплазия
Синонимы	Инфантильный поликистоз.	Взрослый поликистоз почек.	Поттер IА (увеличенные). Мультикистозные почки (увеличенные).
Хромосомная локализация	Поттер I.	Поттер III.	Поттер IВ (гипопластичные).
Повреждение почки	Хромосома 6p (PKD3)	Хромосома 16p (PKD1) 85%. Хромосома 4q (PKD2) 15%.	-
Частота встречаемости	Обычно нет	Чаше похожи на Поттер III.	Часто.
Патология почек.	Около 1/6000 – 1/40000.	Около 1/1000.	Включая все типы; около 1/1000.
Макроскопический вид	Форма почки	Форма почки	Обычно теряет форму почки.
Размеры	Увеличены.	Увеличены. Норма только в начале.	Вариабельность от гипер- до гипопластических почек.
Симметричность	Симметрично.	Симметрично.	Чаше асимметрично. Симметричное вовлечение чаще при синдроме Поттера.
Микроскопия кист	Расширение собирательных каналов (90% или более перинатальной группы; 60% неонатальной группы; 25% инфантильной группы; 10% ювенильной группы).	Кисты во всех частях нефрона, включая собирательные каналы.	Обычно полностью теряет почечную архитектуру.
Диаметр кист	Изначально достигает 2 мм, длительно сохраняясь достигает 2 см.	Изначально маленькие, позднее различные, достигая нескольких сантиметров.	Различный, достигают нескольких сантиметров.
Соединительная ткань	Обычно не увеличивается	Обычно норма, на более поздних стадиях слегка увеличивается.	Увеличена.
Примитивные каналы	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Хрящевая ткань	Отсутствует	Отсутствует	Патологично, но не всегда.
Патология мочевого тракта	Нет других нарушений.	Нет других нарушений.	Дополнительные нарушения, часто обструкция мочеточника.
Изменения печени	Врожденный печеночный фиброз.	«Кистозная печень» примерно у 1/3 взрослых случаев. Редко у детей.	Отсутствуют
Сопутствующие симптомы	Кистозная поджелудочная железа (редко).	Аневризмы. Сердечно-сосудистые аномалии. Аневризмы грудной части аорты.	Очень часто различные сопутствующие нарушения.
Главные клинические манифестации	Неонатальный период: респираторный дистресс-синдром. С продолжительным выживанием, почечная недостаточность и портальная гипертензия (высокая изменчивость).	Начало в 30-50 лет, иногда детей, очень редко у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и почечной недостаточностью. Большие увеличение почек: протеинурия, гематурия, гипертензия, нефролитиаз, мочевая инфекция, мозговое кровоизлияние. Более мягкое течение при PKD2. Начало в детстве возможно только при PKD1.	Вариабельно: латентно (одностороннее вовлечение) или при синдроме Поттера. Часто симптомы от дополнительных нарушений.
Урография	Задержка выделения контраста до нескольких часов. Радиосоплющенные линейные поля в корковом и мозговом веществе почки представлены тонкими кистозными структурами. С возрастом, урограмма как при АДПП.	Круглые области свечения, почки увеличены, контуры почек фестончатые, чашечки удлинены и искажены, фляжковидная деформация чашечек, смешанная продольная ось почки. В редких случаях наблюдается при АРПП.	Почки обычно «немые» (отсутствует контраст). Случайные кальцификации, рассеянные на контурах почек.
УЗИ	Повышение эхогенности почечной паренхимы по всему корковому и мозговому веществу почки. На более поздних стадиях единичные кисты.	Кисты различных размеров в корковом и мозговом веществе почки, с ранней манифестацией иногда не отличимы от AR типа.	Утрата вида почки, конгломерат кист различных размеров достигают нескольких сантиметров в диаметре.
Риск для сибсов	25%	50% (В исключительно редких случаях спонтанных мутаций риска нет).	Не известен, обычно ниже 10%. (В редких случаях AR, AD или X-сцепленное наследование.)
Риск для детей	Ниже 1% (Если только непораженный родитель не родственник пораженному человеку, или нет случая в ее/его семье).	50%	Обычно ниже 10%. (в редких случаях аутосомного наследования до 50%)
Манифестация у пораженных членов семьи	Чаше похожее течение у сибсов.	Вариабельна. Чаше одинаковая в однородной семье, возможен повтор ранних манифестаций.	Вариабельна. В однородной семье возможны агенезия почек, дисплазия, корковые кисты и гидронефроз.
Почки родителей	Нет изменений.	Проявление у одного пораженного родителя (если родители слишком молоды, для проявления кистозных изменений на УЗИ). Редкие случаи спонтанных мутаций.	Односторонняя агенезия или дисплазия до 10% у 1% больных.
Пренатальная диагностика	По УЗИ: повышение эхогенности, нарастающее матоводие. Чаше видимы только во 2-й половине беременности. Биохимические методы не убедительны. В информационных семьях по анализу сцепления.	В редких случаях по УЗИ. В осведомленных семьях по анализу сцепления. Проблемы генетической гетерогенности. В отдельных семьях - прямой анализ мутаций.	Возможно рано при беременности по УЗИ.
Последовательность Поттера	Редко	Редко	Присутствует при двусторонних поражениях

Примечание. АРПП – аутосомно-рецессивный поликистоз почек; АДПП – аутосомно-доминантный поликистоз почек; PKD (Polycystic Kidney Disease) – поликистоз почек; PKD 1, 2, 3 – ген поликистоза почек (1, 2, 3); AR – аутосомно-рецессивный тип наследования; AD – аутосомно-доминантный тип наследования.

чтобы подтвердить диагноз и разрешить генетические вопросы [1].

Дифференциальный диагноз

Дифференциальная диагностика АДПП проводится с почечными кистами, сочетанными с туберозным склерозом и болезнью Хиппеля-Линдау, которые являются аутосомно-доминантными нарушениями.

При подозрении на АДПП необходимо исключить другие причины двустороннего увеличения почек, такие как гидронефроз, опухоль Вильмса, тромбоз почечных вен.

В практической нефрологии часто приходится дифференцировать поликистоз почек от кистозной дисплазии почек. Теория «Bud» (бутона) предполагает, что если зачаток мочеточника разрастается в аномальном месте, имеет место неправильное проникновение и индукция бластемы метанефрона, что приводит к аномальной почечной дифференциации [1]. Почечная дисплазия может развиваться на фоне тяжелой обструктивной уropатии на ранней стадии гестации как при тяжелых случаях уретральных задних клапанов, так и в случае мультикистозной дисплазии почки, при которой часть мочеточника отсутствует.

Мультикистозная почка – это врожденное состояние, при котором почка фактически замещена полностью кистами, не функционирует и является результатом атрезии мочеточника. Размер почки может сильно варьировать (часто являясь причиной увеличения живота новорожденного). Частота встречаемости 1:2000. Мультикистозная почка обычно – одностороннее поражение, обнаруживается во время антенатального УЗИ. Двусторонние мультикистозные почки несовместимы с жизнью.

При почечной гипоплазии почка маленькая, имеет меньшее количество чашечек и нефронов. Необходимо отличать от аплазии, при которой почка рудиментарна. Редкая форма двусторонней гипоплазии называется олигомеганефрония, при которой количество гипертрофированных нефронов снижено.

Почка Аск – Упмарка также именуется сегментарной гипоплазией. Относится к маленьким почкам, обычно весит не более 35 грамм, с одной или более глубокими выемками (желобками) на боковой выпуклости, ниже которых паренхима состоит из трубочек, похожих на таковые в щитовидной железе. Большинство пациентов в возрасте 10 лет и более во время постановки диагноза имеют тяжелую гипертензию, которую обычно лечат нефрэктомией.

Критерии дифференциальной диагностики по-

ликистоза почек, разработанные K.Zerres (1996), представлены в табл. 3 [2].

Прогноз, лечение

Течение болезни может осложняться кровоизлиянием, инфицированием или разрывом кист. Приблизительно 6% кист осложняются кровоизлиянием как следствием травмы, выпячивания или кровоточивости стенки кисты. Результатом разрыва геморрагической кисты может быть околопочечная гематома.

Большое внимание уделяется роли дефекта полицистина в формировании неопластических процессов. Предполагают модифицирующее влияние на прогрессирование АДПП инсерционно-делеционного полиморфизма АПФ [20 – 22].

Пациенты с аутосомно-доминантным поликистозом почек часто имеют 2 или 3 нормальных беременности, прежде чем будет обнаружен скрытый поликистоз. Если почечная функция ухудшается в начале беременности пациентки, то возможно быстрое прогрессирование почечной недостаточности [23]. Вне беременности ухудшение состояния обычно постепенное. Лечение поддерживающее. Последняя стадия почечной недостаточности у пациента при АДПП редко встречается в детском возрасте, обычно развивается к 60–70 годам.

При аутосомно-рецессивном поликистозе почек летальный исход возможен у младенцев в неонатальном периоде вследствие легочной или почечной недостаточности. В случаях увеличения продолжительности жизни до нескольких лет почки сжимаются в размерах, гипертензия становится менее тяжелой. Поддерживающее лечение у детей с артериальной гипертензией включает гипотензивную терапию. У пациентов, имеющих фиброз печени, прогноз портальной гипертензии неблагоприятен [1].

При исходе в почечную недостаточность, показаны диализ и пересадка почки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; Copyright, 2000: 1223, 1588 – 1589, 1620
2. Watson ML, Torres VE. *Polycystic Kidney Disease*. Oxford University Press Inc, New York: 1996
3. Calvet JP, Grantham JJ. The genetics and physiology of polycystic kidney disease. *Semin Nephrol* 2001; 21: 107 – 123
4. Bukanov N, Husson H, Russo R et al. Genomic and proteomic approach for analysis of cystogenesis in vitro and in vivo. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 4]: 366.
5. Rumberger B, Donauer J, Schieren G et al. Expression profiling of polycystic kidney disease and other renal diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 4]: 367
6. Zeltner R, Zhong G, Tian X et al. Gene expression profiling in murine models of ADPKD. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 4]: 368

7. Germino GG, Chapman AB. Autosomal dominant polycystic kidney disease. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S. (eds.) *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. USA: Mc Graw-Hill; 2001: 5467 – 5489
8. Igarashi P, Solmo S. Genetics and pathogenesis of polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2384 – 2398.
9. Guay-Woodford LM, Meucher G, Hopkins SD et al. The severe perinatal form of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) maps to chromosome 6p21.1-p12: implications for genetic consealing. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1101 – 1107
10. Alvarez V, Malaga S, Navarro M et al. Analysis of chromosome 6p in Spanish families with recessive polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrol* 2000; 14: 205 – 207
11. Zheng D, Wolfe M, Benjamin D et al. Urinary excretion of monocyte chemoattractant protein-1 in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2588 – 2595
12. Sullivan LP, Wallace DP, Grantham JJ. Chloride and fluid secretion in polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 903 – 916
13. Murcia NS, Woychik RP, Avner ED. The molecular biology of polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrol* 1998; 12: 721 – 726
14. Chapman AB, Guay Woodford LM, Grantham JJ et al. Renal structure in early autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): The Consortium for Radiologic Imaging Studies of Polycystic Kidney Disease (CRISP) cohort. *Kidney Int* 2003; 64 (3): 1035 – 1045
15. McDonald RA, Watkins SL, Avner ED. Polycystic kidney disease. In: Barratt T.M., Avner E.D., Harmon W.E. *Pediatric nephrology*. 4th edition. Copiring, 1999; Chapter 27: 459 – 474.
16. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СОТИС, СПб: 1997: 186 – 197
17. Izzedine H, Bodaghi B, Launay-Vacher V, Deray G. Eye and kidney: from clinical findings to genetic explanations. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 516 – 529
18. Папаян АВ, Стяжкина ИС. *Неонатальная нефрология: руководство*. Питер, СПб: 2002: 258 – 276, 398 – 410
19. Lilova MI, Petkov DL. Intracranial aneurysms in a child with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Pediatric Nephrol* 2001; 16: 1030 – 1032
20. Gogusev J, Murakami I, Doussau M et al. Molecular cytogenetic aberrations in autosomal dominant polycystic kidney disease tissue. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 359 – 366
21. Grantham JJ. Mechanisms of progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1997; 52: 93 – 97
22. Hoher B, Kalk P, Slowinski T et al. ETA Receptor blockade induces tubular cell proliferation and cyst growth in rats with polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 367 – 376
23. Kincaid-Smith P. Pregnancy – related renal disease. In: Seldin D.W., Giebich G (ed). *The Kidney: Physiology and pathophysiology*. Raven Press, New York; 1985: 2055.

Поступила в редакцию 11.03.2004 г.

© А.Г.Кучер, И.Г.Каюков, А.М.Есаян, Ю.А.Ермаков, 2004
УДК 547.96:611.61

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

ВЛИЯНИЕ КОЛИЧЕСТВА И КАЧЕСТВА БЕЛКА В РАЦИОНЕ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОЧЕК

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

QUANTITY AND QUALITY OF DIETARY PROTEIN AND THE KIDNEY

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

Ключевые слова: белковые нагрузки, функциональное состояние почек, скорость клубочковой фильтрации.

Key words: protein loads, functional state of the kidneys, glomerular filtration rate.

ВВЕДЕНИЕ

В силу своей гомеостатической роли в организме почки чрезвычайно чувствительны к количественным и качественным изменениям рациона питания. Вариации в его характере неизбежно отражаются на деятельности данного органа. При этом все сдвиги в функционировании почек направлены на нивелирование возможных резких изменений основных параметров гомеостаза: осмотического давления и концентрации ионов во внеклеточной жидкости, рН крови и др. [1]. Такие реакции реализуются за счет вовлечения всех сложных нейрогуморальных систем регуляции деятельности почек (ренин-ангиотензин-альдостероновой, вазопрессиновой, простагландиновой, атриального натрийуретического пептида, системы паратгормон – витамин D_3 – кальцитонин и многих других), что в конечном итоге изменяет экскреторные возможности органа. Это позволяет либо выделять те или иные вещества при их избытке, либо экономить их при недостатке в пище.

Несмотря на то, что почки очень чувствительны даже к малейшим колебаниям содержания различных ингредиентов в рационе, для полного становления ренального ответа на изменения поступления конкретного вещества может понадобиться разное время. Большая длительность становления хронического адаптивного ответа почек на сдвиги в характере питания связана с необходимостью синтеза новых белков (ферменты, транспортеры и др.) [1,2].

Помимо экскреторной деятельности, почки осуществляют еще ряд важнейших функций, в частности – метаболическую. Они являются одним из основных мест глюконеогенеза и активно участвуют

в обмене липидов [3]. При этом четкую грань между разными сторонами функционирования почек иногда провести крайне сложно. В частности, дефицит кальция провоцирует активацию в почечной ткани процесса гидроксилирования $25(OH)D_3$ в $1,25(OH)_2D_3$ и секрецию паратгормона. Все это приводит к нарастанию тубулярной реабсорбции кальция и, соответственно, к снижению его выделения. Другим аналогичным примером может быть накопление в организме протонов, в том числе за счет повышенного потребления белка. В данной ситуации будет происходить не только увеличение секреции ионов водорода вставочными α -клетками связующих канальцев и кортикальных собирательных трубок и экскреции титруемых кислот, но и усиление биосинтеза аммония (аммониогенез) [4].

Таким образом, особенности рациона отражаются на разных сторонах деятельности почек. При этом возможны ситуации, в которых орган, особенно поврежденный, будет испытывать значительные перегрузки, что, в свою очередь, может вызывать дальнейшие нарушения его структуры и функции. В таком плане весьма существенны воздействия протеинов, содержащихся в рационе, на почечную гемодинамику и некоторые другие стороны функционирования почек.

В этом сообщении на основе литературных и собственных данных мы постараемся рассмотреть ряд изменений деятельности почек при вариациях поступления в организм белка и его дериватов у здоровых людей и пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), преимущественно недиабетической природы. Кроме того, здесь не предполагается рассматривать изменения кислотно-основного равновесия, возникающие при различных уровнях потребления протеинов.

Функциональная реакция почек здоровых людей на белковую нагрузку. Нарастание почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) при повышенном потреблении белка, острых пероральных нагрузках протеинами или инфузиях аминокислот доказаны многими исследователями [5-12]. В большинстве работ указывается на пропорциональный рост скорости клубочковой фильтрации и почечного плазмотока в данной ситуации, поэтому величины фильтрационной фракции (ФФ) остаются неизменными [8, 12-16]. Лишь в единичных сообщениях регистрировался опережающий рост фильтрации по сравнению с кровоснабжением при инфузии аминокислот, что закономерно увеличивало ФФ [9]. Существуют свидетельства того, что растительные белки вызывают менее выраженную гиперфильтрационную реакцию, чем животные [14,15, 17-20]. Кроме того, нарастание СКФ или почечного кровотока в ответ на введение аминокислот регистрировалось не всегда [19, 21].

Необходимо отметить и не только больший прирост СКФ, но и существенное удлинение периода гиперфильтрации при однократном пероральном назначении высоких доз мясного белка по сравнению с растительным [12, 17, 22]. Возможно, это объясняется более медленным перевариванием и всасыванием больших количеств мяса в желудочно-кишечном тракте.

В контексте представленных выше сведений более подробного упоминания заслуживают результаты ряда исследований, выполненных в НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова с нашим участием.

Существует определенный порог величины белковой нагрузки, способной вызвать гиперфильтрацию. Значение этого порога для мясного белка существенно ниже, чем для растительного. Например, у здоровых людей достоверный рост клиренса креатинина имел место при однократном назначении *per os* «красного мяса» из расчета 0,5 г белка/кг идеальной массы тела (ИМТ), в то время как применение аналогичных количеств растительного белка в виде соевого изолята (SUPRO 760) не приводило к достоверному повышению СКФ [18].

Комбинация же мяса и соевого изолята в суммарном белковом эквиваленте, даже превышающем его величины в предыдущей серии наблюдений (по 0,3 г/кг ИМТ животного и растительного белка), сколь-нибудь заметного увеличения C_{CR} не вызывала [19]. Следовательно, синергизм между растительными и животными протеинами в развитии гиперфильтрационной реакции либо отсутствует, либо выражен слабо. Все

это может косвенно свидетельствовать в пользу того, что механизмы увеличения СКФ при приеме растительных и животных белков различаются. Причины таких различий практически неизвестны.

В целом, пути развития гломерулярной гиперфильтрации при нагрузках белком и аминокислотами также остаются неясными. Обсуждается возможность участия ряда факторов: заинтересованность ренин-ангиотензиновой системы, активация секреции глюкагона, усиление синтеза оксида азота вследствие повышения доставки L-аргинина к местам образования NO в почках, подавление активности механизма канальце-клубочковой обратной связи [7,11,23,24]. Не исключают и прямого вазодилаторного воздействия аминокислот, в том числе не только L-аргинина, но и глицина и аланина [12,22,25], на приносящую артериолу [11]. Несомненных доказательств справедливости каждой из этих точек зрения нет.

В свое время мы при исследовании двух групп здоровых лиц, получавших нагрузки мясом и соевым изолятом в эквиваленте 1,0 г белка/кг идеальной массы тела (ИМТ), обнаружили корреляцию между отношением: концентрация хлора в моче/осмолальность мочи и клиренсом креатинина [17]. На основе этих данных предположили, что экскреция дополнительных количеств осмотически активного вещества – мочевины, образующихся за счет метаболизма избытка протеинов, поступающих в организм, изменяет состав канальцевой жидкости, притекающей к области плотного пятна, в том числе уменьшая в ней относительную концентрацию хлора. Последнее (снижение концентрации хлора) подавляет активность механизма канальце-клубочковой обратной связи и в конечном итоге приводит к гиперфильтрации.

В дальнейшем мы, как и некоторые другие исследователи [26], зарегистрировали достоверное нарастание клиренса креатинина у здоровых добровольцев на фоне острых пероральных нагрузок мочевиной в количестве эквивалентом 1,0 г белка/кг ИМТ [19]. Эти данные могут служить косвенным подтверждением гипотезы, высказанной выше. Необходимо, однако, подчеркнуть, что «мочевинный механизм» развития послебелковой гиперфильтрации, безусловно, не является единственным [27].

Определенное значение в повышении СКФ на фоне белковых нагрузок могут сыграть и изменения гомеостаза и почечного транспорта некоторых катионов, в частности, кальция [19] (см. ниже).

Гипотетические причины развития «послебелковой» гиперфильтрации:

- вовлечение ренин-ангиотензиновой системы;
- активация секреции глюкагона;

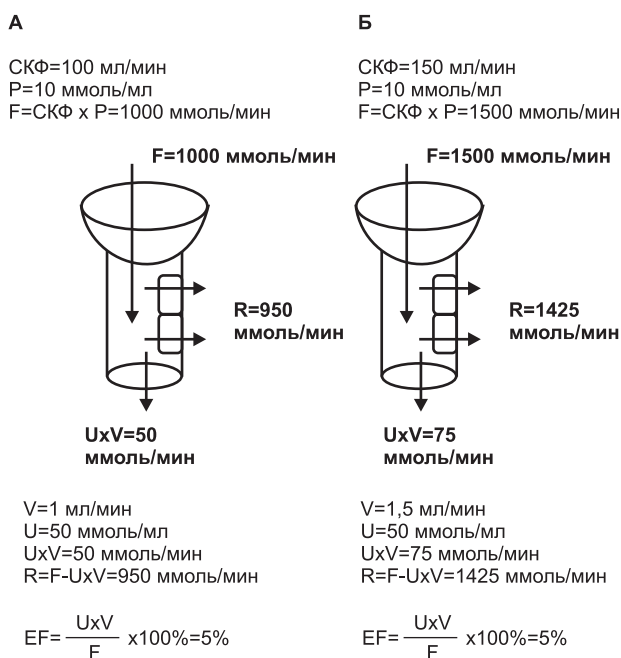


Рис. 1. Пример, поясняющий формирование транспортной перегрузки тубулярных клеток в условиях гиперфилтрации, индуцированной нагрузками белком, или его дериватов. А - обычные условия, Б - состояние гиперфилтрации. Р - концентрация условного вещества в плазме крови. F, U, U x V, R, EF - фильтрационный заряд, концентрация в моче, абсолютная экскреция, абсолютная реабсорбция, экскретируемая фракция этого вещества. V - минутный диурез. При пропорциональном росте СКФ и абсолютной экскреции в полтора раза неизменное число тубулярных клеток вынуждено реабсорбировать значительно больше вещества, что резко увеличивает нагрузку на одну клетку.

- усиление синтеза NO за счет увеличения доставки L-аргинина к местам образования оксида азота в почках;

- подавление активности механизма канальце – клубочковой обратной связи, в том числе, за счет необходимости экскретировать большие количества мочевины;

- прямое вазодилататорное действие аминокислот (L-аргинина, глицина, аланина);

- изменения гомеостаза и (или) почечного транспорта кальция.

Спорными остаются и представления о конкретных путях реализации гиперфилтрационной реакции в почках при усиленном потреблении протеинов. Одни исследователи предполагают, что избыток аминокислот приводит к заметному снижению сопротивления как в афферентной, так и в эфферентной артериолах при неизменных величинах транскапиллярного гидростатического градиента и коэффициента гломерулярной ультрафилтрации, т. е. гиперфилтрация в ответ на нагрузку аминокислотами является следствием нарастания почечного плазмотока, связанного с вазодилатацией [23, 28]. Другие, не отрицая роли общей гломерулярной вазодилатации в увеличении почечного кровотока на фоне нагрузки белком, ос-

новное значение в увеличении СКФ отводят преимущественному уменьшению тонуса приносящей артериолы [24]. Все же есть больше оснований полагать, что развитие послебелковой гиперфилтрации в целом связано с уменьшением афферентного сосудистого сопротивления, увеличением гломерулярного кровотока и транскапиллярного градиента гидростатического давления (совместно приводящих к нарастанию фильтрационного давления) и снижением коэффициента гломерулярной ультрафилтрации (K_p) [8, 12, 14-16, 29]. Уровень онкотического давления также несколько снижается из-за развития незначительной гиперволемии на фоне белковой нагрузки и последующей дилуции плазмы [29]. Уменьшение коэффициента гломерулярной филтрации при повышенном приеме белка предположительно рассматривается как компенсаторная реакция, призванная ограничить неконтролируемое нарастание СКФ.

Таким образом, поступление больших количеств белка или аминокислот в организм даже у здоровых индивидуумов вызывает отчетливые сдвиги в состоянии почечной гемодинамики, неизбежно вызывающие рост интрагломерулярной гипертензии. Кроме того, учитывая тесную интеграцию различных сторон функционирования почек, можно ожидать и других последствий, в частности изменений тубулярного транспорта основных ионов и осмотически активных веществ. Последняя проблема была предметом наших исследований [17-19, 27, 30].

Рассматривая общие закономерности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфилтрации, индуцированной приемом белка или мочевины, следует обратить внимание на то, что данное состояние прежде всего сопровождается усилением абсолютной экскреции ионов и осмотически активных веществ (табл. 1). При этом экскретируемые фракции большинства изученных химических компонентов мочи (кроме кальция) не изменяются [30].

Сам факт пропорционального увеличения СКФ и абсолютной экскреции большей части исследованных составляющих мочи указывает не только на увеличение фильтрационной нагрузки на клубочки (фильтрационного заряда того или иного вещества), но и на существенное нарастание реабсорбции в пересчете на одну канальцевую клетку [30]. Логично представить, что количество клеток, обеспечивающих процесс реабсорбции, остается неизменным, если применяемые нагрузки не включают в работу «дремлющие» нефроны, наличие которых, с точки зрения современных представлений о регуляции почечной гемодинамики, маловероятно

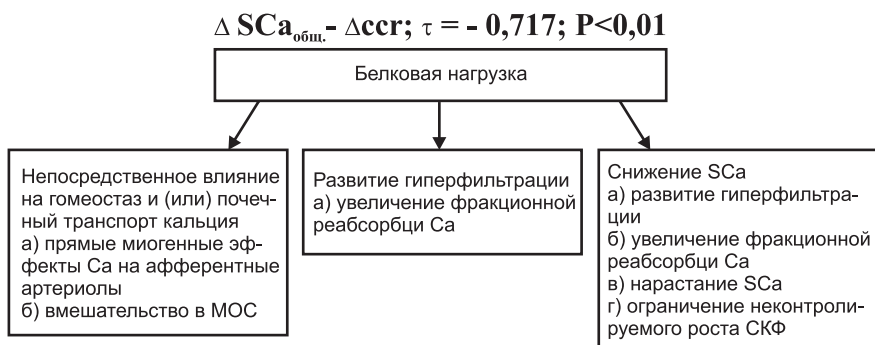


Рис. 2. Изменения гомеостаза и почечного транспорта кальция в условиях белковых нагрузок. $\Delta S\text{Ca}_{\text{общ.}}$ - изменения концентрации общего кальция в сыворотке крови в процессе белковой нагрузки. ΔCcr - изменения клиренса креатинина в процессе белковой нагрузки. τ - коэффициент ранговой корреляции Кендалла.

(см. ниже). В такой ситуации возрастание СКФ с примерно пропорциональным, но не опережающим увеличением абсолютной экскреции вызовет неизбежное увеличение и абсолютной реабсорбции соответствующего ингредиента. Именно поэтому одна тубулярная клетка будет вынуждена транспортировать большие количества данного вещества (рис. 1). Негативные последствия такой перегрузки клубочков и канальцев (особенно длительной) в настоящее время не оставляют сомнений.

Ситуация с изменениями почечного транспорта кальция в условиях гиперфильтрации у здоровых людей заслуживает отдельного рассмотрения. Нарастание абсолютной экскреции данного элемента сопровождается снижением его экскретируемой фракции. То есть перегрузка тубулярных клеток этим катионом оказывается относительно большей по сравнению, например, с перегрузкой натрием или калием [19,30].

Следует отметить и то, что изменения уровня кальция в сыворотке крови оказались достоверно связанными с нарастанием клиренса креатинина. Отмечено, что при низких или даже отрицательных приростах величин концентрации общего кальция сыворотки увеличение C_{CR} было наибольшим [30]. На основе описанных выше результатов можно высказать некоторые предположения (рис. 2).

Во-первых, не исключено, что примененные в данной работе нагрузки белком и его дериватами способны оказывать непосредственное влияние на гомеостаз и (или) почечный транспорт кальция. Учитывая важную роль ионов кальция в регуляции почечной гемодинамики как за счет прямых миогенных эффектов на афферентную гломерулярную артериолу, так и участия в реализации механизма канальце-клубочковой обратной связи [31], допустимо предположить, что такие сдвиги в гомеостазе и тубулярном транспорте кальция могут участвовать в развитии феномена гиперфильтрации. Во-вторых, нельзя исключить, что гиперфиль-

трация сама по себе может привести к тем изменениям почечного транспорта кальция, которые и были зарегистрированы в настоящем исследовании. Отдать предпочтение одному из этих предположений на основании полученных данных не представляется возможным. Неясными остаются и пути, по которым нагрузки белком и его дериватами могут воздействовать на гомеостаз кальция.

Наконец, на основе действующих представлений о функционировании механизма канальце-клубочковой обратной связи можно предположить, что нарастание фракционной реабсорбции кальция на фоне применяемых нагрузок, наоборот, служит фактором, ограничивающим неконтролируемый рост скорости клубочковой фильтрации. Об этом же могут косвенно свидетельствовать большие величины нарастания клиренса креатинина при меньших или даже отрицательных приростах концентрации кальция в сыворотке крови. В этом случае, относительно меньшее увеличение фильтрационного заряда кальция уменьшит потенциальный плацдарм его тубулярной реабсорбции и, в конечном итоге, ограничит рост концентрации данного элемента в цитозоле канальцевых клеток. Кроме того, относительная «гипокальциемия» у лиц с максимальным повышением клиренса креатинина может создавать условия для уменьшения входа кальция в гладкомышечные клетки клубочковых сосудов, способствуя снижению их тонуса [30]. Однако из-за очень высокого градиента «внеклеточный кальций/внутриклеточный кальций» [32] последний механизм представляется менее вероятным.

Таким образом, в почках здоровых людей острые пероральные нагрузки растительными протеинами (в том числе протеинами из соевых бобов) вызывают менее выраженную гиперфильтрацию по сравнению с мясными белками. Не исключено, что нарастание СКФ при белковых нагрузках в некоторой мере связано с изменениями состава тубулярной жидкости вследствие большей экскреции конечного метаболита протеинов – мочевины. Пути развития гиперфильтрации при нагрузках растительными и животными белками, по-видимому, различаются, хотя для раскрытия причин таких различий, как и собственно механизмов становления гиперфильтрационной реакции, несомненно, требуются дальнейшие исследования. Однако существенно меньшая степень потенциальной ги-

Таблица 1

Функциональные последствия индуцированной белковой нагрузкой и «естественной» гиперфилтрации (возникающей на фоне уменьшения функциональной паренхимы почек) у здоровых и больных ХГН

Показатели	Здоровые	Пациенты-респонденты без азотемии	Пациенты-респонденты с азотемией	Пациенты-нереспонденты без азотемии	Пациенты-нереспонденты с азотемией
Минутный диурез	↑	↑	↑	↑	↑↓
Абсолютная экскреция:					
креатинина	↑	↑	↑	↑	↑
мочевины	↑	↑	↑	↑	↑↓
калия	↑	↑	↑↓	↑	↑↓
натрия	↑	↑	↑↓	↑	↑↓
кальция	↑	↑ ^a	↑↓	↑↓	↑↓
хлора	↑	↑↓	↑↓	↑	↑↓
неорганического фосфора	↑	↑	↑↓	↑↓	↑ ^a
осмотически активных веществ	↑	↑	↑	↑	↑ ^a
Фракционная экскреция:					
воды	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑↓
кальция	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓
осмотически активных веществ	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↑↓

Примечание. «↑» или «↓» – различия достоверны по сравнению с соответствующим контролем; «а» – $0,05 < p < 0,1$; «↑↓» – различия недостоверны по сравнению с соответствующим контролем. Здоровые, пациенты-респонденты без азотемии и с азотемией: состояние гиперфилтрации, вызванной нагрузкой белком или его дериватами – внеагрузочные условия; пациенты-нереспонденты без азотемии – пациенты-респонденты без азотемии во внеагрузочных условиях; пациенты-нереспонденты с азотемией – пациенты-респонденты с азотемией во внеагрузочных условиях.

перфилтрации, способной развиться при применении соевых изолятов, дает дополнительные основания рекомендовать их в качестве пищевых добавок в малобелковые рационы пациентов с ХБП.

Гемодинамические последствия поступления больших количеств белка у пациентов с патологией почек. В настоящее время гломерулярные гиперперфузия, гиперфилтрация и тесно связанная с ними внутриклубочковая гипертензия рассматриваются как факторы, во многом определяющие прогрессирование и даже инициацию (пример – диабетическая нефропатия) хронических заболеваний почек [28, 33-36]. В данной связи понятен интерес исследователей к изучению тех маневров, которые могут оказать влияние на гемодинамику почек у пациентов с их заболеваниями. В качестве таких воздействий первоочередное внимание привлекают нагрузки белком или аминокислотами у больных с почечной патологией, не связанной с сахарным диабетом. Многие отмечали, что при достаточно выраженной ХБП отсутствует способность к увеличению СКФ [5, 13, 37-39]. С другой стороны была показана возможность нарастания СКФ и почечного кровотока у больных с ренальной патологией даже при наличии более чем отчетливого снижения функции органа [10, 14, 24,25, 29]. При этом, как и у здоровых лиц, филтрация и почечный плазматок обычно увеличивались пропорционально, из-за чего не менялись значения ФФ [14-16, 25,29]. Интересно, что в ряде исследований, при отчетливом снижении функции почек зарегистрировано даже большее

нарастание СКФ или почечного плазматока в относительном, а у доазотемических пациентов иногда и в абсолютном выражении, по сравнению со здоровыми людьми [10, 24,30].

Ответ почек на нагрузку белком, аминокислотами или назначение небольших доз допамина у пациентов с нефропатиями в настоящее время рассматриваются в качестве важного функционального теста [5,7,13, 37,38, 40-43]. При этом, в соответствии с теорией гломерулярной гиперперфузии/гиперфилтрации, предполагается, что больные, способные увеличивать СКФ в данных условиях, имеют т.н. «почечный функциональный резерв» (ПФР) и соответственно меньшее количество погибших нефронов. Подразумевается также, что у пациентов с относительно сохранным ПФР должно наблюдаться более медленное прогрессирование ХБП. Тем не менее, результаты сколь-нибудь серьезных работ, позволяющих отвергнуть или подтвердить эту точку зрения, нам пока неизвестны.

Одной из особенностей реакции почек на белковую нагрузку у нефрологических больных (по крайней мере у тех, кто способен хоть как-то на нее отвечать), по-видимому, также является запаздывание нарастания СКФ после приема протеина и более медленное ее возвращение к исходному уровню по сравнению со здоровыми [10,29,44-49].

У некоторых пациентов с различной патологией в ответ на пероральный прием большого количества протеина или инфузию аминокислот может наблюдаться парадоксальное снижение СКФ [13,16,50,51]. Это продемонстрировано при ДН [13],

Таблица 2

Возможные типы изменений СКФ в ответ на однократную белковую нагрузку у больных с патологией почек

Тип ответа	Характеристика
«Нормальный»	Увеличение СКФ в раннем периоде нагрузки с быстрым возвращением к исходному уровню
«Затяжной»	Увеличение СКФ в раннем периоде нагрузки сохраняется на всем ее протяжении
«Рефрактерный»	Изменения СКФ в ответ на прием белка отсутствуют
«Отсроченный»	Увеличение СКФ в раннем периоде нагрузки отсутствует и появляется к ее окончанию
«Парадоксальный»	Снижение СКФ в ответ на нагрузку
«Парадоксально-отсроченный»	Снижение СКФ в раннем периоде нагрузки и нарастание этого показателя выше исходного уровня к окончанию исследования

эссенциальной гипертензии [51] и IgA-нефропатии [16], различных морфологических формах хронического гломерулонефрита (ХГН) [27], при некоторых вариантах хронического пиелонефрита [52].

По типу ответа на нагрузки протеинами предложено деление больных на респондеров (увеличивающих СКФ) и нереспондеров (не увеличивающих или даже уменьшающих СКФ) [51].

Таким образом, в свете литературных и собственных данных достаточно вероятными представляются как возможность увеличения СКФ у части больных заболеваниями почек, в том числе в азотемической стадии заболевания, так и наличие пациентов с отсутствием нарастания или даже снижением данного параметра («парадоксальный» тип ответа при однократном приеме больших количеств белка). Возможные варианты изменений СКФ при однократной белковой нагрузке представлены в табл. 2.

Следует подчеркнуть, что выделение разных вариантов изменений СКФ на белковую нагрузку достаточно условно. В частности «нормальный», в нашем понимании, тип ответа может быть констатирован тогда, когда прирост СКФ по отношению к исходному уровню превышает некоторую пороговую величину (см. ниже). При этом у пациента с заболеванием почек величина этого прироста как в относительном, так, иногда, и в абсолютном выражении может быть больше или меньше, чем у здоровых людей. То есть основным критерием данного вида реакции является не величина ответа, а характер изменений СКФ во времени (см. табл. 2).

Кроме того, необходимо учитывать и вид нагрузки, и характер проведения ее процедуры. Например, как уже указывалось выше, при использовании больших доз мяса здоровым людям свойственен скорее «затяжной» тип ответа [17], что в данной ситуации для них, естественно, совершенно нормально.

Очень важна и величина порога, на которую должна отклониться стимулированная СКФ по сравнению с исходной, чтобы можно было диагностировать

ее действительное нарастание или снижение. Этот порог опять же решающим образом зависит от типа нагрузки, особенностей процедуры исследования и вида тест-агента, применяемого для измерения СКФ. Поскольку никаких общепринятых правил выполнения таких функциональных тестов не существует, критерии их оценки каждая лаборатория вынуждена в значительной степени вырабатывать самостоятельно. Все же можно предположить, что о фактическом изменении СКФ в условиях нагрузки протеинами можно говорить тогда, когда значение ее отклонения в ту или иную сторону составляет не менее 10%–15% от базального.

Для выделения того или иного типа ответа СКФ необходима и достаточная общая длительность процедуры, которая, по нашему опыту, не должна составлять менее 4 ч. Кроме того, в ходе самого исследования, естественно, должно быть несколько клиренсовых периодов, в которых непосредственно определяется СКФ. В силу отсутствия единого подхода частота и длительность этих периодов также выбираются достаточно произвольно каждой исследовательской группой.

Основную причину отсутствия ПФР усматривают в повышенной исходной фильтрационной нагрузке на функционирующие клубочки [40,51, 53,54]. В пользу этого могут свидетельствовать

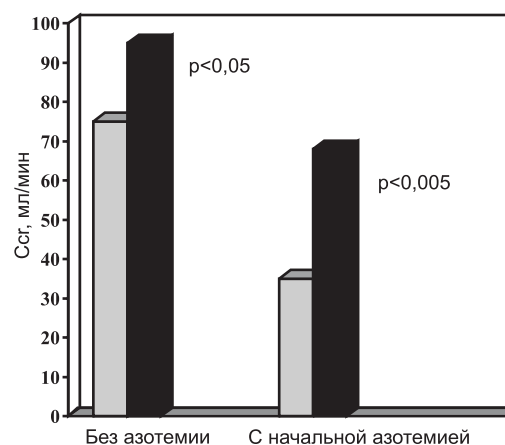


Рис. 3. Исходные значения клиренса креатинина у пациентов-респондеров (светлые столбцы) и пациентов-нереспондеров (темные столбцы) с ХБП.

уменьшение первоначальной гиперфилтрации и нарастание ПФР у больных с сахарным диабетом (СД) при компенсации заболевания [40], частичное восстановление почечного резерва в отдельных случаях ремиссии нефротического синдрома (НС) при ХГН [37] или умеренное нарастание этого показателя у отдельных пациентов после применения ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) [50].

В свою очередь, результаты наших исследований показали, что больные ХГН как с азотемией, так и без нее, но способные увеличивать C_{CR} при белковых нагрузках, имели достоверно меньшие значения данного параметра во внегрузочных условиях, чем пациенты-нереспондеры (рис. 3). Кроме того, у первых в базальном периоде отмечались значимо меньшие уровни абсолютной экскреции мочевины, осмотически активных веществ и ряда ионов [44].

Последнее обстоятельство, как уже указывалось ранее, является характерной чертой индуцированной гиперфилтрации у здоровых людей и, как будет показано ниже, – у больных-респондеров.

Таким образом, ряд пациентов с патологией почек в условиях обычного для них пищевого режима, по-видимому, имеют более высокий исходный суммарный уровень СКФ, чем другие, и это в значительной мере ограничивает их способность к дальнейшему наращиванию этого параметра в условиях нагрузки белком.

Чем определяется характерная для каждого конкретного пациента с патологией почек величина внегрузочной СКФ не вполне ясно. Возможно, она зависит от свойственного индивидууму потребления белка. В частности, у больных с нарушенной функцией почек, находящихся на высоко- или среднебелковых диетах, потенциально способствующих увеличению СКФ и эффективного почечного плазмотока (ЭПП), обнаруживали меньший ПФР, чем у пациентов, придерживающихся низкобелкового рациона [5,13]. Однако при этом оказалось, что максимальная фильтрационная способность почек (максимально достижимый уровень СКФ после белковой нагрузки) строго индивидуальна, высоко воспроизводима у каждого индивидуума и не зависит от фонового потребления протеина [5].

Напротив, при гломерулопатиях отмечали улучшение характеристик гемодинамического ответа почек на инфузию аминокислот после ограничения белка в рационе [6].

Более высокая исходная экскреция одного из конечных продуктов метаболизма белка – мочевины у пациентов-нереспондеров с ХГН, обнаруженная нами, также может косвенно свидетельствовать в пользу

значимости индивидуального уровня потребления протеина с пищей в определении базальной величины СКФ у больных с патологией почек [44].

С другой стороны, при гломерулонефритах находили наибольшие значения СКФ после нагрузки белком при более высоких исходных значениях этого показателя [29]. Однако несоответствие этих данных результатам других исследователей, по всей вероятности, кажущееся. В самом деле, наименьшие значения прироста инулинового клиренса в последней цитированной работе были отмечены у пациентов с наихудшим исходным состоянием функции почек. В то же время, по нашим данным, абсолютный прирост C_{CR} у больных-респондеров с ХГН без азотемии составил примерно 39,6 мл/мин, в группе таких же пациентов, но с наличием умеренной азотемии – 16,2 мл/мин [44]. Исходя из представленных выше сведений, скорее можно согласиться с точкой зрения N.G. De Santo и соавт. [10] о меньшем абсолютном (но не относительном) приросте величины СКФ при большей тяжести ХБП.

Сообщали также о сходных величинах прироста СКФ и ЭПП на фоне комбинированной острой нагрузки протеином и аминокислотами у одних и тех же больных с различными заболеваниями почек недиабетического происхождения, получавших как низко-, так и высокобелковые диеты [14].

Таким образом, у пациентов с патологией почек, в том числе и в стадии азотемии, количество белка в суточном рационе служит существенным, но не единственным фактором, определяющим индивидуальный базальный уровень СКФ у каждого больного. Вопрос о конкретных механизмах, участвующих в контроле величин СКФ в различных условиях у пациентов с заболеваниями почек, будет более подробно рассмотрен в следующем разделе.

Результаты белковых нагрузочных тестов у больных с патологией почек в свете теории гломерулярной гиперперфузии/гиперфилтрации. Важнейшим следствием результатов многих работ, упомянутых выше, является доказательство возможности изменений параметров почечной гемодинамики у больных с выраженной редукцией количества функционирующих нефронов при увеличении поступления белка с пищей. Данный факт, казалось бы, находится в определенном противоречии с теорией гломерулярной гиперперфузии/гиперфилтрации В.М. Brenner. Действительно, получается, что нефроны отнюдь не всех пациентов (или не все нефроны у конкретного больного) с относительно поздними стадиями ХБП работают с максимальной нагрузкой. Вследствие этого пострадавшие почки могут отвечать допол-

нительным нарастанием кровотока и фильтрации на какие-либо воздействия.

Наиболее простым объяснением таких взаимоотношений было бы наличие в почке резервных («дремлющих») нефронов. В обычном состоянии в клубочках этих нефронов кровотоки и ультрафильтрация должны быть ограничены до минимума. При необходимости усиления экскреторной деятельности органа, вызванной, например, белковой нагрузкой или сокращением функционирующей паренхимы, резервные нефроны поэтапно включаются в работу в зависимости от гомеостатических запросов организма. Все это приводит к суммарному нарастанию почечного кровотока и СКФ, хотя в случае выраженного уменьшения массы действующих нефронов (МДН) не до нормального или, тем более, сверхнормального уровня. Некоторые авторы полагают, что сохранность или отсутствие ПФР при заболеваниях почек, действительно, зависит (по крайней мере, частично) от наличия резервных нефронов, которые сохраняют способность реагировать на дополнительную белковую нагрузку [52]. На первый взгляд концепция резервных клубочков кажется достаточно привлекательной. Тем более, что с ее позиций можно объяснить одновременность гибели нефронов при развитии и прогрессировании заболеваний почек. В таком случае само «бездействие» защищает резервные нефроны от иммунных, токсических или гемодинамических повреждений.

С другой стороны, не ясно, почему в условиях выраженной ХБП, организм не задействует эти нефроны, расплачиваясь не только усугублением нарушений гомеостаза, но и усилением нагрузки на работающие, что неизбежно должно ускорять склерозирование последних. Другими словами, такой механизм адаптации к уменьшению МДН представляется менее выгодным, чем относительно равномерное нарастание кровотока и фильтрации в продолжающих функционировать гломерулах. Однако основной вопрос даже не в этом. Главная проблема – отсутствие явных доказательств существования резервных нефронов. О наличии резервных нефронов практически не упоминалось в доступных нам крупных современных руководствах по нефрологии, физиологии или патофизиологии почек [1, 55-57]. Наконец, авторы большинства цитированных выше оригинальных работ, посвященных влиянию белковых и аминокислотных нагрузок на почечную гемодинамику у пациентов с патологией почек, для объяснения полученных результатов также не привлекали концепцию резервных нефронов. В дальнейшем обсуждении мы также не будем использовать такие

представления, предпочитая опираться на более принятые подходы, хотя стопроцентной гарантии отсутствия резервных нефронов, естественно, дать невозможно.

Необходимо иметь в виду следующее. Во-первых, физиологический смысл гиперфильтрации в оставшихся клубочках – обеспечение экскреторной деятельности почек, позволяющей поддерживать при почечной недостаточности основные гомеостатические параметры на хоть сколь-нибудь приемлемом уровне. Не будь такого механизма, пациенты с паренхиматозными заболеваниями почек погибали бы очень быстро от тяжелой интоксикации и необратимых нарушений гомеостаза. Однако то, что позитивно для организма в целом, крайне отрицательно сказывается на наименее поврежденных нефронах, которые в такой ситуации должны быстро выходить из строя. Поэтому оставшиеся нефроны, стремясь защититься от перегрузки, задействуют мощную автономную многокомпонентную систему поддержания относительного постоянства почечного кровотока и фильтрации [58]. Тогда приходится признать, что у немалого числа больных даже с выраженной ХБП, возникшей на почве разных заболеваний почек, эффективность этой системы в какой-то мере сохраняется.

Во-вторых, возникновение гломерулярной гиперперфузии и гиперфильтрации при сокращении функционирующей паренхимы почек не является чисто механическим процессом простого перераспределения крови от погибших клубочков к менее поврежденным. Нарастание фильтрации и кровотока в отдельном клубочке при постепенном уменьшении функционирующей массы органа опосредуют многие регуляторные факторы: гормоны, нейромедиаторы, аутокоиды, различные цитокины и др. [58]. Тогда логично предположить, что механизмы «послебелковой гиперфильтрации» во многом отличаются от действующих при уменьшении количества функционирующих нефронов на фоне ряда заболеваний почек. Интересно, что и у экспериментальных животных с односторонней нефрэктомией высокое потребление белка усиливало исходно имеющуюся гиперфильтрацию и гиперперфузию [34]. Отсюда следует, что изменения величин почечного кровотока и СКФ в условиях белковой нагрузки или инфузии аминокислот скорее отражают способность вазомоторов почек реагировать именно на эти воздействия, чем представляют оценку такого понятия, как «почечный функциональный резерв».

С другой стороны, различия в механизмах, вызывающих изменения почечной гемодинамики при белковых нагрузках и сокращении функционирую-



Рис.4. Схема развития и усугубления внутригломерулярной гипертензии при высоком потреблении белка

щей паренхимы органа, хотя и существенны, но, скорее всего, не абсолютны. При этом характер ответа СКФ на однократный прием протеина или вливание аминокислот, по-видимому, в какой-то мере определяется уровнем исходной гломерулярной гиперперфузии.

Действительно, при многих поражениях почек отмечаются диспропорциональные изменения почечного кровотока и СКФ в процессе прогрессирования заболевания. Например, наличие почечной гиперперфузии во внегрузочных условиях у части пациентов с гломерулонефритом (по крайней мере, сопровождающимся НС), является давно установленным фактом [см. напр., обзоры: 59-61]. Существенно, что изменения почечной гемодинамики могут возникать уже даже в доазотемической стадии заболевания, причем здесь иногда наблюдаются сверхнормальные величины ЭПП («истинная почечная гиперемия»). Чаще все же прирост почечного плазматочка оказывается относительным (он снижается в меньшей степени, чем СКФ). Все это закономерно приводит к уменьшению ФФ. По-видимому, именно относительно больший уровень клубочкового кровотока во внегрузочных условиях имел место у пациентов с IgA-нефropатией, неспособных реагировать

пример, при пролиферативном нефрите [62-64] или пуромидиновой нефропатии [65,66]. В ситуации нарастания гломерулярного кровотока и большего противодействия процессу ультрафильтрации за счет снижения K_f , естественно, будет увеличиваться и выраженность внутриклубочковой гипертензии.

В свою очередь, А. Chan и соавт. [29], используя «изопоровую» математическую модель строения базальной мембраны гломерулярных капилляров [67,68], смогли показать, что наилучшее соответствие между расчетными и экспериментальными значениями фракционных клиренсов декстранов различной молекулярной массы в условиях белковой нагрузки у пациентов с гломерулопатиями достигается при признании ведущей роли либо нарастания градиента гидростатического гломерулярного капиллярного давления, либо увеличения почечного плазматочка. Белковая нагрузка сама по себе также приводит к уменьшению коэффициента гломерулярной ультрафильтрации (см. выше), которое предположительно рассматривается как компенсаторная реакция, призванная ограничить неконтролируемое нарастание СКФ. Отсюда следует, что при патологии почек, дальнейшее снижение исходно низкого K_f на фоне поступления

значительных количеств протеина будет создавать и большую степень противодействия нарастанию гломерулярных кровотока или капиллярного гидростатического давления. Для преодоления этого противодействия поврежденным почкам приходится далее увеличивать объем почечного кровотока, прирост которого (по крайней мере, в относительном выражении у пациентов-респондеров) при белковых нагрузках зачастую оказывается большим, чем у здоровых [14, 24]. Таким образом, замыкается патологический круг усугубления внутривенной гипертензии (рис. 4). Тогда, при одинаковых уровнях значительного поступления протеина степень интрагломерулярной гипертензии у больных с почечной патологией может оказаться большей, чем у здоровых людей. Все это служит дополнительным теоретическим обоснованием необходимости включения мало-белковой диеты в программы консервативной терапии уже довольно ранних стадий ХБП.

С позиций перестройки почечной гемодинамики, возникающей при заболеваниях почек и, в частности, при уменьшении МДН, можно попытаться объяснить и некоторые особенности характера реакции изменений СКФ на белковую нагрузку в такой ситуации. «Рефрактерный» тип ответа теоретически может определяться двумя основными возможностями. Первая – отсутствие реакции почечных вазомоторов на повышенное поступление белка. В свою очередь оно может быть связано с исходно имеющейся, максимально достижимой для конкретного пациента, гломерулярной вазодилатацией (см. табл.2). В данном случае кровоток уже не может увеличиться при любых воздействиях и вследствие этого не возрастает и интенсивность ультрафильтрации.

В принципе возможной, хотя и весьма маловероятной, причиной может быть и гиперреактивность систем ауторегуляции гломерулярного кровотока, которые будут стабилизировать его уровень, несмотря на любые возмущения гомеостаза.

В качестве второй основной причины рефрактерности СКФ к белковым нагрузкам теоретически допустим рост внутривенного кровотока пропорционально снижению K_f (точнее – изменение этих параметров в противоположном направлении в одинаковой степени, поскольку взаимоотношения между ними вовсе не обязательно должны быть линейными).

Наиболее вероятным объяснением парадоксальных изменений СКФ при нагрузках протеинами, наверное, следует признать преимущественное уменьшение тонуса эфферентной артериолы на фоне исходной гломерулярной гиперперфузии. У

таких больных способность к вазодилатации пре-гломерулярных сосудов в ответ на повышенное поступление белка должна утрачиваться, тогда как постгломерулярных – еще сохраняться. Последнее будет приводить к уменьшению гломерулярного капиллярного гидростатического давления и, в конечном итоге, снижать СКФ.

Другая вероятность – опережающее снижение K_f по сравнению с изменениями гломерулярного кровотока в условиях белковой нагрузки (см. табл. 2).

Наконец, с позиций формальной логики теоретически допустима тотальная или афферентная гломерулярная вазоконстрикция в ответ на значительное поступление протеина у некоторых пациентов с заболеваниями почек. Однако эта точка зрения противоречит результатам всех известных нам клинических и экспериментальных исследований, которые практически однозначно подтверждают связь почечного ответа на белковую нагрузку со снижением тонуса артериол клубочка (см. выше). Поэтому ее едва ли следует рассматривать всерьез.

С позиций, изложенных выше, можно допустить, что выраженность негативного воздействия высокого потребления протеина на состояние почечной гемодинамики у разных больных с заболеваниями почек может оказаться различной. В некоторых случаях значимость последствий больших количеств белка в рационе трудно оценить. Например, у больных с «парадоксальным» типом ответа, возникающим, предположительно, вследствие дилатации эфферентной артериолы при белковой нагрузке, наличие такой реакции может отражать определенную степень сохранности комплайенса гломерулярных вазомоторов. Последнее, возможно, имеет вполне позитивный момент. Напротив, само по себе снижение СКФ у данных пациентов, при высоком потреблении белка, в конечном итоге должно неизбежно отрицательно сказаться на экскреторной деятельности почек.

Приходится признать, что одни пациенты с патологией почек могут быть лучше защищены от роста интрагломерулярной гипертензии при увеличении содержания протеина в рационе, другие – хуже. Однако отсюда не следует, что в одних случаях ограничение потребляемого протеина целесообразно, в других – нет. Даже отсутствие нарастания уровня внутривенного давления в ответ на белковую нагрузку не означает, что оно не может уменьшаться при снижении содержания протеина в рационе. Поэтому на сегодняшний день вновь приходится признавать, что применение МБД целесообразно у подавляющего большинства боль-

Таблица 3

Выраженность тубуло-интерстициальных повреждений почек у пациентов с ХБП и различными типами ответа на белковую нагрузку

Тип ответа	Тубуло-интерстициальные повреждения	
	выраженные	незначительные
Респондеры	6	13
Нереспондеры	16	4

Примечание: $\chi^2 = 9,29$; $p = 0,0023$; $p_{\text{ТМФ}} = 0,0029$.

Таблица 4

Наличие артериальной гипертензии у доазотемических пациентов с ХБП и различными типами ответа на белковую нагрузку

Тип ответа	Артериальная гипертензия	
	нет	есть
Респондеры	5	9
Нереспондеры	18	8

Примечание: $\chi^2 = 4,18$; $p = 0,041$; $p_{\text{ТМФ}} = 0,044$.

ных с относительно ранними стадиями ХБП, в том числе и у некоторых пациентов в доазотемическом периоде заболеваний почек, в первую очередь страдающих диабетической нефропатией.

Взаимоотношения между клинко-морфологическими проявлениями заболеваний почек и особенностями их ответа на белковую нагрузку. Взаимосвязи между структурными изменениями в почках при нефропатиях и характером функциональных сдвигов, возникающих вследствие приема больших количеств белка, изучены довольно слабо. Чаще всего не находили отчетливой взаимосвязи между особенностями реакции почек на прием протеина и морфологической формой ХГН или выраженностью гломерулярных повреждений [24, 37, 39, 44].

С другой стороны, К.В. Зверев и соавт. [38] при обследовании весьма представительной выборки пациентов с ХГН (101 человек) смогли показать, что наибольшую вероятность истощения почечного резерва можно ожидать при тяжелых склерозирующих вариантах заболевания: фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и фибропластический ГН. Кроме того, С. Pluvio и соавт. [16] нашли, что больные с IgA-нефропатией при большой выраженности гломерулярных повреждений не отвечают на инфузию аминокислот нарастанием СКФ и почечного кровотока, тогда как пациенты с теми же исходными значениями клиренсов инулина и парааминогиппурата, но без серьезных изменений клубочков, проявляют вполне отчетливые гиперперфузионную и гиперфильтрационную реакции.

Наконец, наши данные свидетельствуют о том, что характер изменений СКФ на прием соевого

протеина у больных с ХГН связан в первую очередь с тяжестью тубуло-интерстициальных поражений (табл. 3).

Все эти результаты в сумме позволяют предположить, что отсутствие и (или) снижение ПФР у пациентов с ХГН действительно ассоциируется с большей тяжестью повреждений паренхимы почек.

Кроме того, полученные нами данные также свидетельствуют о том, что отсутствие способности к увеличению C_{CR} при нагрузках белком чаще встречается у больных с ХГН с наличием вторичной артериальной гипертензии, чем у нормотоничных пациентов (табл. 4). Последнее согласуется с результатами некоторых других авторов [38].

Клинко-диагностическое значение «почечного функционального резерва». Результаты анализа литературных и собственных данных в отношении особенностей ответа гемодинамики почек на нагрузку белком или инфузию аминокислот у больных с патологией этого органа приводят к ряду трудноразрешимых вопросов, связанных с клинической значимостью понятия «почечный функциональный резерв». Почти все они уже поднимались по ходу предыдущего обсуждения. Поэтому в настоящем разделе мы попытаемся только кратко резюмировать данную проблему.

Очевидно, что определение ПФР у того или иного пациента должно преследовать четко очерченную клиническую цель и решать конкретные клинко-диагностические задачи. Удивительно, но такая цель в настоящее время строго не определена. С точки зрения существующих представлений основным стимулом использования ПФР в клинической практике могла бы быть оценка объема уменьшения функционирующей паренхимы органа (чем ниже ПФР, тем больше число погибших нефронов). Далее, все может сводиться к решению двух основных клинических задач: оценке прогноза заболевания у конкретного больного и выбору тактики терапии на основе полученного результата. Однако на сегодняшний день при такой формулировке вопроса поставленная цель едва ли может быть достигнута, а задачи решены.

Во-первых, постановка цели в таком виде имеет смысл только для больных в доазотемической стадии заболевания, поскольку появление азотемии само по себе указывает на весьма существенное снижение МДН, что уже должно бы свидетельствовать о максимальном развитии компенсаторных гломерулярной гиперперфузии и гиперфильтрации и выражаться в отсутствии ПФР. Последнее, однако, наблюдается далеко не всегда.

Во-вторых, сам факт возможности прироста СКФ на фоне белковой нагрузки у многих пациен-

тов даже в довольно поздних стадиях ХБП однозначно не позволяет связывать количество погибших нефронов со степенью сохранности ПФР.

В-третьих, из имеющихся сведений вытекает, что механизмы, определяющие нарастание кровотока и фильтрации в отдельном нефроне при сокращении массы функционирующей паренхимы почек и при белковой нагрузке, во многом не идентичны (см. выше). Тогда наличие или отсутствие ПФР в основном может дать информацию о способности почечных вазомоторов реагировать именно на последнее воздействие.

В-четвертых, как следует из результатов анализа имеющихся данных, предпринятого в настоящей работе, особенности ответа гемодинамики почек у больных с их заболеваниями на нагрузку белком или инфузию аминокислот в значительной степени зависят от исходного состояния взаимоотношения: гломерулярный кровоток /гломерулярная фильтрация. На современном уровне развития функциональной нефрологии практически невозможно ответить на вопрос о том, как складываются эти взаимоотношения у конкретного пациента с той или иной патологией почек. Соответственно, нельзя однозначно трактовать ни отсутствие ПФР, ни даже наличие «парадоксальной» реакции на значительное однократное поступление протеина.

Таким образом, единственно полезной патофизиологической информацией, которую можно извлечь из ПФР, представляется косвенная и довольно противоречивая оценка степени предсуществующей интрагломерулярной гипертензии у конкретного больного. Последнее, само по себе, казалось бы, довольно интересно, однако в настоящее время это мало что может дать для прогноза или выбора последующей тактики лечения.

Из-за многовариантности и трудностей трактовки и изменений СКФ на острую белковую или аминокислотную нагрузку для повышения качества прогнозирования скорости прогрессирования ХБП на такой основе нужны прямые, длительные, желательны многоцентровые контролируемые исследования, в которых должны изучаться исходы заболевания в зависимости от результатов функционального нагрузочного теста. Очевидно также, что наблюдаемые группы сравнения должны быть полностью сопоставимы по диагнозу и другим важнейшим параметрам, особенно по характеру проводимой терапии. Трудности организации и высокая стоимость таких наблюдений очевидны. В то же время результаты этих исследований вполне могут оказаться неадекватными затраченным усилиям.

С другой стороны, независимо от степени интрагломерулярной гипертензии у конкретного пациента

с наличием хотя бы умеренной азотемии нет оснований отказываться от назначения нефропротекторов: МБД, ингибиторов ангиотензин I – превращающего фермента, блокаторов АТ₁-рецепторов ангиотензина II. Это также снижает клинико-диагностическое значение ПФР. С таких позиций наиболее логичным представляется исследование данного параметра у доазотемичных больных. В этом случае отсутствие ПФР или парадоксальная реакция СКФ на белковую нагрузку с большей уверенностью может рассматриваться как свидетельство значительной выраженности внутриклубочковой гипертензии и служить основанием для назначения МБД и (или) других нефропротекторов уже на данной стадии заболевания. Тем не менее, и этот тезис нуждается в дополнительной проверке в прямых исследованиях.

Отдельную проблему, уменьшающую клинико-диагностическую значимость исследований с нагрузкой белком или аминокислотами, представляет отсутствие стандартных подходов к их проведению и оценке полученных результатов. Строго говоря, не отработаны даже функциональные показатели, которые должны приниматься во внимание при анализе итогов этих тестов, и отсутствует единая терминология для обозначения таких параметров. Наиболее распространенным является максимальный относительный прирост (в процентах) величины СКФ по отношению к исходному уровню (табл. 5). Этот параметр чаще всего и называют (по крайней мере в России) «почечным функциональным резервом», «функциональным резервом почек» (ФРП), иногда «почечным фильтрационным резервом» и т.д. (см. табл. 5). Используется и практически аналогичный показатель: процентное отношение максимально достигнутой величины СКФ в ходе белковой нагрузки к ее базальному значению, а также некоторые другие [10] (см. табл. 5).

Кроме того, De Santo N.G. и соавт. [10] для оценки результатов белково-нагрузочного теста предложили рассчитывать «кумулятивные изменения СКФ после белковой нагрузки». Под этим термином они понимают сумму абсолютных приростов СКФ (стимулированная СКФ – базальная СКФ) за несколько интервалов нагрузочного периода. Эти авторы полагают, что такой подход позволяет более надежно оценивать резервы фильтрационной способности почек у больных с их патологией из-за свойственного данным пациентам более медленного возвращения СКФ к исходному уровню после приема протеина.

Сам по себе учет не только относительных, но и абсолютных значений вариаций СКФ, возникающих в ходе белковой или аминокислотной нагрузки, в

Таблица 5

Основные показатели, используемые в оценке результатов теста с белковой нагрузкой

Наименование параметра	Характеристика параметра
Базальная СКФ	Значение СКФ во внагрузочных условиях
Фильтрационная способность (пиковая СКФ, максимальная СКФ)	Максимальное значение СКФ, достигнутое в ходе нагрузочного теста
Почечный функциональный резерв (%)	(Фильтрационная способность - базальная СКФ)/базальная СКФ × 100
Почечный функциональный резерв	Фильтрационная способность – базальная СКФ
Почечный резерв (%)	Фильтрационная способность/базальная СКФ × 100
Фильтрационная способность в покое (%)	Базальная СКФ/фильтрационная способность × 100

Таблица 6

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) на фоне максимальной индуцированной гиперфильтрации, вызванной приемом SUPRO 760 (1,0 г белка/кг ИМТ) у здоровых лиц и пациентов-респондеров с ХГН

Показатели	Группы наблюдения			p		
	1. Здоровые (n=7)	2. ХГН без ХПН (n=14)	3. ХГН с ХПН (n=10)	1-2	1-3	2-3
V_s , мл/мин	3,64±0,59	1,72±0,40	1,62±0,28	<0,02	<0,004	НД
$U_{CR}D$, ммоль/2ч	1,34±0,12	1,20±0,11	0,93±0,09	НД	<0,02	=0,09
$U_{UR}D$, ммоль/2ч	51,2±6,0	54,8±14,6	26,6±4,3	НД	<0,004	НД
U_KD , ммоль/2ч	9,05±1,39	6,66±1,0	5,39±0,89	НД	<0,04	НД
$U_{Na}D$, ммоль/2ч	24,6±3,75	9,96±2,60	10,4±2,91	<0,005	<0,01	НД
$U_{Ca}D$, ммоль/2ч	0,32±0,05	0,27±0,09	0,17±0,04	НД	<0,03	НД
$U_{Cl}D$, ммоль/2ч	30,4±5,45	20,3±7,60	12,1±3,64	НД	<0,01	НД
$U_{PD}D$, ммоль/2ч	3,23±0,78	2,51±0,51	1,38±0,34	НД	<0,03	НД
$U_{OSM}D$, мосм/2ч	136,3±15,3	102,9±19,1	60,8±7,6	НД	<0,001	=0,09
EF_{H_2O} , %	3,50±0,73	1,47±0,21	3,70±0,58	<0,003	НД	<0,001
EF_K , %	14,7±2,18	11,5±1,57	20,0±2,63	НД	НД	<0,01
EF_{Na} , %	1,28±0,20	0,51±0,10	1,32±0,35	<0,001	НД	<0,02

Примечание: V_s – минутный диурез; $U_{CR}D$, $U_{UR}D$, U_KD , $U_{Na}D$, $U_{Ca}D$, $U_{Cl}D$, $U_{PD}D$, $U_{OSM}D$ – абсолютная экскреция: креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, фосфора, хлора, неорганического фосфора, осмотически активных веществ, соответственно; EF_{H_2O} , EF_K , EF_{Na} – экскретируемые фракции: воды, калия, натрия, соответственно. НД – различия недостоверны.

принципе, должен повысить ее информативность. Однако трудности трактовки результатов этого исследования в клинко-диагностическом плане в данной ситуации не только не уменьшаются, а скорее даже возрастают. В этом случае увеличивается число показателей, диагностическое значение которых еще менее ясно, чем собственно ПФР.

Одним из подходов, потенциально способным повысить ценность пробы с белковой нагрузкой в клинической практике, могло бы быть одновременное определение в ходе данного теста не только СКФ, но и величины почечного плазмо(кровотока). Тем не менее, трудности измерения последнего в рутинной деятельности нефрологов едва ли могут способствовать широкому внедрению такого варианта исследования.

Таким образом, клинко-диагностическая значимость ПФР на сегодняшний день во многом остается непонятной, что серьезно ограничивает возможности его практического применения. Для повышения клинической ценности проб с нагрузкой белком или инфузией аминокислот нужны дополнительные длительные и очень дорогостоящие исследования. Однако вопрос о необходимости их выполнения также остается открытым, поскольку

конечный результат может оказаться не соответствующим затратам. В настоящее время определение ПФР, скорее всего, возможно использовать лишь для решения локальных научных задач в клинической физиологии почек.

Негемодинамические эффекты белковых нагрузок у больных с заболеваниями почек. О негемодинамических эффектах приема больших количеств протеина у пациентов с патологией почек известно немного. При ХГН выявляли меньшее, чем у здоровых, нарастание натрийуреза на фоне острых белковых нагрузок [29]. Кроме того, краткосрочное применение высокобелковой диеты у больных с умеренным снижением функции почек приводило к более высокой, по сравнению с МБД, суточной экскреции воды, натрия, калия, кальция, фосфора, мочевины и мочевой кислоты [14].

Наши исследования [27,44] показали, что изменения показателей осмо- и ионорегулирующей деятельности почек при быстром увеличении поступления протеина с пищей у больных с патологией этого органа, существенно зависят от характера гемодинамического ответа на белковую нагрузку и от выраженности почечной недостаточности. Они отчетливо различаются в группах паци-

ентов-респондеров и пациентов-нереспондеров. У первых, при отсутствии азотемии, становление гиперфилтративной реакции после приема протеина сопровождалось достоверным повышением минутного диуреза, величин абсолютной экскреции креатинина, мочевины, калия, кальция, фосфора и осмотически активных веществ (см. табл. 1). Возрастали также величины клиренсов кальция, неорганического фосфора и осмотически активных веществ. Из величин экскретируемых фракций изученных ингредиентов у пациентов-респондеров с формально ненарушенной функцией почек на белковую нагрузку достоверным увеличением реагировали только EF_{H_2O} и EF_{osm} (см. табл. 1).

У больных с ХГН и наличием начальной азотемии, но способных повышать клиренс креатинина в ответ на острый пероральный прием протеина, на фоне увеличения СКФ достоверно возрастали клиренсы мочевины и осмотически активных веществ по сравнению с исходными значениями. Величины экскретируемых фракций калия, натрия, хлора, неорганического фосфора и осмотически активных веществ в данной ситуации достоверно не изменялись (см. табл. 1).

Таким образом, прослеживается четкая качественная аналогия между особенностями функциональной реакции почек на белковую нагрузку у пациентов-респондеров и здоровых людей (увеличение показателей абсолютной экскреции при минимальных изменениях фракционной – см. табл. 1). Очевидно, что у таких больных тоже следует ожидать увеличения транспортной нагрузки на канальцевый аппарат почек в условиях высокого потребления протеина со всеми вытекающими неблагоприятными последствиями (см. рис. 1). Это служит дополнительным подтверждением целесообразности ограничения белка в рационе у пациентов с паренхиматозными нефропатиями.

Отдельный интерес представляют количественные сопоставления характеристик почечной экскреции у пациентов-респондеров и здоровых людей в условиях гломерулярной гиперфилтрации, индуцированной приемом белка. В контрольной группе минутный диурез был значимо больше, чем в обеих выборках больных (пациенты-респондеры без азотемии и пациенты-респондеры с начальной азотемией – табл. 6). Из показателей абсолютной экскреции только выделение натрия у здоровых людей превышало таковое у доазотемичных больных (см. табл. 6). Напротив, пациенты-респондеры с начальной азотемией резко отличались от волонтеров значимо меньшей экскрецией всех изученных нами химических компонентов мочи (креатинина, мочевины, натрия, калия, хлора, кальция,

неорганического фосфора и осмотически активных веществ в целом – см. табл. 6). Больные без азотемии в условиях «послебелковой» гиперфилтрации характеризовались также наименьшими величинами экскретируемых фракций воды и натрия, а фракционная экскреция калия у них же оказалась значимо ниже, чем у пациентов-респондеров с начальными проявлениями почечной недостаточности (см. табл. 6).

Результаты данных сопоставлений, прежде всего, наводят на мысль о том, что одной из отличительных черт гломерулярной гиперфилтрации, вызванной белковой нагрузкой, у больных-респондеров в доазотемическом периоде ХГН является меньшая выраженность натрийуретической и диуретической реакции. Эти данные согласуются с уже цитированными выше результатами А. Chan и соавт. [29], которые выявили у пациентов с гломерулярными заболеваниями почек отчетливую тенденцию к уменьшению экскретируемой фракции натрия после нагрузки протеином. В то же время, согласно полученным ими данным, у здоровых людей в таких условиях этот параметр имел направленность к росту.

Ранее мы уже отмечали, что механизмы, вызывающие гломерулярную гиперперфузию и гиперфилтрацию при нагрузке белком и сокращении массы функционирующих нефронов вследствие паренхиматозных повреждений почек, различаются довольно значительно. Однако, независимо от причины, рост филтрации в отдельном нефроне приводит к сходным функциональным последствиям для почек. Они выражаются в основном в нарастании величин показателей абсолютной экскреции при малой изменчивости фракционной (см. табл. 1).

Оценка изменений параметров экскреторной деятельности почек у пациентов-нереспондеров под влиянием белковой нагрузки весьма непростая. У этих больных, естественно, невозможно выделить пробу с максимальной величиной СКФ, достигнутой после приема белка, что затрудняет интерпретацию полученных данных. Поэтому мы попытались проследить сдвиги в экскреторной деятельности почек у таких пациентов, возникающие в различные периоды после белковой нагрузки (табл. 7 и 8). Однозначной трактовке полученные результаты, по-видимому, не поддаются. Все же можно выделить общую тенденцию к увеличению абсолютной экскреции ряда изученных ингредиентов, по сравнению с внеагрузочными условиями, прежде всего, воды, мочевины и осмотически активных веществ (см. табл. 7 и 8). В то же время выведение некоторых электролитов в отдельные

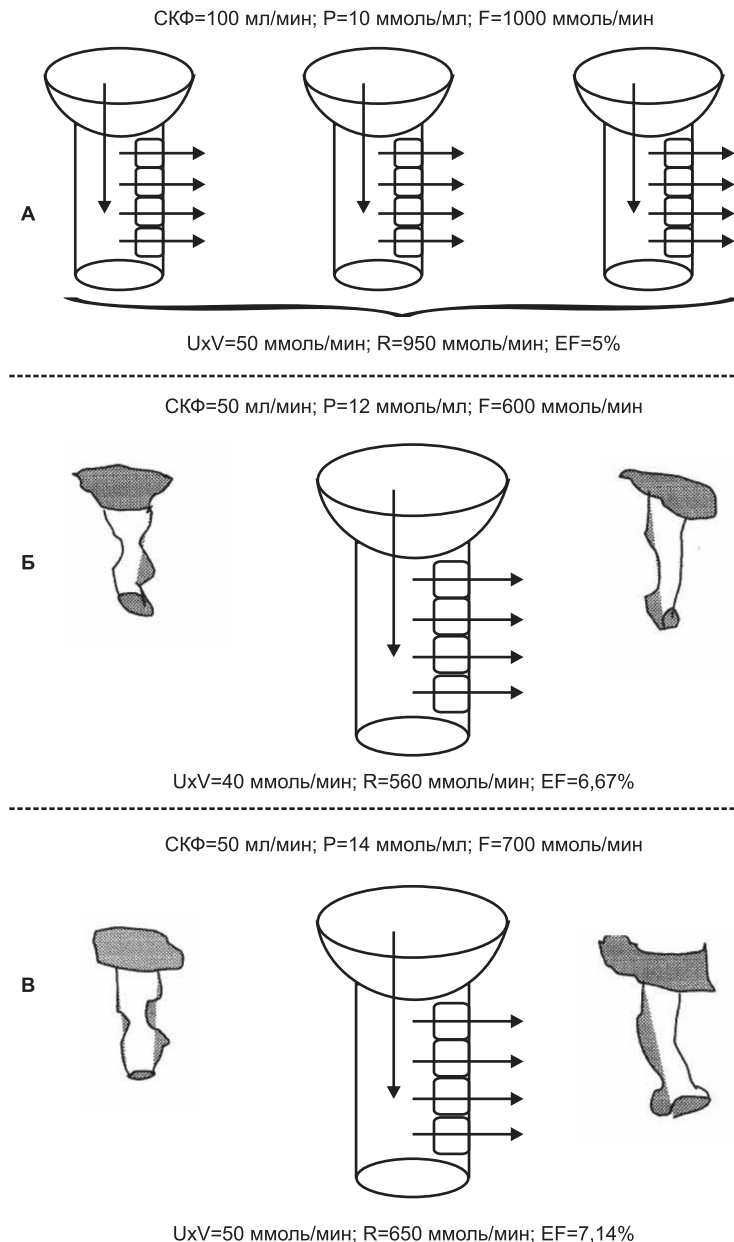


Рис. 5. Пример, показывающий возможность увеличения транспортной нагрузки на каналы в условиях снижения СКФ и повышенного потребления белка у пациентов-нереспондеров. Объяснения в тексте.

периоды белково-нагрузочного теста может даже снижаться (например, – калия у пациентов-нереспондеров в доазотемическом периоде через 2 ч после приема протеина – см. табл. 7). Тем не менее, общая направленность к росту показателей абсолютной экскреции, при относительной стабильности или даже уменьшении клиренса креатинина, что проявляется тенденцией к снижению выделения этого маркера СКФ, закономерно приводит к нарастанию величин экскретируемых фракций ряда изученных веществ (см. табл. 7 и 8).

В целом можно полагать, что белковая нагрузка у таких больных вызывает усиление экскреторной нагрузки на нефрон. Последнее, впрочем, и следовало ожидать из гомеостатических сообра-

жений – необходимости поддержания концентраций ряда важнейших компонентов внеклеточной жидкости на приемлемых уровнях.

Результаты анализа функциональных последствий белково-нагрузочного теста у пациентов-нереспондеров вновь приводят к довольно неожиданному предположению. Не исключено, что не только гломерулярный, но и канальцевый аппарат почек по крайней мере части таких больных лучше «защищен» от поступления больших количеств белка. Действительно, процесс тубулярной реабсорбции любого вещества в конечном итоге энергозатратен. Например, даже обратное всасывание воды в медуллярных отделах собирательных трубок, происходящее, казалось бы, чисто пассивно по осмотическому градиенту в присутствии АДГ, требует наличия гипертоничности внутреннего мозгового вещества. В то же время она создается в первую очередь за счет деятельности Na, K, 2Cl – котранспортера, расположенного на апикальных мембранах клеток толстого восходящего отдела петли Генле. В свою очередь для функционирования данного переносчика необходима нормальная работа базолатеральной Na/K-АТФазы, невозможная без гидролиза АТФ, и высвобождения энергии, запасенной в его макроэргических связях. Какое-то количество энергии может расходоваться на синтез дополнительного количества мембранных транспортеров. Не исключено также, что и процесс реализации «почечного» действия многих гормонов, например – гидроосмотического эффекта

вазопрессина от связывания его с базальным V_2 -рецептором до встраивания аквапорина-2 в апикальные мембраны клеток собирательных трубок внутренней медуллы – требует определенных энергозатрат. Наконец, энергия должна затрачиваться на синтез (секрецию) гормонов и других биологически активных веществ, прямо либо косвенно способных усиливать реабсорбцию тех или иных ингредиентов в различных участках нефрона. Естественно, такие энергозатраты скорее требуются от органов, продуцирующих соответствующие стимуляторы тубулярной реабсорбции (например, гипоталамуса и гипофиза в случае вазопрессина), но могут вовлекать и участие почек (пример – усиление биосинтеза и секреции ренина).

Таблица 7

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) у больных-нереспондеров с ХГН без азотемии после белковой нагрузки (SUPRO 760; 1,0 г белка/кг ИМТ)

Показатели	Исходно (1)	После нагрузки		p		
		2 ч (2)	4 ч (3)	1-2	1-3	2-3
V_{S_1} , мл/мин	1,21±0,14	1,72±0,28	1,48±0,12	<0,05	НД	НД
$U_{CR}D$, мосм/2ч	1,05±0,05	0,90±0,05	0,99±0,06	<0,05	НД	НД
$U_{UR}D$, ммоль/2ч	27,5±2,3	29,4±2,0	37,5±2,9	НД	<0,003	<0,02
U_KD , ммоль/2ч	6,64±0,78	5,30±0,53	6,32±0,51	<0,01*	НД	=0,05
$U_{P_1}D$, ммоль/2ч	1,50±0,13	1,48±0,11	2,48±0,41	НД	<0,01	<0,01
$U_{OSM}D$, ммоль/2ч	60,8±4,7	57,0±4,3	77,5±5,1	НД	<0,03	<0,01
$EF_{H_2O^+}$, %	1,51±0,19	2,50±0,40	1,97±0,18	<0,03	=0,06*	НД
$EF_{Ca^{+}}$, %	0,56±0,10	0,82±0,16	0,72±0,12	<0,004*	НД	НД
EF_{P_1} , %	12,9±1,11	15,6±1,25	23,0±4,75	НД	<0,02	=0,077
EF_{OSM} , %	2,14±0,16	2,28±0,15	2,90±0,17	НД	<0,001*	<0,001*

Примечание: $EF_{Ca^{+}}$, EF_{P_1} , EF_{OSM} – экскретируемые фракции: кальция, неорганического фосфора и осмотически активных веществ, соответственно. * – использован t-критерий Стьюдента для парных сравнений. НД – различия недостоверны. Остальные обозначения см. табл. 6.

Таблица 8

Показатели функционального состояния почек ($\bar{X} \pm m$) у больных-нереспондеров с ХГН и начальной азотемией после белковой нагрузки (SUPRO 760; 1,0 г белка/кг ИМТ)

Показатели	Исходно (1)	После нагрузки		p		
		2 ч (2)	4 ч (3)	1-2	1-3	2-3
$U_{CR}D$, ммоль/2ч	1,17±0,08	0,92±0,07	0,90±0,06	<0,02	<0,02	НД
$U_{UR}D$, ммоль/2ч	25,0±2,7	24,7±4,9	31,5±2,6	НД	<0,02	<0,03
$U_{P_1}D$, ммоль/2ч	1,53±0,23	1,51±0,27	1,83±0,19	НД	=0,098	НД
$U_{OSM}D$, мосм/2ч	62,3±9,6	53,2±7,55	70,7±8,8	НД	НД	<0,002
$EF_{H_2O^+}$, %	1,90±0,29	3,07±0,57	3,22±0,52	<0,05	<0,02	НД
EF_{UR} , %	42,6±4,0	47,5±3,40	53,9±2,28	НД	<0,01	<0,04
$EF_{K^{+}}$, %	15,2±1,58	18,6±2,12	20,0±1,74	НД	<0,02	НД
$EF_{Na^{+}}$, %	1,05±0,18	1,34±0,42	1,56±0,32	НД	=0,039	НД
$EF_{Ca^{+}}$, %	0,58±0,13	0,96±0,26	0,82±0,21	=0,059	НД	НД
$EF_{Cl^{-}}$, %	1,79±0,30	2,46±0,77	2,58±0,54	НД	=0,074	НД
EF_{OSM} , %	2,74±0,38	3,63±0,71	4,33±0,60	=0,037	<0,004	НД

Примечание: $EF_{Cl^{-}}$ – экскретируемая фракция хлора. Остальные обозначения см. табл. 6 и 7.

Процессы ограничения реабсорбции, несомненно, нельзя считать полностью энергонезависимыми. Энергия, например, может потребоваться на катаболизм в почках некоторых гормонов-стимуляторов реабсорбции и, напротив, на синтез аутокоидов, уменьшающих обратное всасывание солей и воды в канальцах (пример – простагландины). Однако эти механизмы, по определению не могут быть столь энергоемкими, чем те, которые участвуют в усилении реабсорбции. Отсюда следует, что увеличение фракционной экскреции ряда веществ, наблюдаемое у пациентов-нереспондеров в условиях белковой нагрузки (см. табл. 7 и 8), требует меньшего напряжения поврежденного органа, что, в конечном итоге, должно иметь и меньше отрицательных последствий.

Очевидно, что все положения, представленные выше, хотя и имеют под собой определенную теоретическую и экспериментальную базу, остаются всего лишь допущениями и требуют тщательной проверки. Они могут быть основой для планирования дальнейших исследований или переосмысления тех или иных представлений об особенностях

функционирования больной почки в зависимости от характера питания. С таких позиций, по-видимому, можно пытаться хотя бы частично объяснить весьма разную эффективность МБД у отдельных пациентов, но они не пригодны для принятия решений в клинической практике.

В силу соображений уже высказанных в отношении почечной гемодинамики, предположение о лучшей «защищенности» тубулоинтерстициальной системы почек некоторых пациентов-нереспондеров от последствий поступления большого количества белка с пищей не опровергает целесообразности использования малобелковых диет у таких больных. Это становится еще более очевидным при рассмотрении данной проблемы под несколько другим углом зрения. Возьмем вновь условный пример (рис. 5). Для простоты предположим, что почка состоит только из трех нефронов, а в канальцах каждого из них имеется по четыре тубулярные клетки. Пусть эти три клубочка обеспечивают СКФ – 100 мл/мин, а все остальные параметры почечного транспорта некоего гипотетического вещества соответствуют данным

из предыдущего примера (см. рис. 1 и рис. 5 А). Очевидно, что в пересчете на одну клетку в канальцах будет реабсорбироваться около 80 ммоль этого вещества в минуту ($950 : 12$).

Далее, предположим, что в процессе прогрессирования ХБП два нефрона из трех погибли (см. рис 5 Б), но оставшийся гипертрофировался и частично взял на себя их функцию. Поэтому суммарная СКФ уменьшилась не втрое, а только в два раза (см. рис. 5 Б). При этом, хотя абсолютная экскреция тоже снизилась в меньшей степени, чем МДН, концентрация вещества в плазме крови несколько возросла и, соответственно, увеличилась ЕФ (см. рис. 5 Б). Тогда при сохранении того же числа канальцевых клеток в функционирующем нефроне, что и в здоровом, одна клетка должна переносить 140 ммоль этого вещества ($560 : 4$). Таким образом, реальная транспортная нагрузка в пересчете на одну клетку (или одну транспортную единицу) для данного вещества оказалась почти вдвое больше, чем в норме.

Назначение в этой ситуации белковой нагрузки (см. рис. 5 В) привело к некоторому дальнейшему росту плазматической концентрации, фильтрационного заряда, абсолютной и фракционной экскреции и абсолютной реабсорбции. Примем также, что СКФ, поскольку рассматривается пациент-нереспондер, не изменилась (см. рис 5 В). Очевидно, что в данном случае транспортная нагрузка (абсолютная реабсорбция) на одну тубулярную клетку вновь возросла и составила 162,5 ммоль/мин ($650 : 4$).

Приведенный пример, естественно, не единственно возможный. Нетрудно подобрать достаточно логичные варианты взаимоотношений гломеруло-тубулярного баланса, при которых белковая нагрузка не будет приводить к дальнейшему перенапряжению тубулярного транспорта у больных нереспондеров. Тем не менее, не являясь доказательством, данный пример может служить довольно обоснованной иллюстрацией возможности действительного усиления транспортной перегрузки канальцевого аппарата почек, по крайней мере, некоторыми реабсорбируемыми веществами у части пациентов-нереспондеров при увеличении потребления белка. В частности, параметры этого примера достаточно хорошо соотносятся с рядом изменений показателей почечной экскреции мочевины у больных-нереспондеров с азотемией, выявляющихся через четыре часа после белковой нагрузки (см. табл. 8).

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что высокое потребление протеина с пищей может не только влиять на состояние ре-

нальной гемодинамики у пациентов с ХБП, но и вызывает существенные сдвиги в экскреторной деятельности почек. Одним из важнейших последствий этих изменений может быть значительное усиление транспортной перегрузки канальцевого аппарата у многих таких больных. Отсюда вновь следует, что разумное ограничение белка в рационе пациентов с паренхиматозными повреждениями почек, безусловно, оправдано.

Содержание белка в рационе и уровень водопотребления у больных с ХБП. Приведенные выше результаты изменений функционального состояния почек указывают на то, что и у здоровых и у больных с патологией почек нагрузки белком или его дериватами обычно приводят к росту водовыделения и абсолютной экскреции осмотически активных веществ. Такая ситуация очевидно отражает появление элементов осмотического диуреза [69].

Белок метаболизируется в организме до низкомолекулярных азотсодержащих соединений, в первую очередь – мочевины, которые в основном экскретируются почкой. Процесс экскреции организован так, что почки не могут выводить какие бы то ни было вещества без выделения воды, то есть все они экскретируются в растворах. Поэтому необходимость экскреции дополнительного количества какого-то вещества в принципе требует и дополнительного выделения жидкости. Такие потери жидкости могут покрываться только за счет питья. Человек, находящийся на высокобелковом рационе, в целом вынужден потреблять больше жидкости.

Однако у здоровых людей рост потребления воды в данной ситуации в значительной мере ограничивается деятельностью поворотной, противоточно-множительной системы почек, которая позволяет концентрировать мочу. За счет этой системы общая осмотическая концентрация мочи (осмоляльность) может более чем в четыре раза превышать осмоляльность плазмы крови и достигать 1200 или даже 1400 мосм/кг H_2O [1]. Поэтому здоровый человек в принципе может выделить 1000 мосм низкомолекулярных веществ как в одном, так и в двух литрах мочи.

При патологии почек проблема резко меняется. Снижение способности к осмотическому концентрированию мочи является неизбежным следствием подавляющего большинства паренхиматозных заболеваний этого органа. Уже, примерно в 3-й стадии ХБП, многие пациенты фактически утрачивают способность концентрировать мочу (гипоизостенурия). Такие больные в любых условиях выделяют мочу, осмоляльность которой практически равна осмоляльности плазмы и достигает

Таблица 9

Примерное выделение осмотически активных веществ у человека массой 70 кг, получающего полноценное белковое питание

Осмотически активные вещества	Суточная экскреция
мочевина	300 ммоль
натрий + анионы	300 ммоль
калий + анионы	160 ммоль
прочие осмотически активные вещества	50 ммоль
всего	810 ммоль

максимум 300-350 мосм/кг H_2O [70].

Например, если принять, что из одного грамма белка образуется 4-5 ммоль мочевины, то очевидно, что при поступлении протеина с пищей 1,0 г/кг массы тела в сутки у человека с массой 70 кг образуется 300-350 ммоль мочевины, которая должна выводиться почками [70, 71]. Поскольку пациент с гипоиозостенурией не может увеличить осмоляльность мочи сверх указанных выше границ (300-350 мосм/кг H_2O), то только для выведения этого количества мочевины должно потребоваться не менее 1 л воды.

Помимо мочевины жидкость требуется и для экскреции других низкомолекулярных веществ, в первую очередь электролитов. Потребление солей, и соответственно их почечное выделение, у каждого человека весьма индивидуально. Они зависят от национальных и региональных традиций, собственных предпочтений, сезона года и т.д. Европейец обычно принимает в сутки 60-120 ммоль (2,3-4,5 г) калия с продуктами питания. При этом 85% от поступившего количества этого катиона выделяются почками, а остальные – через желудочно-кишечный тракт и кожу [72]. Соответственно, среднюю ежесуточную экскрецию калия можно принять равной 80 ммоль (3,5 г).

Потребление натрия и соответствующая ему почечная экскреция этого электролита у конкретных индивидуумов еще более вариабельны, чем калия. Например, почечное выведение 150 ммоль натрия в сутки будет примерно соответствовать его поступлению с пищей на уровне 3,5 г или в пересчете на NaCl – 8,8 г поваренной соли.

Следует также иметь в виду, что для подсчета общей осмоляльности мочи число ммоль натрия и калия следует удвоить, так как они могут выделяться только с соответствующими анионами, в первую очередь с хлором (принцип электронейтральности раствора).

Наконец, почки должны экскретировать еще от 30 до 100, или немногим более, ммоль в сутки (в среднем около 50 ммоль), которые в основном приходятся на аммоний, креатинин, двухвалентные катионы и некоторые неидентифицируемые в

обычной практике вещества.

Таким образом, получающий полноценное белковое питание, при соответствующем солевом рационе, человек с массой 70 кг должен ежесуточно выделять с мочой примерно 800 ммоль осмотически активных веществ (табл. 9).

Если у этого индивидуума имеется изогипостенурия и его осмоляльность мочи может достичь максимум 350 мосм/кг H_2O , то, очевидно, что для экскреции такого количества осмотически активных веществ рассматриваемый пациент должен выделить около 2,3 л (810 : 350) воды. Естественно, получить эту жидкость он может только с питьем.

Фактическое потребление воды в рассматриваемом случае может оказаться еще больше и составить около 2,5 л. Внепочечные потери жидкости (5-10 мл/кг массы тела в сутки) за счет перспирации, потоотделения, выделения через желудочно-кишечный тракт (в среднем около 500 мл в сутки для человека массой 70 кг), практически не меняются при начальных проявлениях почечной недостаточности, хотя уровень этих потерь зависит от физической активности, температуры окружающей среды, температуры тела и т.д. Они могут превышать образование эндогенной воды (в среднем 200 мл/сут), которое также при патологии почек остается достаточно стабильным [70].

Очевидно, что повышенное потребление белка у пациентов с гипоиозостенурией будет неизбежно требовать для выведения его низкомолекулярных метаболитов дополнительного количества жидкости, увеличивать чувство жажды и объем питья. В свою очередь увеличение поступления воды в организм, на фоне снижения способности к ее экскреции, может усугублять отеки, гипертензию и перегрузку сердца.

Напротив, ограничение протеина в рационе должно существенно снижать уровень водопотребления. Действительно, если у рассматриваемого пациента снизить содержание белка в рационе до 0,6 г/кг массы тела в сутки, то у него образуется только около 180 ммоль мочевины, подлежащей выделению почками. Тогда, при том же уровне поступления солей с пищей пациент должен экскретировать не 810 ммоль осмотически активных веществ, а только 630. Принимая максимально допустимую величину осмоляльности мочи по-прежнему равной 350 мосм/кг H_2O , получаем, что объем воды, необходимый для выделения этого количества веществ, составит порядка 1,8 л (630 : 350). Таким образом, только за счет МБД у такого пациента можно уменьшить потребление воды примерно на 0,5 л. Если в рассматриваемом случае снизить и поступление солей с пищей, например в

два раза, то потребность в воде далее уменьшится и составит около 1,3 л (460 : 350) или с учетом внепочечных потерь порядка 1,5 л.

Следует иметь в виду, что значительное потребление воды само по себе не слишком опасно у ряда пациентов с поражениями почек, но способных экскретировать избыток жидкости. У этих больных тяжелые последствия скорее может дать неоправданное ограничение водопотребления, не сопровождающееся адекватным снижением поступления белка и солей с пищей и приводящее к резкой внутриклеточной дегидратации со всеми ее отрицательными последствиями. В то же время, по мере дальнейшего снижения функции почек, уменьшения диуреза, нарастания отеков, гипертензии и проявлений сердечной недостаточности необходимость ограничения поступления воды может приобретать жизненно важное значение. Следовательно, МБД служит одним из подходов, реально способствующим решению этой задачи.

Из рассмотренного выше вытекает еще одно положение, которое может оказаться значимым в клинической практике. По-видимому, у больных с заболеваниями почек в доазотемическом периоде снижение способности к осмотическому концентрированию мочи, определяемое с помощью пробы с водной депривацией или интраназальным введением десмопрессина, может служить дополнительным основанием для включения МБД в программу терапии этих пациентов уже на данной стадии болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белковые нагрузки или значительное поступление белка с пищей у здоровых лиц и многих пациентов с паренхиматозными заболеваниями почек вызывают отчетливое нарастание СКФ и почечного кровотока. В таких условиях также усиливается выведение электролитов и других осмотически активных веществ. Увеличение абсолютной экскреции без отчетливых изменений фракционной, с одной стороны, приводит к транспортной перегрузке канальцев, с другой – создает предпосылки для развития осмотического диуреза.

Механизм (механизмы), определяющие рост СКФ и почечного кровотока при белковых нагрузках, остаются неясными. Допустимо предположить, что одним из них (но не основным и не единственным!) могут быть изменения канальцевого транспорта конечных метаболитов белкового обмена (мочевины) и некоторых ионов (кальция), приводящие к вовлечению механизма канальце-клубочковой обратной связи.

Растительные белки вызывают менее выраженную и менее длительную гиперперфузионную

и гиперфилтративную реакцию, чем животные.

Механизмы, определяющие рост СКФ и почечного кровотока при значительном поступлении с пищей растительных или животных протеинов, по-видимому, различаются довольно значительно. Пороговая доза, способная вызвать увеличение гломерулярной фильтрации, для протеинов мяса существенно ниже, чем для белков растений. Синергизм в становлении почечного гемодинамического ответа между этими видами протеинов выражен относительно слабо.

Гемодинамика почек пациентов с паренхиматозной патологией этого органа по-разному реагирует на белковую нагрузку. Многие больные даже с отчетливой азотемией способны увеличивать СКФ и объем почечного кровотока в данной ситуации. Другие – либо не отвечают нарастанием скорости гломерулярной фильтрации, либо парадоксально ее уменьшают в ответ на повышенное потребление белка.

Выраженность негативных последствий значительного потребления белка для разных пациентов с паренхиматозно-почечными заболеваниями, по-видимому, неодинакова. Однако оценить степень опасности высокобелкового рациона для конкретного больного на уровне современных знаний не представляется возможным.

Пути, приводящие к нарастанию СКФ в отдельном нефроне при значительном потреблении белка с пищей или вследствие сокращения функционирующей паренхимы почек на фоне их заболеваний, скорее всего, во многом различны. Тем не менее, гиперфилтративная, независимо от вызвавшей ее причины, приводит к увеличению тубулярного транспорта в пересчете на одну функционирующую единицу канальцев (канальцевую клетку, транспортер).

Пациенты-нереспонденты (неспособные увеличивать СКФ в ответ на белковую нагрузку) в целом имеют более высокие внегрузочные уровни величин гломерулярной фильтрации, чем больные-респонденты. Большие исходные значения СКФ у первых, возможно, частично связаны с присущим им более высоким потреблением белка с пищей.

Имеющиеся сведения однозначно свидетельствуют в пользу необходимости назначения мало-белковой диеты на относительно ранних стадиях ХБП, а некоторым больным, возможно, даже в доазотемическом периоде заболевания. Дополнительными основаниями для применения низкобелковых рационов у последних могут служить либо отсутствие или парадоксальная реакция СКФ на белковую нагрузку, либо резкое снижение способности к осмотическому концентрированию мочи.

Наконец, следует отметить, что последствия

для почек изменений поступления белка с пищей не исчерпывается кругом вопросов, затронутых в настоящем сообщении. Например, значительное содержание протеинов в рационе будет оказывать очень существенную нагрузку на систему кислотно-основного гомеостаза в целом и кислотно-регулирующую деятельность почек в частности. Кроме того, при вариациях потребления белка может меняться и метаболизм в почечной ткани, что, по-видимому, должно приводить к изменениям инкреторной функции почек, а, возможно, и к ряду других, не вполне понятных пока последствий. Все эти проблемы требуют отдельного обсуждения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин ЮВ, ред. *Физиология водно-солевого обмена и почки*. Наука. СПб, 1993
2. Рябов С.И., Наточин Ю.В., ред. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб., 1997
3. Gullans RS, Hebert SC. Metabolic basis of ion transport. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's: The kidney*. W.B. Saunders, Philadelphia et al.: 1998.
4. Tannen RL, Nissim I, Sahai A. Hormonal mediators of ammoniogenesis. *Kidney Int* 1996; 50:15-25
5. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 1984; 77 (5): 873-879
6. Castellino P, Cirillo D, Casiere D. et al. Elevated dietary protein intake impairs the renal hemodynamic response to hyperaminoacidemia in patients with primary glomerular diseases. *Nephron* 1991; 58 (2): 164-169
7. Amiel C, Blanchet F, Friedlander G, Nitenberg A. Renal functional reserve. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (9):763-770.
8. Braendle E, Kindler J, Sieberth HG. Effects of an acute protein load in comparison to an acute load of essential amino acids on glomerular filtration rate, renal plasma flow, urinary albumin excretion and nitrogen excretion. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5 (38): 572-578
9. Fliser D, Zeier M, Nowak R, Ritz E. Renal functional reserve in healthy elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3 (7): 1371-1377
10. De Santo NG, Anastasio P, Cirillo M et al. Sequential analysis of variation in glomerular filtration rate to calculate the hemodynamic response to a meat meal. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (9): 1629-1636
11. Reyes AA, Karl IE, Klahr S. Role of arginine in health and in renal disease. *Am J Physiol (Renal, Fluid and Electrolyte Physiology)* 1994; 267 (3): F331-F346
12. Simon AHR, Lima PRM, Almerinda M. et al. Renal hemodynamic responses to a chicken or beef meal in normal individuals. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (9): 2261-2264
13. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans response to protein loading in normal and diseased kidney. *Am J Med* 1986; 81 (5): 809-815
14. Bilo JH, Schaap GH, Blaak E et al. Effects of chronic and acute protein administration on renal function in patients with chronic renal insufficiency. *Nephron* 1989; 53 (3):181-187
15. Kontessis P, Jones S, Dodds R et al. Renal, metabolic and hormonal responses in ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int* 1990; 38(1):136-144
16. Pluvio C, de Pascale E, Giordano M et al. Correlation between glomerular morphology and renal haemodynamic response to amino-acid administration in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2421-2425
17. Кучер АГ, Есаян АМ, Шишкина ЛИ и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей. *Нефрология* 1997; 1(2): 79-84
18. Кучер АГ, Есаян АМ, Никогосян ЮА и др. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев. *Нефрология* 1998; 2 (2): 52-56
19. Кучер АГ, Есаян АМ, Никогосян ЮА и др. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов. *Нефрология* 1999; 3(4): 81-90
20. Rambausek M, Zeier M, Ritz E. Diätetik und Ernährungsrichtlinien bei Nierenkrankheiten. *Zeitschrift für arztliche Fortbildung (Jena)* 1993; 87(4): 315-322
21. Heller A, Flombaum C, Shils J et al. The effect of amino acid infusion on the glomerular filtration rate. *Kidney Int* 1984; 25, (1):167
22. Nakamura H, Ito S, Ebe N, Shibata A. Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetes patients. *Diabetes Cure* 1993; 16:1071-1075
23. Рентц Дун Б, Андерсон Ш, Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней. *Современная нефрология. Международный нефрологический семинар, II. М., 1997: 162 – 172*
24. Mizuri S, Hayashi I, Ozawa T et al. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephritic patients. *Nephron* 1988; 48(2): 101-106
25. Ando A, Kawata T, Hara V et al. Effects of dietary protein intake on renal function in humans. *Kidney Int* 1989; 36 [Suppl 27]: 64 – 67
26. Bankir L, Ahloulay M, Bouby N et al. Is the process of urinary urea concentration responsible for a high glomerular concentration rate? *J Am Soc Nephrol* 1993; 4 (5):1091-1103
27. Есаян АМ, Кучер АГ, Каюков ИГ и др. Влияние белковой нагрузки на функциональное состояние почек у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер арх* 2002; 74(6): 19-24
28. Бреннер БМ. Механизмы прогрессирования болезней почек. *Нефрология* 1999; 3(4): 23 – 27
29. Chan AYM, Cheng M-LL, Keil LC, Myers BD. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1988; 81 (1): 245-254
30. Кучер АГ, Есаян АМ, Никогосян ЮА, Ермаков ЮА и др. Особенности функционирования почек здоровых людей в условиях гиперфильтрации. *Нефрология* 2000; 4(1): 53 – 58
31. Greger R. How does the macula densa sense tubule function? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2215-2217
32. Наточин ЮВ. Кальций и почки. В: Рябов СИ, Наточин ЮВ, ред. *Функциональная нефрология*. Лань, СПб: 1997
33. Каюков ИГ, Есаян АМ, Кучер АГ, Ермаков ЮА. Роль функционально-гемодинамических механизмов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Нефрология* 1998; 2(1): 7 – 14
34. Brenner B., Meyer T., Hostetter T. 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; 3: 162-169
35. Hostetter T, Olson J, Rennke H et al. Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981; 241: 85-93
36. Klahr S, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318 (25): 1657-1666
37. Рогов ВА, Кутырина ИМ, Тареева ИЕ и др. Функциональный резерв почек при нефротическом синдроме. *Тер арх* 1990; 62(6): 55 – 58
38. Зверев КВ, Кутырина ИМ, Герасименко ОИ. Клиническое значение почечного функционального резерва. *Тер арх* 1995; (6): 99 – 102
39. Ter Wee PM, Geerlings W, Rosman JB et al. Testing renal reserve filtration capacity with an amino solution. *Nephron* 1985; 41: 193-199
40. Жук ВА. Роль гиперфильтрации и функционального почечного резерва в диагностике ранних стадий диабетической нефропатии. *Нефрология* 2003; 7(4): 10-15

ческой нефропатии. *Нефрология* 1998; 2(3): 67 – 70

41. Guizar JM, Kornhauser C, Malacara JM et al. Renal functional reserve in patients with recently diagnosed type 2 diabetes mellitus with and without microalbuminuria. *Nephron* 2001; 87 (3): 223-230

42. Livi R, Teghini L, Pignone A et al. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 682-686

43. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A et al. Renal functional reserve in humans. Effect of protein intake on glomerular filtration rate. *Am J Med* 1983; 75(6): 943-950

44. Кучер А.Г. Лечебное питание у больных с хронической почечной недостаточностью. Дисс. докт. мед. наук. СПб., 2000

45. Hostetter TH. Pathogenesis of diabetic nephropathy. In: Mitch WE, Brenner BM, eds. *The progressive nature of renal disease*. Churchill-Livingston, New York: 1986; 149-166

46. De Santo NG, Capasso G, Anastasio P et al. The renal functional reserve is not altered in children with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 396

47. De Santo NG, Capasso G, Anastasio P et al. The renal functional reserve (RFR) is not altered in children with chronic renal failure (CRF). *Kidney Int* 1988; 33: 188

48. De Santo NG, Capasso G, Anastasio P et al. The renal hemodynamic response following meat meal in children with chronic renal failure and in healthy controls. *Nephron* 1990; 56: 136-142

49. De Santo NG, Anastasio P, Coppola S et al. Renal hemodynamics, plasma amino acids and hormones after a meat meal in progressive nephron loss. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 161-168

50. Денисенко ИЛ, Акимова ЛН, Абисова ТО. Определение почечного функционального резерва. *Клин лаб диагн* 2000; (1): 17 – 18

51. Gabbai FB. Renal reserve in patients with high blood pressure. *Semin Nephrol (Philadelphia)*; 1995 15 (5): 482-487

52. Алчинбаев МК, Султанова БГ, Карабаева АЖ. Функциональный почечный резерв у больных с хроническим пиелонефритом. *Нефрология* 2001; 5 (2): 71-75

53. Мухин НА, Дедов ИИ, Шестакова МВ и др. Функциональные почечные резервы у больных сахарным диабетом. *Тер арх* 1990; (2): 107 – 109

54. Шестакова МВ, Дедов ИИ, Мухин НА и др. Метаболические и гемодинамические аспекты диабетической нефропатии. *Пробл эндокринологии* 1993; 39 (3): 22 – 26

55. Вандер А. Физиология почек. 5-е международное издание. «Питер», СПб., 2000

56. Шейнман ДА, ред. Патофизиология почки. Бином, М., 1997

57. Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's: The kidney*. W.B.

Saunders, Philadelphia et al., 1998.

58. Dworkin LD., Brenner BM. The renal circulation. In: Brenner BM, ed. *Brenner & Rector's: The kidney*. W.B. Saunders, Philadelphia et al.: 1998

59. Каюков ИГ, Козлов ВВ, Котовой ЮО и др. Спорные аспекты патогенеза нефротических отеков. *Тер арх* 1990; (11): 145-151

60. Каюков ИГ, Дегтерева ОА, Никогосян ЮА и др. Функциональное состояние почек при нефротическом синдроме. В: Рябов СИ, ред. *Нефротический синдром*. Гиппократ, СПб.: 1992; 181-196

61. Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concepts. *Nephron* 1984; 36 (4): 201-211

62. Maddox DA, Bennet CM, Deen WM et al. Determinants of glomerular filtration in experimental glomerulonephritis in the rat. *J Clin Invest* 1975; 55: 305-318

63. Blants RC, Wilson CB. Acute effects of antiglomerular basement membrane antibody on the process of glomerular filtration in the rat. *J Clin Invest* 1976; 58: 899-911

64. Allison MEM, Wilson CB, Gottshalk CW et al. Pathophysiology of experimental glomerulonephritis in rats. *J Clin Invest* 1974; 53: 1402-1420

65. Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR et al. Role of intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983; 76: 91-103

66. Firth JD, Raine AEG, Ledingham JGG. Abnormal sodium handling occurs in isolated perfused kidney of the nephrotic rat. *Clin Sci* 1989; 76: 387-395

67. Chang RLS, Robertson CR, Deen WM, Brenner BM. Permselectivity of the glomerular capillary wall to macromolecules. I. Theoretical considerations. *Biophys J* 1975; 15: 861-886

68. Deen WN, Meyers BD, Brenner BM. The glomerular barrier to macromolecules: Theoretical and experimental considerations. In: Brenner B, Stein J. *Contemporary Issues in Nephrology: Nephrotic Syndrome*. Churchill-Livingston, New York: 1982; 1-29

69. Шюк О. Функциональное исследование почек. Авиценум, Прага, 1975

70. Swartz RD. Fluid, electrolyte, and acid-base changes during renal failure. In: Kokko JP, Tannen RL, eds. *Fluids and electrolytes*. W.B. Saunders, Philadelphia et al.: 1986; 548 – 592

71. Кольман Я., Рем К.-Г. Наглядная биохимия. Мир, М., 2002; 314-322.

72. Боровой С.Г. Дискалиирии. СПбМАПО, СПб., 1997

Поступила в редакцию 14.01.2004 г.

© А.М.Шутов, В.Э.Мастыков, О.М.Едигарова, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-073.4

А.М. Шутов, В.Э. Мастыков, О.М. Едигарова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДОППЛЕР-ЭХОКАРДИОГРАФИИ ДЛЯ УТОЧНЕНИЯ «СУХОГО ВЕСА» БОЛЬНОГО НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.M. Shutov, V.E. Mastyskov, O.M. Edigarova

DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY FOR ASSESSMENT OF «DRY WEIGHT» IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Кафедра терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного университета и Областная клиническая больница,
г. Ульяновск, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определение возможности использования доплер-эхокардиографии для оценки «сухого веса» больного на программном гемодиализе. **МЕТОДЫ.** Обследовано 42 больных (19 - мужчин, 23 - женщины, средний возраст 49 ± 11 лет), находящихся на бикарбонатном гемодиализе (4 часа $\times$ 3 раза в неделю). Допплер-эхокардиография проведена до и после гемодиализа одним исследователем. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения в систолу предсердий (А), отношение этих скоростей (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) диагностирована у 36 (87,5%) больных. Фракция выброса была ниже 45% у 3 больных. Обнаружена прямая корреляционная связь между величиной ультрафильтрации (в процентах от веса тела после гемодиализа) и динамикой скорости в пике Е (ΔE) ($r=0,59$; $p=0,001$), при этом не обнаружено связи между величиной ультрафильтрации и динамикой скорости в пике А. Показатель DT был значительно больше у больных с интрадиализной гипотензией, чем у пациентов без ИДГ ($232,8 \pm 64,8$ против $168,1 \pm 50,8$ мс, соответственно, $p < 0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Достижение больным «сухого веса» ассоциировано у больного, имеющего гипертрофию левого желудочка, со значительным увеличением времени замедления раннего диастолического потока левого желудочка. Такие больные предрасположены к развитию интрадиализной гипотензии.

Ключевые слова: гемодиализ, диастолическая дисфункция, доплер-эхокардиография, интрадиализная гипотензия, сухой вес, хроническая почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to estimate the significance of Doppler echocardiography for the assessment of dry weight in hemodialysis patients. **METHODS.** Forty two dialysis patients (19M, 23 F, mean age 49 ± 11 years) received 4 hour bicarbonate hemodialysis (HD) 3 times a week, 32 patients had arterial hypertension, 26 had chronic heart failure. M-mode echocardiography was made and left ventricular mass index (LVMI) and ejection fraction (EF) were calculated. Transmitral flow was assessed by Doppler echocardiography. Peak velocity of early (E) and late (A) filling, E/A ratio, isovolumic relaxation time and early deceleration time (DT) were detected. **RESULTS.** Left ventricular hypertrophy was diagnosed in 36 (85.7%) patients. EF was lower than 45% in 3 patients. There was a significant positive correlation between the ultrafiltration value and ΔE ($r=0.59$; $p=0.001$), no correlation being detected between the ultrafiltration value and ΔA . Patients with intradialytic hypotension had considerably higher DT than those without intradialytic hypotension (232.8 ± 64.8 vs 168.1 ± 50.8 ms respectively, $p < 0.001$). **CONCLUSION.** «Dry weight» is associated with the significantly increased early deceleration time in patients with left ventricular hypertrophy. Patients with the increased early deceleration time have high risk of the development of intradialytic hypotension.

Key words: chronic renal failure, diastolic dysfunction, Doppler echocardiography, hemodialysis, dry weight, intradialytic hypotension.

ВВЕДЕНИЕ

Более 30 лет назад сформировалось представление о «сухом весе», ниже которого ультрафильтрация ведет к артериальной гипотензии [1]. До сих пор существуют разные определения «сухого веса», но суть понятия остается одной и той же – предполагается, что больной с «сухим весом» не должен иметь гиперволемию. Определение «сухого веса» остается трудной задачей и основывается в основном на клинических данных [2]. В качестве дополнительных критериев используются определение биоэлектрического импеданса [3], диаметра ниж-

ней поллой вены [4], мониторинг гематокрита [5,6] и ряд других методов.

Гиперволемические больные имеют артериальную гипертензию, гипертрофию левого желудочка и хроническую сердечную недостаточность, у гиповолемических больных с высокой частотой развивается интрадиализная гипотензия (ИДГ) [7].

В последние годы появились сообщения о возможности использования доплер-эхокардиографии для уточнения состояния гидратации [7,8]. При этом зависимость большинства диастолических параметров от преднагрузки пытаются использовать

для оценки состояния гидратации. Целью настоящего исследования явилось исследование возможностей доплер-эхокардиографии в оценке «сухого веса» больного.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 42 больных (мужчин – 19, женщин – 23, средний возраст 49 ± 11 лет) с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом в диализном центре Ульяновской областной клинической больницы. Причинами ХПН были хронический гломерулонефрит ($n=19$), гипертензивный нефросклероз ($n=12$), прочие причины ($n=11$). В исследование включали больных с продолжительностью лечения гемодиализом 3 и более месяца (от 3 до 140 месяцев). Тридцать два больных имели артериальную гипертензию, 26 – хроническую сердечную недостаточность I-III функционального класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Гемодиализ проводили по 4 часа 3 раза в неделю на аппарате Braun Dialog с использованием бикарбонатного диализирующего раствора и полисульфоновых диализаторов F6HPS. Kt/V составлял от 1,2 до 1,8.

Интрадиализной гипотензией считали снижение систолического артериального давления (САД) ниже 90 мм рт.ст. или снижение САД ≥ 30 мм рт.ст. по сравнению с додиализным уровнем [3].

Всем больным до и после гемодиализа проведена эхокардиография и доплер-эхокардиография. Исследование выполнено на аппарате Aloka SSD-5000 в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Все эхокардиографические исследования проведены одним специалистом с большим опытом работы (более 10 тысяч эхокардиографий). Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [9,10]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле L. Teichholz. Определяли ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ), фракцию укорочения (ФУ). Систолическую дисфункцию диагностировали при ФВ менее 45% [11]. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux [12]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Гипертрофию миокарда левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м^2 и более у мужчин и 110 г/м^2 и более у женщин [13]. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. Нормальной геометрией левого желудочка считали $\text{ОТС} < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка диагностировали при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [14].

Оценку диастолической функции левого желудочка проводили с помощью доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-х камерном сечении сердца. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения в систолу предсердий (А), отношение этих скоростей (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT).

Результаты обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента для связанных переменных, проводился однофакторный корреляционный анализ, дискриминантный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. Показатели представлены как $M \pm SD$. Различие считали достоверным при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гипертрофия левого желудочка выявлена у 36 (85,7%) больных. Концентрическую ГЛЖ имели 17, эксцентрическую – 19 больных. Систолическая дисфункция диагностирована у 3 пациентов. Интрадиализная гипотензия наблюдалась у 16 больных. Результаты эхокардиографического и доплер-эхокардиографического исследования представлены в таблице. Гемодиализ привел к снижению максимальной скорости в пике Е, при этом скорость в пике А существенно не изменилась. Достоверно снизилось отношение Е/А. В целом в группе больных время изоволюмического расслабления и время замедления раннего диастолического потока существенно не изменились. Обнаружена прямая корреляционная связь между величиной ультрафильтрации (в процентах от веса тела после гемодиализа) и динамикой скорости в пике Е (ΔE) ($r=0,59$; $p=0,001$), при этом показатель DT был значительно больше у больных с интрадиализной гипотензией, чем у пациентов без ИДГ (см. рисунок). Диаметр левого предсердия существен-

Эхокардиографические и доплер-эхокардиографические параметры ($\bar{X} \pm t$) левого желудочка у больных с ХПН до и после гемодиализа (n=42)

Параметр	До гемодиализа	После гемодиализа	P
ФВ, %	63,4 $\pm$ 9,9	56,1 $\pm$ 9,6	0,048
КДР, мм	53,1 $\pm$ 5,6	51,2 $\pm$ 7,8	0,1
E, см/с	92,1 $\pm$ 22,9	73,9 $\pm$ 20,7	0,00008
A, см/с	87,4 $\pm$ 19,1	83,2 $\pm$ 16,3	0,2
E/A	1,1 $\pm$ 0,5	0,9 $\pm$ 0,3	0,02
IVRT, мс	91,2 $\pm$ 22,0	88,6 $\pm$ 24,7	0,7
DT, мс	207,4 $\pm$ 64,7	190,4 $\pm$ 69,1	0,7

Примечание: ФВ – фракция выброса, КДР – конечный диастолический размер, E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения, A – максимальная скорость наполнения в систолу предсердий, E/A – отношение этих скоростей, IVRT – время изоволюмического расслабления, DT – время замедления раннего диастолического потока.

но не различался у больных с ИДГ (40,0 $\pm$ 3,9 мм) и у пациентов без ИДГ (37,9 $\pm$ 5,2 мм; p=0,3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что ультрафильтрация у больных, у которых достигнут «сухой вес», ведет к интрадиализной гипотензии. Высокая частота ИДГ у обследованных больных объясняется включением в исследование преимущественно больных с нестабильной гемодинамикой. Для развития интрадиализной гипотензии имеет значение не только объем, но и темп ультрафильтрации [15], а также скорость восполнения внутрисосудистого объема за счет интерстициальной жидкости [16,17,18]. Увеличение продолжительности сеансов гемодиализа позволяет у большинства больных нормализовать артериальное давление, что достигается в том числе и за счет уменьшения эпизодов интрадиализной гипотензии [19]. Хорошая переносимость короткого ежедневного гемодиализа (2-2,5 часа 6 раз в неде-

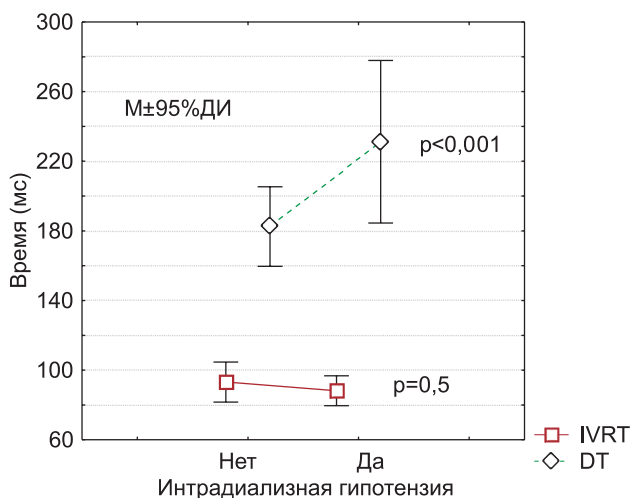
лю), по видимому, объясняется тем, что, несмотря на высокий темп ультрафильтрации, общий объем выведенной за сеанс гемодиализа жидкости остается относительно небольшим [20]. В последние годы наблюдается увеличение частоты артериальной гипертензии у диализных больных, что ряд авторов объясняют недостаточным контролем водного баланса при короткой продолжительности сеансов гемодиализа [21].

Для обеспечения хорошего контроля артериальной гипертензии, и в то же время исключения интрадиализной гипотензии, достижение «сухого веса» должно осуществляться постепенно за 3-4 месяца, а у ряда больных и за более длительный период [2,22]. Удаление избытка жидкости не только корректирует артериальную гипертензию, но и нормализует суточный ритм артериального давления, снижая частоту суточного профиля «non-dipper» [23]. Помимо дефицита объема крови, больные на гемодиализе имеют и другие потенциальные причины развития интрадиализной гипотензии, такие, как вегетативная дисфункция, прием вазоактивных лекарственных препаратов и другие [24, 25].

Основным методом определения «сухого веса» тела остается динамическое наблюдение за больным. В качестве дополнительного критерия ориентируются на диаметр нижней полой вены, который меняется при изменении объема циркулирующей крови [26, 27]. Широко используется методика мультисекторного биоэлектрического импеданса [3]. Динамика показателей биоэлектрического импеданса связана с величиной ультрафильтрации во время гемодиализа [28].

Клинические данные определения сухого веса часто расходятся с данными мониторинга давления заполнения с помощью инвазивных методов исследования, в то же время диаметр нижней полой вены коррелирует с давлением в правом предсердии, полученным при катетеризации [4]. Трудности клинического использования диаметра нижней полой вены у диализных больных связаны с тем, что он значительно меняется на протяжении двух часов после ГД, что обусловлено переходом жидкости из внесосудистого сектора в сосуды [31]. Определение предсердного натрийуретического пептида дает возможность диагностировать гипергидратацию, но не позволяет разграничить больных с нормо- и гиповолемией [29, 30].

Полученные нами данные свидетельствуют, что интрадиализная гипотензия чаще развивается у больных с ГЛЖ и высоким показателем DT. Мы объясняем это следующим образом. У больных с



Время замедления раннего диастолического потока (DT) и время изоволюмического расслабления (IVRT) левого желудочка у больных с интрадиализной гипотензией и без интрадиализной гипотензии.

выраженной ГЛЖ показатель DT должен быть высоким (замедленная релаксация). Если при ГЛЖ показатель DT нормальный или низкий, это свидетельствует либо о наличии сердечной недостаточности (псевдонормальный или рестриктивный кровоток) и (или) о гиперволемии. У диализных больных гипергидратация и сердечная недостаточность не одно и то же, но часто сочетаются.

Нарушения диастолической функции часто наблюдаются еще на этапе додиализной ХПН у больных разного возраста [32,33]. Многие параметры диастолической функции зависят от преднагрузки и при изменении ее существенно меняются, что затрудняет интерпретацию результатов доплер-эхокардиографического исследования. Интегральным показателем, косвенно характеризующим диастолическую функцию левого желудочка, является величина левого предсердия [34]. Увеличение давления заполнения левого желудочка приводит к перегрузке и ремоделированию левого предсердия. Однако мы не обнаружили связи между диаметром левого предсердия и интрадиализной гипотензией. Этот факт свидетельствует о том, что для оценки «сухого веса» необходимо исследовать показатели, величина которых зависит не только от выраженности гипертрофии левого желудочка, но и в значительной степени от преднагрузки.

Таким образом, если больной не имеет клинических признаков задержки жидкости, но при этом имеет ГЛЖ с нормальным или низким DT, можно полагать, что у него имеется гиперволемия и (или) сердечная недостаточность. В этом случае ультрафильтрация (в разумных пределах) не ведет к интрадиализной гипотензии. Если же при описанной ситуации показатель DT высокий, то гипергидратации или гиперволемии нет, и требуется большая осторожность, так как избытка жидкости нет и ультрафильтрация чревата развитием интрадиализной гипотензии. Следует заметить, что время замедления раннего диастолического потока (DT) увеличивается с возрастом больных, в этой связи при интерпретации данных необходимо вносить поправку на возраст [35].

Патогенез интрадиализной гипотензии сложен и безусловно не может быть сведен только к диастолической дисфункции, тем не менее мы считаем, что у ряда больных доплер-эхокардиография полезна при оценке «сухого веса» больного. Кроме того, исследование трансмитрального кровотока имеет важное значение для оценки прогноза больного, так как рестриктивный трансмитральный кровоток прогностически неблагоприятен, а выявление псевдонормального ТМК требует коррекции лечения, в частности ликвидации гиперволемии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Thomson GE, Waterhouse K, McDonald HPJ, Friedman EA. Hemodialysis for chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1967;120:153-167
2. Charra B, Laurent G, Calémard E et al. Clinical assessment of dry weight. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:16-19
3. Cai Y, Zimmerman A, Ladefoged S, Secher NH. Can haemodialysis-induced hypotension be predicted? *Nephron* 2002;92: 582-588
4. Cheriex EC, Leunissen KM, Jannsen JH et al. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of «dry weight» in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 563-568
5. Schneditz D, Levin NW. Non-invasive blood volume monitoring during hemodialysis: technical and physiological aspects. *Semin Dial* 1997;10:166-170
6. Leypoldt JK, Cheung AK, Steuer RR et al. Determination of circulating blood volume by continuously monitoring hematocrit during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 214-219
7. Wu C, Lin Y, Yu W et al. The assessment of fluid status in haemodialysis patients: usefulness of the Doppler echocardiographic parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 644-651
8. Шутков АМ, Мастыков ВЭ, Едигарова ОМ. Диастолическая дисфункция и интрадиализная гипотензия. *Нефрология и диализ* 2003; 2: 156-160
9. Sahn DJ, DeMaria A, Kissio J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58: 1072-1083
10. Schiller NB, Shan PM, Crawford M et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367
11. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Доклад экспертной группы по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов. *Сердечная недостаточность* 2001; 6: 251-276
12. Devereux RB, Alomso DR, Lutas EM et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-458
13. Abergel E, Tase M, Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? *Am J Cardiol* 1995; 75: 486-503
14. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1550-1558
15. Kim KE, Neff M, Cohen B et al. Blood volume changes and hypotension during hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1970; 16: 508-514
16. Passauer J, Bussemaker E, Gross P. Dialysis hypotension: Do we see light at the end of the tunnel? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3024-3029
17. Rouby JJ, Rottembourg J, Durande JP et al. Importance of the plasma refilling rate in genesis of hypovolaemic hypotension during regular dialysis and controlled sequential ultrafiltration haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1978; 14: 239-244
18. Schroeder KL, Sallustio JE, Ross EA. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 652-656
19. Charra B. «Dry weight» in dialysis: the history of a concept. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1882-1885
20. Traeger J, Gulland R, Arkouche W et al. Short daily hemodialysis: A four-year experience. *Dialysis & Transplantation* 2001; 30: 76-86
21. Charra B, Jean G, Chazot C et al. Intensive dialysis and blood control: A review. *Hemodial Int* 2004; 8: 51-60

22. Charra B, Bergstrom J, Scribner B. Blood pressure control in dialysis patients: Importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 720-724
23. Katzarski KS, Filho JCD, Bergstrom J. Extracellular volume changes and blood pressure levels in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2003; 7: 135-142
24. Robinson TG, Carr SJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1921-1932
25. Barnas MGW, Boer WH, Koomans HA. Hemodynamic patterns and spectral analysis of heart rate variability during hemodialysis hypotension. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2577-2584
26. Cheriex EC, Leunissen KML, Janssen JHA et al. Echography of the inferior vena cava is a simple and reliable tool for estimation of «dry weight» in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 563-568
27. Schumacher J, Rob P, Kreft B et al. Measurement of fluid volume shifts during hemodialysis by M-mode ultrasonography. *Blood Purif* 2000; 18: 103-109
28. Zhu F, Schneditz D, Wang E et al. Validation of changes in extracellular volume measured during hemodialysis using a segmental bioimpedance technique. *ASAIO J* 1998; 44: M541-M545
29. Kouw PM, Kooman JP, Cheriex EC et al. Assessment of postdialysis dry weight: a comparison of techniques. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 98-104
30. Zoccali C, Mallamaci F, Benedetto FA et al. Cardiac natriuretic peptides are related to left ventricular mass and function and predict mortality in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1508-1515
31. Katzarski KS, Nisell J, Randmaa I et al. A critical evaluation of ultrasound measurement of inferior vena cava diameter in assessing dry weight in normotensive and hypertensive hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 459-465
32. Шутов АМ, Куликова ЕС, Кондратьева НИ. Диагностика диастолической дисфункции левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. *Тер архив* 2003; 6: 46-50
33. Mitsnefes MM, Kimbell TR, Border WL et al. Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1461-1466
34. Simek CL, Feldman MD, Haber HL et al. Relationship between left ventricular wall thickness and left atrial size: Comparison with other measures of diastolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 37-47
35. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998; 19: 990-1003

Поступила в редакцию 21.08.2003 г.

© Н.В.Сократов, 2004
УДК 616.136.7:[612.115.8+576.807.7+577.152.34]

Н.В. Сократов

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМ ГЕМОСТАЗА, КАЛЛИКРЕИНА И КОМПЛЕМЕНТА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

N.V. Sokratov

STATE OF THE SYSTEMS OF HEMOSTASIS, KALLIKREIN AND COMPLEMENT IN KIDNEY DISEASES

Научно-учебный центр проблем жизнедеятельности человека РАН, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение состояния систем гемостаза, калликреина и комплемента у больных различными заболеваниями почек. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Система гемостаза изучена у 244 больных (мужчин и женщин) с различными заболеваниями почек – острым нефритическим синдромом, хроническим диффузным гломерулонефритом (нефротической, гипертонической, гематурической, смешанной формой с сохраненной функцией почек и смешанной формой с ХПН), мочекаменной болезнью, хроническим пиелонефритом, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Используются стандартизированные показатели коагулограммы, определяющие фазы свертывания крови, а также содержание в крови АТ-III, С₃ – компонента комплемента и калликреина. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Ускоренное формирование протромбина (I фаза) при заболеваниях почек сочетается с торможением последующих фаз (II и III) гемостаза, что обусловлено не потреблением фибриногена и других прокоагулянтов на образование сгустков крови, а связыванием этих тромбогенных белков в комплексы с гепарином, уровень которого при патологии почек резко возрастает. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Формирование протромбиназы при заболеваниях почек ускорено вследствие воздействия С₃ комплемента на мембраны клеток, с повышением в крови тканевых прокоагулянтов, калликреина и снижения содержания АТ-III. Увеличение противосвертывающей системы связано с повышением в крови почечных больных гепарина, его комплексных соединений с фибриногеном, адреналином, плазмином и продуктами деградации фибриногена и фибрина. Коррекция нарушенного гемостаза при заболеваниях почек возможна при воздействии на следующие патогенетические звенья: С₃ компонент комплемента, калликреин и активацию эндогенного гепарина антитромбином-III.

Ключевые слова: почки, гемостаз, калликреин, комплемент, антитромбин-III.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the state of the systems of hemostasis, kallikrein and complement in patients with different diseases of the kidneys. **PATIENTS AND METHODS.** The hemostasis system was studied in 244 patients (men and women) with different diseases of the kidneys - acute nephrotic syndrome, chronic diffuse glomerulonephritis (nephrotic, hypertonic, hematuric, mixed form with the saved function of the kidneys and mixed form of CRF), urolithiasis, chronic pyelonephritis, hemorrhagic fever with renal syndrome. The standardized indices of coagulogram determining the blood coagulation phases as well as the content of AT-III, C₃ -component of complement and kallikrein were used. **RESULTS.** The accelerated prothrombin formation (phase I) in diseases of the kidneys is associated with the inhibition of the following phases (II and III) of hemostasis which is due to binding these thrombogenic proteins in complexes with heparin whose level sharply increases in pathology of the kidneys rather than to the expenditure of fibrinogen and other procoagulants for the formation of blood clots. **CONCLUSION.** The formation of prothrombinase in diseases of the kidneys is accelerated due to the effect of C₃ -complement on cell membranes, which is associated with increased tissue procoagulants, kallikrein in blood and lower content of AT-III. The increased activity of the anticoagulant system is associated with the increased amount in blood of renal patients of heparin, its complex bindings with fibrinogen, adrenalin, plasminogen, plasmin and products of fibrinogen and fibrin degradation. Correction of impaired hemostasis in kidney diseases is possible when acting on the following pathogenetic links: C₃ -component of complement, kallikrein and activation of endogenous heparin with antithrombin-III.

Key words: kidneys, hemostasis, kallikrein, complement, antithrombin-III.

ВВЕДЕНИЕ

Полученные в последнее время факты об активном воздействии кининов, комплемента, антитромбина-III (АТ-III), простагландинов и комплексов гепарина на систему гемостаза диктуют необходимость их изучения при патологических состояниях. Очень мало сведений в этом плане при заболеваниях почек. Индуктором же многих нефропатий являются иммунологические реакции, приводящие к гиперкоагуляции [1, 2].

Лечение почечных больных кортикостероидами совместно с гепарином не всегда приводит к желаемому результату [3]. Следовательно, патогенетические механизмы, нарушающие агрегатное состояние крови при заболеваниях почек изучены недостаточно, в частности, не ясна роль калликреина и коагулябельных компонентов комплемента в генезе изменений стационарных гемостатических уровней у данной группы больных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Система гемостаза изучена у 244 больных (мужчин и женщин), из них: 38 – острым нефритическим синдромом, 140 – хроническим диффузным гломерулонефритом (нефротической, гипертонической, гематурической, смешанной формой с сохраненной функцией почек и смешанной формой с ХПН (в каждой из групп было по 24 больных), 21 – мочекаменной болезнью, 28 – хроническим пиелонефритом, 17 – геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Возраст пациентов колебался от 18 до 40 лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей в тех же возрастных группах.

Использованы следующие методы исследования: силиконовое время плазмы [4]; каолиновое и кефалиновое время плазмы [5]; индекс диапазона контактной активации – ИДКА [6]; активность калликреина плазмы [7]; количество C_3 компонента комплемента в сыворотке [8]; время гепарина плазмы [9]; активность антитромбина-III – АТ-III [10]; продукты деградации фибриногена и фибрина – ПДФ [11]; время лизиса эуглобулинового сгустка [12]; фибринолитическую активность комплексных соединений гепарина (комплекса фибриноген-гепарин – ФГ, адреналин-гепарин – АДГ, плазминоген и плазмин-гепарин – ПГГ и ПГ [13, 14, 15].

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики. Полученные результаты заносились в базу данных компьютера «Pentium-IV» и обрабатывались с помощью статистической программы «Excel-XP».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований системы гемостаза при патологии почек представлены в таблице.

Установлено, что при заболеваниях почек силиконовое время укорочено, особенно у больных смешанной формой хронического гломерулонефрита с сохраненной функцией почек и гематурическим вариантом нефрита. Это свидетельствует об ускоренном образовании протромбиназы в условиях минимального контакта. У больных нефролитиазом отмечена тенденция к удлинению силиконового времени. Каолиновое время плазмы наиболее интенсивно ускорено при смешанной форме хронического гломерулонефрита с ХПН, гематурической и нефротической форме гломерулонефрита. Следовательно, при заболеваниях почек катализировано образование протромбиназы в условиях максимального контакта. При всех заболеваниях почек мало меняется индекс диапазона контактной активации – ИДКА, что говорит о незначительном участии в этом процессе факторов XII и XI.

Отмечается выраженное ускорение кефалинового времени плазмы, что свидетельствует о повышенном образовании протромбиназы по внутреннему пути. Формирование кровяной протромбиназы протекает особенно интенсивно при геморрагической лихорадке с почечным синдромом – ГЛПС, гематурической и нефротической форме хронического диффузного гломерулонефрита. У больных мочекаменной болезнью этот показатель удлиняется, что указывает на снижение активности факторов, необходимых для образования кровяной протромбиназы.

Активное участие в образовании протромбиназы принимает калликреин. Установлено, что содержание калликреина при многих заболеваниях почек повышается. Особенно высока активность калликреина при нефротической и смешанной форме хронического гломерулонефрита с сохраненной функцией почек, а также при ГЛПС, остром нефритическом синдроме и гематурическом варианте хронического нефрита. Нарушение функции почек (ХПН) сопровождается снижением активности калликреина. Несмотря на повышение калликреина при заболеваниях почек не найдено увеличение активности факторов контакта. Известно, что калликреин увеличивает активность «моста» (факторов VII и X) между внутренним и внешним путями гемостаза, за счет чего при заболеваниях почек, видимо, потенцируется образование протромбиназы.

Важное значение для активации некоторых гемостатических факторов принадлежит C_3 компоненту комплемента. Показано, что концентрация C_3 компонента комплемента снижается при остром нефротическом синдроме, гематурической, смешанной форме хронического нефрита с сохраненной функцией почек. При пиелонефрите, мочекаменной болезни, ГЛПС количество C_3 компонента комплемента меняется менее существенно, хотя также отмечается его уменьшение в сыворотке крови больных. По всей вероятности, уменьшение фракции C_3 комплемента обусловлено его депонированием в почках, с последующим участием в разрушении клеточных мембран почечной ткани. Снижение C_3 компонента комплемента в сыворотке больных является, видимо, важной причиной толерантности контактной фазы гемокоагуляции и угнетения ферментативного фибринолиза.

Определение первичных (гепарин, антитромбин-III) и вторичных антикоагулянтов (ПДФ) показало, что содержание эндогенного гепарина при заболеваниях почек резко повышается. Исключение составляет нефротический вариант хронического гломерулонефрита, где уровень гепарина

Система гемостаза, калликреина и комплемента при заболеваниях почек

Наименование тестов	Статистические показатели	Здоровые люди	Заболевания почек										мочекаменная болезнь	ГЛПС
			острый нефритический синдром	формы хронического гломерулонефрита				смешанная с ХПН	смешанная без ХПН	пиелонефрит				
				нефротическая	гипертоническая	гематурическая	смешанная							
Силиконовое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$	193,4±9,8	173,1±3,9 >0,1	164,0±1,0 <0,01	167,8±1,5 <0,02	160,0±1,7 <0,001	156,9±2,4 <0,002	161,8±2,4 <0,01	176,8±1,3 >0,1	203,7±10,4 >0,5	170,1±2,7 >0,05			
Каолиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$	841,1±2,8	76,0±1,2 <0,02	66,0±1,6 <0,001	71,6±1,5 <0,001	63,8±1,2 <0,001	64,3±1,3 <0,001	59,2±1,3 <0,001	70,0±1,5 <0,001	90,1±2,7 >0,25	67,0±1,6 <0,001			
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$	55,2±1,5	57,4±2,7 >0,5	59,9±1,0 <0,2	57,5±0,9 >0,25	59,8±1,0 <0,02	58,5±1,2 <0,02	62,6±1,1 <0,001	60,6±0,9 <0,01	53,6±3,0 >0,5	60,7±1,1 <0,02			
Кефалиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$	68,2±1,2	56,7±1,3 <0,001	48,8±0,8 <0,001	53,0±0,8 <0,001	44,1±0,8 <0,001	53,4±1,1 <0,001	48,0±1,2 <0,001	37,6±1,6 <0,001	83,9±2,1 <0,001	33,0±2,0 <0,001			
Калликреин (ед./мл)	$\bar{X} \pm m$	4,6±1,7	38,9±4,5 <0,001	42,1±4,7 <0,001	17,5±2,1 <0,001	22,8±2,5 <0,001	40,7±4,6 <0,001	6,3±0,9 <0,001	7,9±1,1 <0,25	3,4±0,5 >0,5	40,0±4,5 <0,001			
С3 компонент комплемента (%)	$\bar{X} \pm m$	16,6±1,6	6,1±1,5 <0,002	3,4±1,2 <0,001	8,1±1,4 <0,001	5,4±1,0 <0,001	5,5±1,3 <0,001	12,5±2,3 >0,25	11,7±2,2 >0,1	10,1±1,8 >0,1	11,3±2,1 >0,1			
Время гепарина плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$	6,7±0,3	26,0±3,1 <0,001	6,0±0,7 >0,5	8,1±0,7 >0,1	13,4±0,8 <0,001	17,5±0,6 <0,001	11,9±0,7 <0,001	14,0±1,2 <0,001	15,7±0,7 <0,001	12,6±1,8 <0,01			
Антитромбин III (с)	$\bar{X} \pm m$	218,8±7,2	213,3±13,5 >0,5	165,5±7,8 <0,001	143,8±8,2 <0,001	98,6±5,5 <0,001	108,8±7,9 <0,001	89,5±12,8 <0,001	164,1±21,9 <0,02	127,0±26,4 <0,01	114,8±23,6 <0,001			
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$	5,4±0,3	12,3±0,7 <0,001	18,3±0,7 <0,001	8,7±0,3 <0,001	13,5±0,3 <0,001	7,7±0,3 <0,001	6,0±0,5 <0,01	9,1±0,4 <0,001	8,5±0,4 <0,001	12,1±0,7 <0,001			
Фибринолиз эуглобулинов (мин)	$\bar{X} \pm m$	96,4±11,1	190,3±18,6 <0,001	212,1±4,5 <0,001	142,2±4,0 <0,001	202,0±4,6 <0,001	283,6±9,2 <0,001	309,3±8,2 <0,001	224,6±13,5 <0,001	228,9±17,1 <0,001	173,3±10,7 <0,001			
Комплекс адреналин-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$	9,2±0,4	10,4±0,5 >0,1	11,3±0,4 <0,01	7,2±0,4 <0,002	8,8±0,6 >0,5	13,2±0,7 <0,001	4,1±0,4 <0,001	25,4±1,0 <0,001	17,9±2,4 <0,002	9,4±1,1 >0,5			
Комплекс фибриноген-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$	10,0±0,5	20,1±1,3 <0,001	29,3±1,5 <0,001	21,1±1,5 <0,001	24,7±1,3 <0,001	23,0±1,2 <0,001	6,3±0,9 <0,001	17,6±1,3 <0,001	21,6±3,3 <0,002	16,1±1,2 <0,001			
Комплекс плазминоген + плазмин-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$	0,1±0,03	9,7±0,7 <0,001	212,1±4,5 <0,001	10,0±0,5 <0,001	11,8±0,6 <0,001	10,1±0,3 <0,001	3,6±1,1 <0,001	7,6±1,2 >0,1	16,2±1,1 <0,001	13,9±1,2 <0,001			

увеличивает активность комплекса плазмин-гепарин (которого у здоровых людей практически нет), можно полагать, что часть свободного плазмينا исчезает, вступая в соединение с гепарином, и расщепляет фибрин с образованием ПДФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

При заболеваниях почек происходит нарушение сопряженных взаимоотношений между системой гемостаза (включая свертывающее и противосвертывающее звено), комплемента и калликреина. Цитолитические компоненты комплемента, в частности – C₃ фракция, оседая на мембранах клеток, разрушают почечную паренхиму [17]. Это приводит к освобождению тканевых факторов гемокоагулолизиса в кровоток, что ускоряет формирование протромбиназы [18, 19]. Калликреин потенцирует данные эффекты, катализируя активность VII и X факторов. Увеличение активности калликреина отчасти обусловлено снижением в крови таких больных АТ-III, без которого гепарин мало активен и не сдерживает ускоренного протромбиназообразования. Однако ускорение 1-й фазы гемостаза сопровождается активацией противосвертывающего звена за счет гепарина, его комплексов с плазминогеном, плазмином, адреналином, фибриногеном, а также посредством увеличения концентрации ПДФ. Комплексы гепарина препятствуют образованию фибрина-полимера. Возникает не «коагулопатия потребления», а ложная гипо- и афибриногенемия, как следствие связывания фибриногена в комплекс с гепарином. Формирование окончательного фибрина

может увеличиться в стадию хронической почечной недостаточности, при снижении активности комплексов гепарина с плазминогеном и плазмином. Этот комплекс обладает способностью лизировать стабилизированный фибрин в присутствии большого количества антиплазминов [15].

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные с патологией почек нуждаются в назначении средств, блокирующих активность C_3 компонента комплемента, калликреина и препаратов, повышающих активность эндогенного гепарина, т.е. АТ-III.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Формирование протромбиназы при заболеваниях почек ускорено вследствие воздействия C_3 фракции комплемента на мембраны клеток, с повышением в крови тканевых прокоагулянтов, калликреина и снижения содержания АТ-III. Увеличение противосвертывающей системы связано с повышением в крови почечных больных гепарина, его комплексных соединений с фибриногеном, адреналином, плазминогеном, плазмином и продуктами деградации фибриногена и фибрина. Коррекция нарушенного гемостаза при заболеваниях почек возможна при воздействии на следующие патогенетические звенья: C_3 компонент комплемента, калликреин и активацию эндогенного гепарина антитромбином-III.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареев ЕМ, Андреев ГВ, Полянцева ЛР, Торик ЖН и др. Состояние системы гемокоагуляции и фибринолиза при нефротическом синдроме. *Клин мед* 1976; (8): 25-33
2. Андреев ГВ, Панченко ВМ, Подорожская ЛВ. Фибринолитическая активность мочи и показатели гемокоагуляции при гломеруло- и пиелонефрите. *Казанский мед журнал* 1976; (5): 431-434
3. Тареева ИЕ, Шилов ЕМ. Влияние преднизолона и гепарина на циркулирующие Т- и В-лимфоциты у больных гломерулонефритом и системной красной волчанкой. *Клин мед* 1978; (7): 79-84
4. Beller HR, Graeff H. In: *Thrombosis and bleeding disorders. Theory and methods*. Stuttgart, 1971; (22): 65-66
5. Баркаган ЗС. *Исследование системы гемостаза в клинике*. Алтайский мед институт, Барнаул, 1975; 70-82
6. Еремин ГФ, Давыдов АВ, Лычев ВГ. Методика исследования контактной фазы свертывания крови. В: *Новые методы диагностики и лечения*. Алтайск кн изд, Барнаул, 1974; 139-142
7. Пасхина ТС, Кринская АВ. Упрощенный метод определения калликреина и калликреиногена в сыворотке крови (плазме) человека в норме и при некоторых патологических состояниях. *Вопр мед химии* 1974; (6): 660-663
8. Демьяненко СМ. Количественная оценка клеточно-гуморальной реакции крови больных туберкулезом на специфический аллерген. *Пробл туберкулеза* 1979; (8): 60-62
9. Beaumont GL. Nouvelle methode de dosage l'heparin dans l sand et los humaes (I). *Lang* 1953; (24): 78-82
10. Conard J. Determination de l'antithrombin-III selon la methode de roan Kaulla. *Coagulation* 1971; (3): 221-222
11. Андреев ГВ, Подорожская ЛВ. Химический метод определения продуктов деградации фибрина (фибриногена). *Пробл гематол и перелив крови* 1976; (10): 49-52
12. Голышенков СП, Скипетров ВП, Сократов НВ и др. Модификация эуглобулинового метода определения фибринолитических свойств тканей. *Лабор дело* 1982; (6): 351-354
13. Ляпина ЛА. Свойство продуктов лизиса нестабилизированного фибрина комплексом адреналин-гепарин. *Вест Моск Ун-та Сер. 16. Биология*, 1981; (3): 42-46
14. Ляпина ЛА, Кудряшов БА. Определение комплексных соединений гепарина с белками крови в эуглобулиновой фракции плазмы. *Лабор дело* 1977; (4): 246-249
15. Ляпина ЛА. *Физиологические растворители нестабилизированного фибрина как гуморальные агенты противосвертывающей системы*. Автореф. дис. докт. биол. наук. М., 1982
16. Кудряшов БА. *Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания*. Медицина, М., 1975; 320-350
17. Серов ВВ. *Морфологические основы иммунопатологии почек*. Медицина, М., 1968; 275-282
18. Сократов НВ. *Трансформация уровней стационарного состояния системы гемостаза при заболеваниях почек*. Монография. «Пресса», Оренбург, 2001
19. Сократов НВ. *Способ лечения заболеваний почек*. Патент на изобретение № 2182831 (действующий с 5 мая 1999 г.). Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам. М., 2002; (15): 210

Поступила в редакцию 17.12.2003 г.

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, П.А.Шумилова, Е.А.Топор, В.А.Пятенко, И.Ю.Бадьин, 2004
УДК [612.014.462.1:611.61].001.4

*А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, П.А. Шумилова, Е.А. Топор,
В.А. Пятенко, И.Ю. Бадьин*

ВЛИЯНИЕ ОСМОТИЧЕСКИХ НАГРУЗОК НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

*A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov, P.A. Shumilova, E.A. Topor,
V.A. Pyatenko, I.Yu. Badiin*

EFFECTS OF OSMOTIC LOADS ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN HEALTHY VOLUNTEERS

Кафедра общей и клинической патологической физиологии им. В.В.Подвысоцкого Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ - провести изучение деятельности почек здоровых испытуемых в условиях различных по величинам концентраций хлорида натрия водно-солевых нагрузок с целью выяснения характера и механизмов этих эффектов и проанализировать пригодность данного метода исследований для клинической и экспериментальной медицины. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**. На здоровых людях проведены испытания метода исследования почечного функционального резерва (ПФР) с использованием растворов хлорида натрия в диапазоне концентраций от 0,05 до 0,5% в объеме 0,5% от массы тела. **РЕЗУЛЬТАТЫ**. Установлено, что нагрузка 0,5% раствором хлорида натрия, по сравнению с водной нагрузкой сопровождается достоверным увеличением экскреции креатинина, нитритов и осмотически активных веществ, а также повышением осмоляльности мочи. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**. Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что при нагрузке 0,5% раствором хлорида натрия выделение осмотической нагрузки реализуется за счет увеличения фильтрационной загрузки нефрона. Причем водно-солевая нагрузка с концентрацией хлорида натрия 0,5% в объеме 0,5% от массы тела вызывает включение ПФР в сравнении с реакцией на водную нагрузку.

Ключевые слова: человек, водно-солевые нагрузки, функция почек, почечный функциональный резерв.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study activity of the kidneys in healthy subjects under conditions of different value concentrations of sodium chloride of water-salt loads in order to elucidate the character and mechanisms of their effects and to analyze how suitable this method is for clinical and experimental medicine. **PATIENTS AND METHODS**. The method of investigation of the renal functional reserve (RFR) was tested in healthy subjects using the sodium chloride solution in concentrations from 0.05 to 0.5%, volume 0.5% of the body mass. **RESULTS**. It was found that loading with 0.5% sodium chloride solution as compared with the water load is followed by a reliably increased excretion of creatinine, nitrites and osmotically active substances, as well as increased osmolality of urine. **CONCLUSION**. The results obtained allow a conclusion that when loaded with 0.5% sodium chloride solution the excretion of osmotic load is due to increased filtration charge, the water-salt load with the concentration of sodium chloride equal to 0.5% with the volume of 0.5% of the body mass inducing the involvement of RFR as compared with the reaction to water load.

Key words: human, water-salt loads, kidney function, renal functional reserve.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что почки здорового человека после различных функциональных водно-солевых нагрузок способны эффективно гомеостатировать внутреннюю среду организма, обеспечивая адекватное выведение воды, ионов и осмотически активных веществ [1]. Важнейшая роль в этих реакциях принадлежит, в первую очередь, канальцевой реабсорбции. Между тем, в последние годы обращают внимание на роль изменения скорости клубочковой фильтрации относительно исходного режима функционирования, как важного механизма почечных реакций [2]. При этом разность между максимальной (стимулированной) и базальной

величинами клубочковой фильтрации получила определение почечного функционального резерва (ПФР). Впервые этот термин был введен в клиническую практику J.Bosch и соавт. в 1983 году. Особенно активно включается ПФР при пищевых нагрузках мясом. Не вполне ясно, однако, какая роль принадлежит ПФР при других видах нагрузок, в первую очередь водно-солевых. Ранее нами был продемонстрирован эффект увеличения скорости клубочковой фильтрации под влиянием гиперосмотических нагрузок [2]. Учитывая, что основным осмотически активным и осмотически эффективным компонентом внеклеточной жидкости организма является хлорид натрия, мы прове-

ли изучение деятельности почек здоровых испытуемых в условиях различных по величинам концентраций хлорида натрия водно-солевых нагрузок с целью выяснения характера и механизмов этих эффектов и проанализировали пригодность данного метода исследований для клинической и экспериментальной медицины. Тем более что в настоящее время не установлены минимальные величины осмотической нагрузки, которая вызывает изменения функции почек с включением ПФР, так как используемые нагрузки выявляют, как правило, пределы адаптации и функциональные резервы почек. Между тем, в обычном режиме функционирования организма водно-солевые нагрузки, как правило, в виде питьевых и пищевых поступлений в несколько раз меньше по величине.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте принимали участие практически здоровые лица (добровольцы) независимо от пола в возрасте 20-35 лет. Всего в эксперименте участвовали 175 человек, из них 106 мужчин и 69 женщин. Утром натощак испытуемый выпивал однократную порцию одной из видов нагрузок: воду, не содержащую соль (n=40); 0,05% раствор хлорида натрия (n=12); 0,1% раствор (n=31); 0,2% раствор (n=15); 0,3% раствор (n=15); 0,4% раствор (n=15) и 0,5% раствор хлорида натрия (n=47) в объеме 0,5% от массы тела. Мочу собирали через 60 минут после нагрузки, все это время испытуемый находился в состоянии покоя в положении сидя. В образцах мочи фотометрическим методом определяли концентрацию креатинина и концентрацию нитритов (СФ-46, Россия), криоскопическим методом осмоляльность (осмометр 3D3, США), а также рассчитывали экскрецию креатинина, нитритов, осмотически активных веществ и стандартизованную по экскреции креатинина и массе тела экскрецию осмотически активных веществ [3]. Статистический анализ межгрупповых отличий проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента. Также рассчитывали коэффициенты линейной корреляции.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице представлены данные, характеризующие деятельность почек в условиях водной и водно-солевых нагрузок. Проведенные исследования показывают, что в ряду изученных солевых нагрузок с возрастающей концентрацией хлорида натрия и соответственно осмотически активных веществ не наблюдается достоверных изменений объема диуреза и относительного диуреза в сравнении с водной нагрузкой. В то же время концент-

рация креатинина в моче и его экскреция возрастают при увеличении концентрации хлорида натрия в нагрузочной пробе, достоверно при 0,4% и 0,5%, в сравнении с водной нагрузкой. Также, по мере увеличения концентрации соли в нагрузочной пробе, отмечается закономерный прирост осмоляльности мочи. Однако при этом показатели экскреции осмотически активных веществ не имеют ярко выраженных межгрупповых отличий. Наряду с этим привлекает внимание динамика параметра стандартизированной экскреции осмотически активных веществ. Наибольшие значения которого выявлены при использовании 0,1% раствора хлорида натрия. Данному виду нагрузки также соответствуют наименьшие показатели экскреции креатинина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о чрезвычайно высокой чувствительности физиологических механизмов регуляции водно-солевого гомеостаза. Поскольку продолжительность периода сбора мочи составляла всего 60 минут, можно заключить, что скорость быстрого действия данных механизмов также достаточно высока. Совокупность таких наблюдений является весомым аргументом в пользу предположения о возможном участии рефлекторных звеньев в механизмах срочной регуляции осмотического постоянства внеклеточной жидкости организма при данном виде нагрузок, имитирующих реальные физиологические поступления в организм ионов и воды. Их включение обеспечивает быстрое и эффективное гомеостазирование водного и осмотических показателей. Сопоставление динамик диуреза, осмоляльности мочи, экскреции креатинина, экскреции осмотически активных веществ и стандартизированной экскреции осмотически активных веществ, с нашей точки зрения, свидетельствует о том, что у здорового человека срочная регуляция выведения избыточных количеств жидкости и осмотически активных веществ осуществляется в соответствии с количеством их поступления. Напомним, что объем нагрузочной пробы составлял 0,5% от массы тела при возрастающей концентрации хлорида натрия. Следовательно, отсутствие статистически значимых межгрупповых отличий показателей абсолютного и относительного диуреза при нагрузках водой и солевыми растворами указывает на то, что преимущественно регулируемым параметром является объем жидкости. При этом выведение из организма излишка жидкости происходит при водной нагрузке исключительно за счет уменьшения

Функция почек здоровых испытуемых в условиях водной и водно-солевых нагрузок ($\bar{X} \pm m$)

Параметры	Водная нагрузка n=40	0,05% раствор NaCl n=12	0,1% раствор NaCl n=31	0,2% раствор NaCl n=15	0,3% раствор NaCl n=15	0,4% раствор NaCl n=15	0,5% раствор NaCl n=47
Диурез, мл/ч	241±13	183±34	224±9	189±39	192±42	143±21	189±7
Относительный диурез, %	87,1±4,2	55,1±15,9	59,9±3,3	58,5±13,7	64,2±14,3	46,4±9,5	56,1±1,2
Креатинин мочи, ммоль/л	5,8±0,7	9,3±2,0	6,3±0,4	9,2±1,7	10,5±1,9 p1<0,01 p2<0,05	17,3±2,3 p1<0,01 p2<0,01	13,1±0,3 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция креатинина, ммоль/час	1,0±0,1	1,2±0,2	1,1±0,1	1,4±0,2	1,4±0,2	1,6±0,2 p1<0,05	1,9±0,1 p1<0,01 p2<0,01
Нитриты мочи, мкмоль/л	4,8±0,3	7,9±1,7	11,9±0,2 p1<0,01	5,4±1,1	7,9±0,8	14,7±0,8 p1<0,01	15,2±0,2 p1<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/час	1,1±0,1	1,0±0,1	1,8±0,1 p1<0,01	0,7±0,2	0,9±0,2 p2<0,01	1,4±0,1	2,3±0,1 p1<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	353±10	496±44	540±20 p1<0,05	585±36	611±29 p1<0,01	709±43 p1<0,01	973±18 p1<0,01 p2<0,01
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	69,8±2,2	73,8±4,1	82,8±2,7 p1<0,05	79,5±5,2	84,5±4,9 p1<0,05	62,2±7,5	97,7±1,8 p1<0,01
Стандартизированная экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ммоль креатинина на 70 кг массы тела	63,5±0,5	62,2±2,3	78,3±0,3 p1<0,05	60,7±1,4	63,1±1,7	42,6±5,1 p2<0,05	47,5±0,2 p2<0,01

Примечание. n – число наблюдений; p1 – достоверность отличий в сравнении с водной нагрузкой; p2 – достоверность отличий в сравнении с нагрузкой 0,1% раствором хлорида натрия.

концентрационной способности почек, по-видимому, вследствие блокады образования и высвобождения вазопрессина, о чем свидетельствует снижение осмоляльности мочи вдвое при водной нагрузке в сравнении с утренней мочой (с 821 ± 29 до 353 ± 10 мосмоль/кг). Вместе с тем, уже начиная с нагрузки 0,05% раствором хлорида натрия системы регуляции водно-солевого обмена обеспечивают некоторое увеличение выведения из организма осмотически активных веществ, хотя значимо этот эффект выявляется лишь при нагрузке 0,5% раствором хлорида натрия. В то же время последующий анализ состояния осморегулирующей функции почек свидетельствует о том, что получаемые образцы мочи имели различную и возрастающую с достоверным повышением при использовании для нагрузки уже 0,2% раствора хлорида натрия величину осмоляльности. Аналогичная, хотя и более сложная динамика установлена для экскреции осмотически активных веществ, которая при использовании 0,5% солевого раствора достоверно превышала величину экскреции осмотически активных веществ при водной нагрузке. Поскольку колебания экскреции осмотически активных веществ могут зависеть, как от объема их канальцевой загрузки, так и от интенсивности канальцевой реабсорбции, нами была проведена стандартизация экскреции осмотически активных веществ по отношению к экскреции креатинина. Результаты статистического анализа показали, что при максимальных концентрациях хлорида натрия,

использованных в данной серии опытов, стандартизированная экскреция осмотически активных веществ не превышает аналогичный показатель в условиях водной нагрузки. Следовательно, усиление абсолютной экскреции осмотически активных веществ при использовании 0,5% раствора хлорида натрия обусловлено скорее повышением клубочковой фильтрации. Действительно, концентрация креатинина в моче испытуемых закономерно повышается с увеличением содержания соли в растворах для нагрузки, равно, как и экскреция креатинина, которая достоверно превышает исходный уровень при нагрузках 0,4% и 0,5% растворами хлорида натрия. Учитывая стандартные условия исследования, можно полагать, что величины экскреции креатинина достаточно объективно характеризуют скорость клубочковой фильтрации. Приведенные аргументы позволяют сделать вывод о том, что повышение экскреции осмотически активных веществ при использовании 0,4% и особенно 0,5% раствора хлорида натрия приводит к повышению избыточного количества в организме человека, выведение которых осуществляется за счет увеличения клубочковой фильтрации [4], т.е. благодаря включению ПФР. Действительно, регистрируемый прирост экскреции креатинина в условиях нагрузки 0,5% раствором соли составляет 70% в сравнении с водной нагрузкой, т.е. является величиной, которая характерна для ПФР [5].

В литературе недостаточно подробно описаны механизмы включения ПФР. Хотя не исключена

важная роль вазодилатации афферентной артериолы клубочка. Важную роль в реализации таких механизмов в последние годы отводят оксиду азота [6]. Возможно, экскреция нитритов, значимо возрастающая при использовании 0,4% и 0,5% растворов хлорида натрия, дает нам основание предполагать, что в механизмах реализации почечного резерва принимают участие NO-зависимые механизмы. Считаем необходимым более подробно остановиться на характерных отличиях, выделяющих результаты исследования мочи, полученных при нагрузке 0,1% раствором хлорида натрия. Создается впечатление, что реакция организма на водную и 0,05% нагрузки близка и однотипна. При использовании же в качестве нагрузочной пробы 0,1% раствора хлорида натрия происходит увеличение показателя стандартизированной экскреции осмотически активных веществ на фоне неизменной в сравнении с водной нагрузкой экскреции креатинина. Мы предполагаем, что такая закономерность свидетельствует о некотором снижении канальцевого транспорта, позволяющем при данном виде нагрузок обеспечить выведение избыточного объема воды и солей [7]. Существенное увеличение концентрации нитритов в моче и их экскреции при использовании 0,1% раствора соли также не вполне согласуется с представлениями о роли оксида азота в регуляции функции почек. Согласно данным литературы снижение клиренса креатинина сопровождается уменьшением активности конститутивной NO-синтазы в почке [6]. Не исключено, что реализация физиологических эффектов NO осуществляется, в основном, на сосулисто-клубочковом уровне [8], тем не менее вполне возможно, что в данном случае точкой приложения оксида азота является преимущественно канальцевый отдел нефрона [9]. Результаты собственных исследований позволяют высказать мнение о том, что направленность и характер действия данной физиологически активной молекулы может существенно меняться в зависимости от содержания осмотически активных веществ в нагрузочной пробе. Эксперименты, проведенные на одной выборке здоровых испытуемых по указанной выше методике показали, что в условиях водной нагрузки коэффициенты линейной корреляции имеют отрицательный знак для корреляционных пар абсолютный диурез – экскреция нитритов – $r=-0,67$, в то время, как при использовании 0,5% раствора хлорида натрия коэффициент линейной корреляции, рассчитанный в паре абсолютный диурез – экскреция нитритов, имел положительный знак ($r=0,88$). Коэффициенты корреляции в парах экскреция креатинина – экскреция нитритов, как при бессолевой

($r=0,67$), так и при 0,5% солевой нагрузке ($r=0,92$), имели также положительные значения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать несколько выводов. Водная и водно-солевые нагрузки в объеме 0,5% от массы тела вызывают гомеостатические реакции близкие по величине, судя по диурезу. Быстрое и эффективное включение гомеостатических систем регуляции водно-солевого обмена свидетельствует о высокой чувствительности и точности этих механизмов. Причем в реакциях на водную нагрузку и нагрузку 0,05% раствором хлорида натрия наибольшее значение имеет уменьшение канальцевой реабсорбции воды. Начиная с нагрузок 0,1% раствором хлорида натрия и до 0,5% солевого раствора, наряду с уменьшением реабсорбции воды, подключаются механизмы, обеспечивающие выведение осмотически активных веществ. Причем при нагрузке 0,1% солевым раствором преобладает уменьшение реабсорбции, а при 0,5% раствором хлорида натрия выделение осмотической нагрузки реализуется за счет увеличения фильтрации. Причем, водно-солевая нагрузка с концентрацией хлорида натрия 0,5% в объеме 0,5% от массы тела вызывает включение ПФР в сравнении с реакцией на водную нагрузку. Эфферентные почечные механизмы ПФР возможно реализуются с участием NO-зависимых реакций почек. С нашей точки зрения важно акцентировать внимание на актуальности проблемы стандартизации условий изучения почечного резерва. Поскольку даже незначительные отклонения содержания осмотически активных веществ в нагрузочной пробе могут существенно отразиться на полученных результатах. Такая аргументация ставит под сомнение целесообразность дальнейшего использования нагрузки белком с целью выявления почечного резерва для нужд практической медицины и в медико-биологическом эксперименте. С другой стороны, обнаруженный нами эффект свидетельствует о необходимости более детального изучения теоретических основ регуляции водно-солевого обмена. Проведенные расчеты показывают, что поступление в организм хлорида натрия в количестве менее чем 0,3% от его общего содержания во внеклеточной жидкости вызывает включение срочных реакций со стороны регуляторных систем, в том числе и эфферентных звеньев, ответственных за постоянство внутренней среды организма, что регистрируется с использованием общедоступных методов исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьев АИ. Регуляция водно-электролитного обмена и функции почек у человека при космических полетах. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1980; 300
2. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек. Автореф. дис... д-ра мед. наук. Киев, 1987; 38
3. Наточин ЮВ. Физиология почки. Формулы и расчёты. Наука, Л., 1974; 68
4. Гоженко АИ, Федорук АС. Влияние предуктала на развитие и течение острой почечной недостаточности. *Нефрология* 2000; 4(1):67-71
5. Гоженко АИ, Куксань НИ, Гоженко ЕА. Методика определения почечного функционального резерва у человека. *Нефрология* 2001; 5(4):70-73
6. Дзгоева ФУ, Кутырина ИМ, Иванов ИМ и др. Роль оксида азота в механизмах нефротоксического действия верографина. *Бюлл эксперим биол мед* 1997; 124(10):396-399
7. Наточин ЮВ. Основы физиологии почки. Медицина, Л., 1982; 207
8. Freedman BI, Yu H, Anderson PJ et al. Genetic analysis of nitric oxide and endothelin in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(11):1794-1800
9. Obermuller N, Kunchaparty S, Ellison DH, Bachmann A. Expression of the Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter by macula densa and thick ascending limb cells of rat and rabbit nephron. *J Clin Invest* 1996; 98(3):635-640

Поступила в редакцию 19.01.2003 г.

© Г.А.Игнатенко, И.В.Мухин, Е.Н.Кошелева, В.В.Пилипенко, М.В.Грушина, 2004
УДК 616.611-002-036.12:616.12

Г.А. Игнатенко, И.В. Мухин, Е.Н. Кошелева, В.В. Пилипенко, М.В. Грушина

СИНДРОМ УДЛИНЕННОГО ИНТЕРВАЛА Q-T У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ: ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ, КОРРЕКЦИЯ

G.A. Ignatenko, I.V. Mukhin, E.N. Kosheleva, V.V. Pilipenko, M.V. Grushin

SYNDROME OF PROLONGED Q-T INTERVAL IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS: POSSIBLE CAUSES OF THE DEVELOPMENT, CORRECTION

Кафедра пропедевтической терапии и клинической кардиологии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ заключалась в выяснении частоты развития и определении потенциальных причин развития синдрома удлиненного интервала Q-T (СУИQT) у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН), а также обосновании возможности использования для коррекции интервала Q-T бета-адреноблокатора (БАБ) метапролола (корвитола) и его эффективности. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включены 70 пациентов с ХГН с наличием приобретенного СУИQT (средний возраст больных составил $38,5 \pm 0,9$ лет, а средняя продолжительность заболевания $10,4 \pm 0,3$ года), из них у 57 (81,4%) наблюдались признаки снижения функции почек - у 14 - ХПН I ст, у 15 - II ст., у 28 - III ст. У 13 (18,6%) больных функция почек была не нарушена. Всем больным выполняли ЭКГ покоя на аппарате "Fukuda Denshi Cardimax-JX 326" (Япония) в 12 стандартных отведениях при скорости записи 50 мм/с. Дисперсию интервала Q-T (Q-U) определяли как разницу между максимальным и минимальным интервалом Q-T (Q-U) по формуле: дисперсия интервала Q-T = $QT_{max} - QT_{min}$ (мс). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано, что средняя продолжительность интервала Q-T и его дисперсия у больных хроническим гломерулонефритом увеличиваются по мере прогрессирования почечной недостаточности. К потенциальным причинам развития синдрома удлиненного интервала Q-T отнесены: гипертрофия левого желудочка, клинически значимая и бессимптомная дисфункция миокарда, дилатация левых отделов сердца. Применение метапролола у больных с нормальной функцией почек и в компенсированной стадии почечной недостаточности способствует уменьшению средней длительности интервала Q-T и его дисперсии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Средняя продолжительность интервала Q-T и его дисперсия у больных ХГН увеличиваются по мере прогрессирования почечной недостаточности. Метопролол (корвитол) уменьшает среднюю продолжительность и дисперсию интервала Q-T у пациентов с сохранной функцией почек и в начальной стадии почечной недостаточности.

Ключевые слова: интервал Q-T, хронический гломерулонефрит, коррекция.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to elucidate the frequency of the development and to determine the potential causes of the development of the syndrome of prolonged Q-T interval (SPQTI) in patients with chronic glomerulonephritis (CGN) and to substantiate the possibilities to use beta-adrenoblockers of metoprolol (corvitol) and its effectiveness for the correction of Q-T interval. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation included 70 patients with CGN having the acquired SPQTI (mean age of the patients 38.5 ± 0.9 years, and average duration of the disease 10.4 ± 0.3 years). In 57 of them (81.4%) there were signs of decreased function of the kidneys: 14 patients had I stage CRF, 15 - II stage, 28 - III stage. The function of the kidney was not impaired in 13 (18.6%) patients. In all the patients ECG in rest was made with the apparatus «Fukuda Densi Cardimax-JX 326» (Japan) in 12 standard leads with the registration rate 50 mm/sec. Dispersion of the Q-T interval (Q-U) was determined as the disparity between the maximum and minimum intervals Q-T (Q-U) by the formula: dispersion of the interval Q-T = $Q-T_{max} - Q-T_{min}$ (ms). **RESULTS.** It was shown that the average length of the Q-T interval and its dispersion in chronic glomerulonephritis patients increased with progressing renal failure. The potential causes of the development of prolonged Q-T interval syndrome are: hypertrophy of the left ventricle, clinically significant and asymptomatic dysfunction of the myocardium, dilatation of the left parts of the heart. Metoprolol used in patients with normal function of the kidneys and in the compensated stage of the renal failure promotes a decrease of the average length of the Q-T interval and its dispersion. **CONCLUSION.** The average length of the Q-T interval and its dispersion in CGN patients increases with progressing renal failure. Metoprolol (corvitol) decreases the average length and dispersion of the Q-T interval in patients with the saved function of the kidneys and in the initial stage of renal failure. **Key words:** Q-T interval, chronic glomerulonephritis, correction.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в литературе уделяется большое внимание приобретенному синдрому удлиненного интервала Q-T (СУИQT), рассматриваемого в настоящее время в качестве потенциальной при-

чины развития аритмических синкопальных состояний, желудочковой тахикардии (62%), «пируэт»-тахикардии (13%) и внезапной аритмической смерти (8%) при ряде патологических состояний, к которым относится ИБС, сердечная недостаточ-

Частота ЭКГ-признаков поражения сердца у обследованных больных

ЭКГ-признаки	Частота признака в зависимости от функционального состояния почек			
	ХПН ₀	ХПН I	ХПН II	ХПН III
Синусовая тахикардия	3(4,3%)	1(1,4%)	2(2,9%)	2(2,9%)
Синусовая брадикардия	-	1(1,4%)	2(2,9%)	2(2,9%)
Признаки ГЛЖ	3(4,3%)	9(12,9%)	15(21,4%)	28(40,0%)
Признаки ГЛП	-	1(1,4%)	3(4,3%)	18(25,7%)
Признаки ГЛЖ и ГЛП	-	-	2(2,9%)	5(7,1%)
Высокие («гигантские») зубцы Т V2-V6	2(2,9%)	2(2,9%)	12(17,1%)	16(22,8%)
Ишемия миокарда	-	1(1,4%)	4(5,7%)	1(1,4%)
Блокады сердца	1(1,4%)	-	-	1(1,4%)
Низкоамплитудная ЭКГ	-	2(2,9%)	-	3(4,3%)
Синдром ранней реполяризации желудочков	-	2(2,9%)	-	-
Наличие зубца U	-	-	1(1,4%)	3(4,3%)
Снижение амплитуды зубца в грудных отведениях Т	-	-	-	3(4,3%)
Рубцовые изменения на ЭКГ	-	-	-	1(1,4%)
Частая желудочковая экстрасистолическая аритмия	-	1(1,4%)	3(4,3%)	8(11,4%)

Таблица 1 при хроническом гломерулонефрите (ХГН).

Цель настоящего исследования заключалась в выяснение частоты развития и определении потенциальных причин развития СУИQT у пациентов ХГН, а также обосновании возможности использования для коррекции интервала Q-T бета-адреноблокатора (БАБ) метапролола (корвитола) и его эффективности.

Частота ЭхоКГ-признаков поражения структур сердца

Инструментальная характеристика	Частота признака в зависимости от функционального состояния почек			
	ХПН ₀	ХПН I	ХПН II	ХПН III
ГЛЖ	2(2,9%)	5(7,1%)	12(17,1%)	28(40,0%)
ГЛП	-	-	4(5,7%)	18(25,7%)
ГЛЖ и ГЛП	-	-	2(2,9%)	7(10,0%)
Комбинированный аортальный порок	-	-	1(1,4%)	1(1,4%)
Недостаточность митрального клапана	-	-	3(4,3%)	2(2,9%)
Комбинированный митральный порок	1(1,4%)	-	-	-
Дилатация полости ЛЖ	-	1(1,4%)	3(4,3%)	5(7,1%)
Систолическая дисфункция ЛЖ	-	-	-	2(2,9%)
Диастолическая дисфункция ЛЖ	-	1(1,4%)	2(2,9%)	3(4,3%)
Жидкость в полости перикарда	-	2(2,9%)	1(1,4%)	-
Гипертрофия межжелудочковой перегородки	-	-	1(1,4%)	2(2,9%)
Гипертрофия задней стенки ЛЖ	-	-	-	2(2,9%)

Примечание: в обеих таблицах даны проценты по отношению к общему числу обследованных больных.

ность, синдром дилатации полостей сердца, пролапс митрального клапана, врожденные пороки сердца, электролитные нарушения, артериальная гипертензия (АГ), гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [1, 2].

Развитие и прогрессирование кардиальной патологии среди «почечного» контингента больных, в особенности при развитии АГ, нефротического синдрома и хронической почечной недостаточности (ХПН), делает проблему приобретенного СУИQT актуальной и у нефрологической категории больных, поскольку различные (в том числе и желудочковые) нарушения сердечного ритма возникают у них в среднем в 20-35 раз чаще, а показатели кардио-васкулярной летальности в десятки раз превышают аналогичные в общей популяции [1].

Актуальность изучения причин возникновения СУИQT и медикаментозной коррекции длительности интервала Q-T обусловлена довольно частым его развитием и недостаточной изученностью у пациентов нефрологического профиля, в частности

10,4±0,3 года), из них у 57(81,4%) наблюдались признаки снижения функции почек – у 14 – ХПН I ст, у 15 – II ст., у 28 – III ст. У 13(18,6%) больных функция почек не была нарушена.

Всем больным выполняли ЭКГ покоя на аппарате «Fukuda Denshi Cardimax-JX 326» (Япония) в 12 стандартных отведениях при скорости записи 50 мм/с. В каждом отведении интервалы Q-T, Q-U измерялись в трех последовательных циклах с расчетом средних значений. Интервал Q-T определялся продолжительностью от начала комплекса QRS до конца зубца Т – пересечения им изоэлектрической линии Т-Р. При наличии зубца U концом зубца Т считалась точка между Т и U. Корреляция интервалов Q-T и Q-U с учетом частоты сердечных сокращений проводилась при помощи формулы Bazett. Удлиненным интервалом считали Q-T более 44 мс.

Дисперсию интервала Q-T (Q-U) определяли как разницу между максимальным и минимальным интервалом Q-T(Q-U) по формуле: дисперсия интервала Q-T= $QT_{\max} - QT_{\min}$ (мс) [3]. При этом из

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 70 пациентов ХГН с наличием приобретенного СУИQT (средний возраст больных составил 38,5±0,9 лет, а средняя продолжи-

анализа исключали отведения с нечеткой дифференциацией зубца Т, «блокадные» ЭКГ и ЭКГ при фибрилляции предсердий.

Всем больным проводили ЭхоКГ с доплерографией на аппарате Ultramark-9 согласно стандартным методикам.

Пациенты с сохранной функцией почек получали базисную терапию курантилом 150 мг/сутки и аспирином 50 мг/сутки. При наличии АГ дополнительно назначали ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – эналаприл (препарат «Берлиприл», Berlin-chemie, Германия) в дозе 5-20 мг/сутки. При наличии нефротического синдрома больные получали преднизолон в суточной дозе 30-60 мг, циклофосфан (эндоксан) в суточной дозе 100-200 мг и гепарин (нефракционированный или низкомолекулярный). При отеком синдроме дополнительно назначали петлевые диуретики и антагонисты альдостерона.

Больные с ХПН также получали курантил в дозе – 50-75 мг/сутки и эналаприл 10-20мг/сутки или комбинацию эналаприла с клофелином или допегитом. При выраженном отеком синдроме и при уровне креатининемии более 200 мкмоль/л дополнительно назначали фуросемид 40-80 мг/сутки.

Первым этапом после установления приобретенного СУИQT являлся анализ и по возможности устранение потенциальной причины его развития. Вторым этапом являлось назначение бета-адреноблокатора (БАБ) метопролола (корвитола) – 25-50 мг/сутки (Berlin-chemie, Германия) с целью нормализации интервала Q-T вне зависимости от функционального состояния почек. У нормотензивных пациентов препарат применяли «методом титрования дозы» начиная с 6,25-12,5 мг/сутки.

Повторно оценивали продолжительность интервала Q-T и его дисперсию в среднем через 2 месяца от начала лечения метопрололом (корвитолом).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ частоты ЭКГ-признаков поражения сердца показал, что значительный рост частоты развития ГЛЖ и гипертрофии левого предсердия (ГЛП), а также их сочетание наблюдается по мере появления первых признаков ХПН и существенно увеличивается в тяжелой стадии почечной недостаточности. Аналогичная тенденция касается «феномена высоких зубцов Т», появления зубца U на ЭКГ покоя и снижения амплитуды зубцов желудочкового комплекса в терминальной стадии почечной недостаточности (табл. 1).

ЭхоКГ-исследование также выявило существенный прирост частоты ГЛЖ, ГЛП, а также сочетания ГЛЖ и ГЛП по мере снижения функции почек (табл.

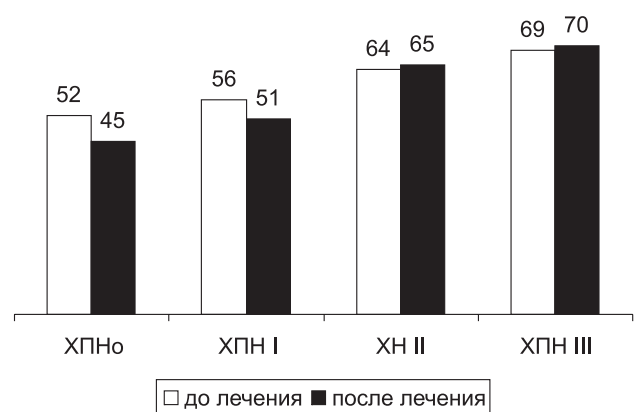


Рис. 1. Средняя длительность интервала Q-T до и после лечения метопрололом (мс).

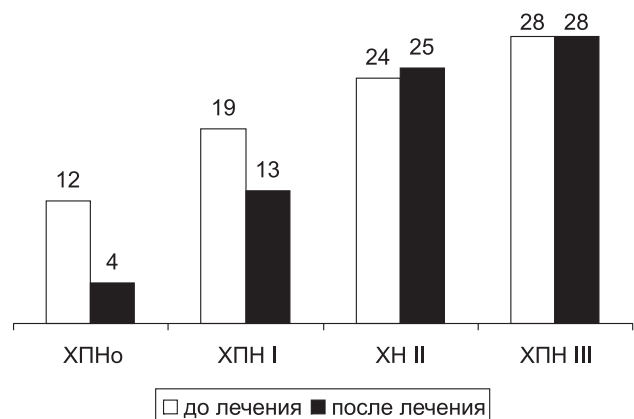


Рис. 2. Дисперсия интервала Q-T у больных до и после лечения метопрололом.

2). Этиология клапанных пороков, выявленных впервые при ЭхоКГ нуждается в уточнении, поскольку латентное течение ревматизма в последние десятилетия и отсутствие четких клинко-лабораторных критериев его диагностики не позволяет однозначно высказаться о природе их происхождения.

Полученные результаты свидетельствуют об увеличении средней продолжительности интервала Q-T по мере прогрессирования почечной недостаточности (рис. 1). Метопролол (корвитол) по-разному влиял на частоту удлиненного интервала Q-T. Если у пациентов без ХПН и при ХПН I применяемое лечение приводило к уменьшению продолжительности интервала Q-T, то при развитии более тяжелой стадии почечной недостаточности терапия БАБ становилась неэффективной, что требует разработки специальных подходов к коррекции удлиненного интервала Q-T в терминальной стадии ХПН.

Результаты подсчета дисперсии интервала Q-T у больных с почечной недостаточностью и без таковой показывают, что различия между максимальной и минимальной длительностью интервала Q-T нарастают по мере прогрессирования ХПН, достигая своего максимума в терминальной ста-

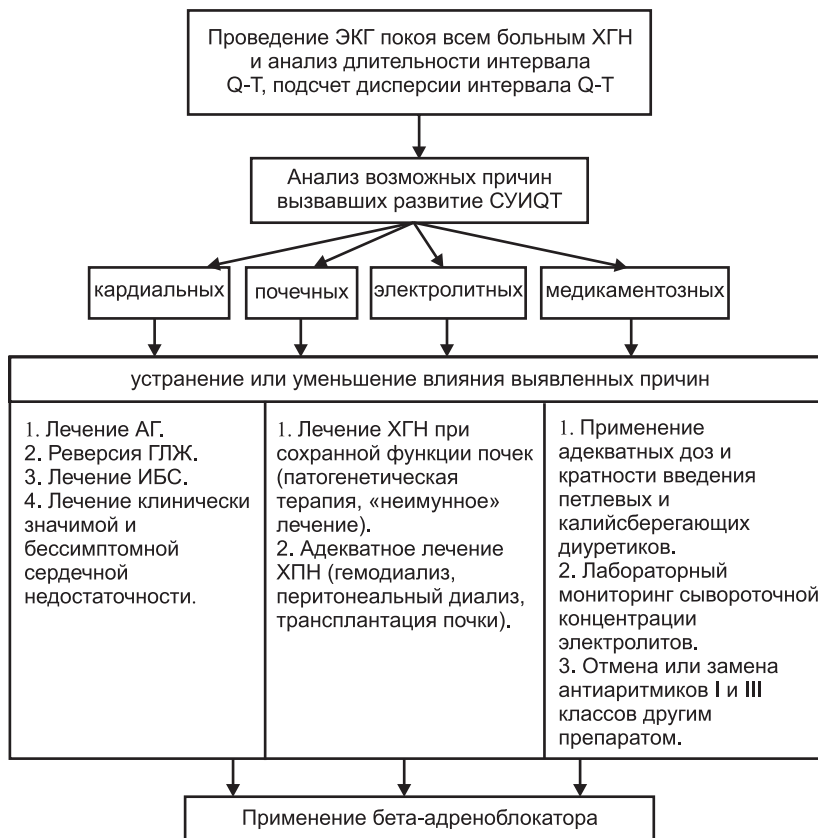


Рис. 3. Алгоритм при выявлении приобретенного СУИQT у больных ХГН.

дии (рис. 2). Метопролол (корвитол) существенно уменьшал дисперсию интервала Q-T.

ОБСУЖДЕНИЕ

После констатации приобретенного СУИQT у больных ХГН целесообразно оценить потенциальные причины его развития (кардиальные, почечные, электролитные, связанные с применением диуретиков и пр.), оценить возможное влияние на исследуемый показатель антиаритмических препаратов (в первую очередь I и III классов), принимаемых больным по поводу сопутствующей патологии, и по возможности устранить или уменьшить влияние потенциальной причины [3].

Факторами, оказывающими влияние на продолжительность интервала Q-T у больных ХГН могут быть: ГЛЖ, прогрессирование миокардиосклероза, нарушение диастолической функции ЛЖ, прогрессирование ИБС и кардиосклеротических процессов, АГ, уремическая интоксикация, электролитные нарушения, связанные как с естественным течением ХПН, так и усугубляемые медикаментозными средствами, активация симпатoadреналовой системы [1, 4].

В основе развития диастолической дисфункции миокарда левого желудочка лежит комплекс факторов, важнейшим из которых является ГЛЖ, приводящая к увеличению жесткости и снижению

эластичности сердечной мышцы, ухудшению диастолического наполнения желудочков, способствующая ишемизации субэндокардиальных слоев миокарда. В этом смысле СУИQT у кардиальных пациентов рассматривается некоторыми авторами с позиции маркера ишемии миокарда [5].

Нередкой причиной удлинения интервала Q-T в нефрологии является использование высоких доз салуретиков, поскольку при форсировании диуреза у больных с нефротическим синдромом и наличии полостных отеков довольно часто развиваются тяжелые электролитные нарушения, в первую очередь – гипокалиемия, гипокальциемия и гипомagneмиемия. В этом случае медикаментозно индуцированная гипокалиемия наряду с удлиненным интервалом Q-T на ЭКГ проявляется снижением амплитуды зубца T, появлением или нарастанием амплитуды зубца U, расширением желудочкового комплекса.

В условиях гипопроотеинемии и дефицита транспортного белка при нефротическом синдроме изменяются условия связывания молекул диуретика с транспортными протеинами, в результате чего молекулы лекарственного препарата не достигают почечных рецепторов, а следовательно не оказывают должного диуретического эффекта. Это зачастую приводит к увеличению дозы препарата и способствует накоплению лекарственного средства в крови с развитием кардиотоксических проявлений на ЭКГ [2, 6].

Проведение комплексного лечения с использованием БАБ, направленное на коррекцию систолической (диастолической) дисфункции миокарда ЛЖ, оптимизацию артериального давления, реверсию ГЛЖ, положительно сказывается на продолжительности интервала Q-T в сторону его уменьшения. К благоприятным эффектам БАБ относят у больных ХГН с СУИQT: гипотензивный (адекватное лечение АГ способствует торможению прогрессирования почечного заболевания и ХПН), блокирование активности симпатoadреналовой системы, гиперактивация которой лежит в основе прогрессирования как сердечной (систолической и диастолической), так и почечной недостаточности [1]. В результате использования БАБ удается добиться устранения тахикардии, увеличения продолжительности диастолы, улучшения кровоснаб-

жения субэндокардиального миокарда, снижения периферического сосудистого сопротивления, реверсии ГЛЖ, увеличения порога развития желудочковых нарушений ритма, предотвращения удлинения интервала Q-T [6].

БАБ довольно эффективно снижают артериальное давление при нарушенной функции почек, поскольку метопролол, использованный в нашем исследовании, метаболизируется преимущественно в печени. При уменьшении скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/минуту период полужизни его в сыворотке крови существенно не увеличивается, что не требует сокращения суточной дозы.

На основании данных литературы и полученных результатов потенциальными факторами риска развития электрокардиографического феномена удлинения интервала Q-T у больных ХГН можно считать: ГЛЖ, бесконтрольное применение диуретиков (петлевых и калийсберегающих), прогрессирование систолической и(или) диастолической дисфункции ЛЖ, дилатацию полости ЛЖ [1, 2, 6]. В этой связи на рис. 3 представлен тактический алгоритм при выявлении приобретенного СУИQT у больных ХГН с сохранной и сниженной функцией почек. Можно полагать, что применение метопролола у пациентов ХГН с СУИQT является средством профилактики жизнеопасных аритмий и внезапной аритмической смерти.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Средняя продолжительность интервала Q-T и его дисперсия у больных ХГН увеличиваются по мере прогрессирования почечной недостаточности.

2. Усугубление ХПН способствует возрастанию частоты потенциальных причин развития синдрома удлиненного интервала Q-T, таких как гипертрофия левого желудочка, клинически значимая и бессимптомная дисфункция миокарда, дилатация левых отделов сердца.

3. Метопролол (корвитол) уменьшает среднюю продолжительность и дисперсию интервала Q-T у пациентов с сохранной функцией почек и в начальной стадии почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гусак ВК, Калинкина НВ, Костогрыз ВБ, Складная ЕВ, Ватулин НТ. Синдром удлиненного интервала Q-T. Д: Апекс; 2002: 186 с
2. Пархоменко АП, Шумаков АВ, Иркин ОИ. Анализ дисперсии и вариабельности интервала Q-T ЭКГ: возможности практического применения. *Кардиология* 2001;7: 89-93
3. Никитин ЮП, Кузнецов АА. Дисперсия интервала Q-T. *Кардиология* 1998;5: 58-63
4. Пархоменко АН, Шумаков АВ, Иркин ОИ. Интервал Q-T на ЭКГ: значение его дисперсии в качестве маркера аритмогенеза. *Кардиология* 2001;4: 83-86
5. Tomiyama H, Doha N, Fu Y et al. Left ventricular geometric patterns and QT dispersion in borderline and mild hypertension: their evolution and regression. *Am J Hypertens* 1998;11: 286-292
6. Ichkhan K, Molnar J, Somberk J. Relation of left ventricular mass and QT dispersion in patients with systematic hypertension. *Am J Cardiol* 1997;79: 508-511

Поступила в редакцию 11.01.2004 г.

© В.А.Жмуров, Т.В.Решетникова, Д.Е.Ковальчук, А.Б.Фролова, Г.Ю.Сыпачева, 2004
УДК 616.61-008.64-036.92-085.38-08.857.061.3

*В.А. Жмуров, Т.В. Решетникова, Д.Е. Ковальчук,
А.Б. Фролова, Г.Ю. Сыпачева*

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЬФА-ТОКОФЕРОЛА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ

*V.A. Zhmurov, T.V. Reshetnikova, D.E. Kovalchuk, A.B. Frolova,
G.Yu. Syracheva*

CLINICAL BIOCHEMICAL EFFECTIVENESS OF ALPHA-TOCOPHEROL IN COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH END STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE RECEIVING CHRONIC HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Тюменской государственной медицинской академии, Тюменская областная клиническая больница, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Дать характеристику мембранопатологическим процессам и оценить влияние альфа-токоферола на клинико-лабораторные показатели у больных с ХПН, находящихся на программном гемодиализе. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Всего было обследовано 102 пациента с терминальной стадией ХПН, получающих программный гемодиализ. Всем пациентам было произведено исследование уровня альфа-токоферола, продуктов перекисного окисления липидов, основных фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов. У части больных, в количестве 55 человек исследовалось влияние альфа-токоферола в разных терапевтических дозах на процессы ПОЛ, липидный спектр мембран эритроцитов и клинические проявления ХПН. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У всех обследованных пациентов были обнаружены мембранодестабилизирующие нарушения. В работе выявлено позитивное влияние альфа-токоферола на структурно-функциональное состояние клеточных мембран и клинико-лабораторные показатели. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные в ходе исследования данные расширяют представление о роли мембранопатологических процессов в механизмах развития и прогрессирования ХПН, в формировании клинических проявлений уремии, а также доказана целесообразность использования антиоксидантных препаратов в комплексной терапии данной категории больных.

Ключевые слова: антиоксиданты, альфа-токоферол, липиды, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to characterize membrane-pathological processes and to estimate the effects of alpha-tocopherol on clinical-laboratory indices in CRF patients on programmed hemodialysis. **PATIENTS AND METHODS.** The investigation was performed in 102 patients with the end-stage CRF on programmed hemodialysis. The levels of alpha-tocopherol, lipid peroxidation products, major fractions of phospholipids and cholesterol were investigated in all the patients. In 55 patients effects of different doses of alpha-tocopherol on lipid peroxidation processes, lipid spectrum of erythrocyte membranes and clinical manifestations of CRF were investigated. **RESULTS.** All the patients examined had the membrane destabilizing disorders. Positive effects of alpha-tocopherol were revealed on the structural-functional state of cell membrane and clinical-laboratory indices. **CONCLUSION.** The data obtained widen our understanding the role of the membrane-pathological processes in mechanisms of the development and progressing of CRF, in the formation of clinical manifestations of uremia. They also prove expedience of using antioxidant preparations in complex therapy of this category of patients.

Key words: antioxidant, alpha-tocopherol, lipids, chronic renal failure, hemolysis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что одним из неспецифических патогенетических механизмов развития целого ряда заболеваний является стимуляция реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), сопровождающихся истощением факторов антиоксидантной защиты (АОЗ), вследствие чего

развивается тотальное поражение клеточных мембран, дезинтеграция мембранных структур [1].

Прогрессирующее снижение экскреторной функции почек при нарастании хронической почечной недостаточности (ХПН) приводит к тяжелым нарушениям состава внутренней среды организма, что вызывает изменение функции клеток разных

типов, включая эритроциты. Исследования структурно-функционального состояния эритроцитов у больных с ХПН, леченных гемодиализом, позволили выявить нарушения структуры мембран эритроцитов [2–5], уменьшение продолжительности их жизни и усиление гемолиза. Одной из причин повышенной склонности к разрушению эритроцитов больных с ХПН может являться активация процессов ПОЛ в эритроцитарной мембране [6–10].

Развитие ХПН и дальнейшее ее прогрессирование вызывает повышенное окислительное повреждение эритроцитов и усиление гемолиза вследствие увеличения в плазме крови содержания прооксидантных факторов – малонового диальдегида (МДА), липоперекисей – и снижения АОЗ эритроцитов. В свою очередь истощение АОЗ эритроцита наступает в результате усиленного и длительного прооксидантного воздействия, что подтверждается выявленной корреляцией между уровнем МДА и активностью супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах больных [11–13].

Вероятно, у больных с ХПН такие проявления, как анемия, нарушение проницаемости сосудистой стенки, дистрофия, расстройство функции желудочно-кишечного тракта, замедление репарации тканей, являются следствием «мембранной патологии». Полученные результаты создают предпосылки для включения в комплексную терапию больных с ХПН препаратов антиоксидантного действия [14, 15].

Витамин Е, один из основных природных антиоксидантов, широко используется в нефрологической практике [16, 17]. Вопросы его применения, касающиеся коррекции мембранопатологических изменений у больных ХПН, получающих гемодиализ, остаются до настоящего времени актуальными [18–20]. Поэтому исследования взаимосвязи реакций ПОЛ с конкретными нарушениями липидного обмена у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) и подбор схемы антиоксидантной терапии являются перспективными в медицинской реабилитации больных, получающих заместительную терапию ТПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего обследовано 102 пациента с терминальной стадией ХПН, в соответствии с классификацией Н.А. Лопаткина, 1979 г., получающих заместительную терапию программным гемодиализом. У всех больных ХПН развивалась на фоне смешанной формы хронического гломерулонефрита. Среди обследованных 63 (61,76%) мужчины и 39 (38,23%) женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Средний возраст $40,4 \pm 6,3$ года. Все пациенты на-

ходились на заместительном лечении в отделении гемодиализа Тюменской областной клинической больницы. Все пациенты получали заместительную терапию бикарбонатным гемодиализом на артериовенозной фистуле по 12 часов в неделю на аппарате фирмы «Fresenius» 4008S, диализатор F6 – F8, скорость кровотока 250 – 300 мм/мин. В качестве контрольной группы обследовано 30 практически здоровых лиц.

Часть больных, в количестве 55 человек на фоне программного гемодиализа в составе консервативной терапии получали альфа-токоферол («Эвитол» KRKA). Антиоксидант альфа-токоферол назначался в разных терапевтических дозах 200 мг/сутки и 300 мг/сутки 28 и 27 пациентам соответственно, в течение 4 недель.

Для выполнения поставленных задач были проведены следующие специальные методы исследования.

1. Определение содержания продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов: первичных – диеновых конъюгатов (ДК) по методу [21], промежуточных – малонового диальдегида по методу [21].

2. Исследование уровня основного жирорастворимого антиоксиданта альфа-токоферола в мембранах эритроцитов [22].

3. Определение содержания основных фракций фосфолипидов (лизофосфатидилхолина (ЛФХ) фосфатидилэтаноламина (ФЭА), фосфатидилсерина (ФС), сфингомиелина (СМ), фосфатидилхолина (ФХ) и фосфатидных кислот (ФК) в мембранах эритроцитов и холестерина (ХЛ) (свободного ХЛ и эфиров ХЛ) [23].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали проведенные исследования процессов ПОЛ мембран эритроцитов у больных с ТПН, получающих программный гемодиализ, отмечается статистически достоверное снижение уровня альфа-токоферола в мембранах эритроцитов и повышение содержания МДА в 1,5 раза и ДК в 2 раза по сравнению с группой здоровых лиц (см. табл. 1).

При динамическом наблюдении (через 1 месяц и через 6 месяцев) уровень альфа-токоферола и продуктов ПОЛ в мембранах эритроцитов у наблюдаемых больных существенно не изменился, статистически достоверные различия с показателями контрольной группы здоровых лиц сохранялись.

У больных с ТПН в мембранах эритроцитов значительно повышается уровень агрессивной фракции фосфолипидов (ФЛ) – ЛФХ на фоне снижения содержания ФС, СМ, ФХ и ФЭА, что приводит к снижению содержания суммарных ФЛ по

Таблица 1

Содержание продуктов ПОЛ, альфа-токоферола, некоторых фракций фосфолипидов и холестерина в мембранах эритроцитов у больных с терминальной стадией ХПН до и после приема антиоксиданта альфа-токоферола («Эвитол») в разных терапевтических дозах ($\bar{X} \pm m$)

Анализируемые показатели	Здоровые лица	До назначения альфа-токоферола «Эвитол»	В динамике через 1 мес.	После лечения альфа-токоферолом «Эвитол» через 1 мес. в дозе 200 мг/с	После лечения альфа-токоферолом «Эвитол» через 1 мес. в дозе 300 мг/с	Отдаленные результаты через 6 мес.	
						200 мг/с	300 мг/с
Альфа-токоферол, мкмоль/л	4,99±0,45	3,49±0,64*	3,24±0,83*	5,58±1,67	6,61±1,26 ##	2,07±0,80	2,87±0,2
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	35,96±1,71	46,50±4,27*	42,8±5,86*	39,06±4,28	29,15±4,63 #	44,66±4,33	36,13±4,38
Диеновый конъюгат, мкмоль/л	15,03±0,08	50,18±6,8 ***	48,35±6,21 ****	19,39±6,18 ###	17,46±6,15 ###	69,02±5,12	70,32±6,12
Лизофосфатидил-холин, ммоль/л	0,45±0,03	0,56±0,03 **	0,58±0,02 **	0,24±0,07 ###	0,27±0,056 ###	0,35±0,12 ###	0,2±0,08 ###
Фосфатидилхолин, ммоль/л	0,53±0,05	0,28±0,032 ***	0,31±0,035 ***	0,38±0,05 #	0,41±0,04 ##	0,28±0,12	0,26±0,087
Фосфатидные кислоты, ммоль/л	0,46±0,09	0,36±0,02	0,35±0,027	0,26±0,05 #	0,27±0,04 ##	0,32±0,09	0,29±0,094
Суммарные фосфолипиды, ммоль/л	2,92±0,06	2,01±0,03 ***	2,06±0,03 ***	1,65±0,067 ###	1,74±0,05 ###	1,83±0,12	8,6±0,09 ###
Свободный холестерин, ммоль/л	1,80±0,08	0,84±0,13 ***	0,87±0,12 **	0,89±0,20	0,84±0,08	0,40±0,10 ## ++	0,34±0,06 ## ++
Эфиры холестерина, ммоль/л	1,39±0,14	0,82±0,17 ***	0,91±0,14	0,63±0,16	0,68±0,06 #	0,34±0,10 ## +	0,31±0,05 ## ++
Общий холестерин, ммоль/л	3,19±0,11	1,68±0,15 ***	1,78±0,13 **	1,51±0,18	1,52±0,07 #	0,74±0,10 ### +++	0,65±0,05 ### +++
Отношение холестерина/фосфолипиды	1,09	0,83	0,86	0,91	0,87	0,4	0,41

Примечание: *** - $p_1 \leq 0,001$; ** - $p_1 \leq 0,01$; * - $p_1 \leq 0,05$; ## - $p_2 \leq 0,001$; # - $p_2 \leq 0,01$; # - $p_2 \leq 0,05$; +++ - $p_3 \leq 0,001$; ++ - $p_3 \leq 0,01$; + - $p_3 \leq 0,05$; p_1 – достоверность между показателями здоровых лиц и показателями до назначения альфа-токоферола. p_2 – достоверность между показателями до и после лечения альфа-токоферолом. p_3 – достоверность между показателями через 1 месяц и через 6 месяцев от начала лечения альфа-токоферолом.

сравнению с показателями здоровых лиц. В конечном итоге это приводит к достоверному снижению суммарного содержания всех липидных компонентов.

Кроме того, у наблюдаемых пациентов отмечается значительное снижение как свободного, так и эфирсвязанного ХЛ, что приводит к уменьшению содержания общего ХЛ.

Как показали проведенные исследования, после завершения месячного курса применения альфа-токоферола («Эвитол») в дозе 200 мг/сутки у больных появилась тенденция к увеличению уровня альфа-токоферола в мембранах эритроцитов, достоверно снизился уровень МДА и особенно существенно уменьшилось содержание ДК в мембранах эритроцитов.

Через 6 месяцев после окончания лечения альфа-токоферолом, его уровень в мембранах эритроцитов у обследуемых пациентов значительно снизился, а уровень продуктов ПОЛ увеличился и практически не отличался от показателей до начала лечения альфа-токоферолом («Эвитол»).

У исследуемых больных после окончания приема альфа-токоферола в дозе 200 мг/сутки в мембранах эритроцитов значительно уменьшилось содержание ЛФХ и ФК, увеличился уровень ФХ по сравнению с показателями до лечения. При этом

содержание суммарных ФЛ в мембранах эритроцитов у больных с терминальной стадией ХПН уменьшилось, что привело к увеличению соотношения ХЛ/ФЛ.

При исследовании липидной фазы мембран эритроцитов через 6 месяцев от начала лечения альфа-токоферолом («Эвитол») в дозе 200 мг/сутки обнаружено, что у больных сохранялся низкий уровень ЛФХ и суммарных ФЛ, в то время как содержание остальных фракций ФЛ практически вернулось на уровень до начала лечения альфа-токоферолом. Содержание фракций ХЛ значительно уменьшилось, что привело к значительному снижению содержания общего ХЛ и коэффициента ХЛ/ФЛ.

Далее, как показали проведенные нами исследования, после окончания лечения альфа-токоферолом («Эвитол») в дозе 300 мг/сутки существенно повысился уровень витамина Е в мембранах эритроцитов, снизился уровень промежуточных продуктов ПОЛ – МДА и особенно первичных продуктов ПОЛ – ДК по сравнению с показателями до начала приема антиоксиданта.

При исследовании отдаленных результатов через 6 месяцев после приема антиоксиданта в дозе 300 мг/сутки уровень альфа-токоферола и содержание продуктов ПОЛ вернулись на исходный уро-

Таблица 2

Клинико-лабораторная эффективность альфа-токоферола («Эвитол») в разных терапевтических дозах у больных с терминальной стадией ХПН, получающих программный гемодиализ

Анализируемые показатели	Частота признака до приема альфа-токоферола («Эвитол»)	Частота признака после приема альфа-токоферола («Эвитол») в дозе 200 мг/сутки	Частота признака после приема альфа-токоферола («Эвитол») в дозе 300 мг/сутки
Слабость	0,80	0,67	0,64
Мышечная слабость	0,68	0,54	0,55
Головная боль	0,67	0,56	0,52
Тошнота	0,51	0,48	0,41
Носовые кровотечения	0,38	0,33	0,32
Десневые кровотечения	0,28	0,21	0,24
Снижение уровня гемоглобина до 100 г/л	0,29	0,32	0,31
до 99 – 70 г/л	0,56	0,53	0,54
69 и менее г/л	0,14	0,14	0,15
Гипопротеинемия менее 65 г/л	0,45	0,43	0,41
Гипоальбуминемия от 55 до 40 г/л	0,34	0,28	0,30
Повышение уровня билирубина выше 20 мкмоль/л	0,20	0,17	0,18
Повышение уровня печеночных ферментов (АСТ, АЛТ)	0,23	0,17	0,16

Примечание: частота признака – отношение больных, имеющих данный показатель, к общему числу больных.

вень до начала лечения альфа-токоферолом («Эвитол»).

После окончания приема препарата альфа-токоферола («Эвитол») в дозе 300 мг/сутки также была исследована липидная фаза мембран эритроцитов. Как показали проведенные исследования, у больных значительно уменьшается содержание ЛФХ, увеличивается уровень ФХ по сравнению с показателями до лечения. При этом содержание суммарных ФЛ в мембранах эритроцитов у больных уменьшается по сравнению с показателями до лечения.

Уровень ХЛ в мембранах эритроцитов у больных, получавших альфа-токоферол («Эвитол») в дозе 300 мг/сутки, существенно не меняется, что приводит к некоторому увеличению соотношения ХЛ/ФЛ.

При исследовании липидной фазы мембран эритроцитов через 6 месяцев от начала лечения обнаружено, что у больных сохранялся низкий уровень ЛФХ и суммарных ФЛ, в то время как содержание остальных фракций ФЛ практически вернулось на исходный уровень (до начала лечения антиоксидантом «Эвитол»). Содержание ХЛ, как свободного, так и эфирсвязанного, значительно уменьшилось, что привело к значительному снижению содержания и общего ХЛ. При этом коэффициент ХЛ/ФЛ у больных также значительно уменьшился.

При сравнительном анализе эффективности альфа-токоферола («Эвитол») можно отметить, что через 1 месяц от начала лечения препарат в дозе

300 мг/сутки оказывал более выраженный антиоксидантный эффект, чем в дозе 200 мг/сутки (более низкий уровень продуктов ПОЛ и более высокий уровень альфа-токоферола). В то же время влияние альфа-токоферола в дозе 200 мг/сутки и 300 мг/сутки на показатели липидной фазы мембран эритроцитов было однотипным (уменьшение содержания продуктов деградации ФЛ, уменьшение уровня суммарных ФЛ и общего ХЛ). Через 6 месяцев от начала лечения препаратом в дозах 200 и 300 мг/сутки также не было выявлено различий как в показателях процессов ПОЛ, уровня альфа-токоферола, так и в состоянии липидной фазы мембран эритроцитов.

При анализе клинической эффективности альфа-токоферола («Эвитол») установлено (табл. 2), что у больных, которые получали препарат, отмечалось уменьшение проявлений астено-вегетативного синдрома (общая слабость, мышечная слабость, утомляемость); диспепсического синдрома (тошнота, рвота), геморрагического синдрома (носовые, десневые кровотечения), улучшилась переносимость гемодиализа.

Как показали наши исследования, у гемодиализных пациентов после месячного курса лечения альфа-токоферолом («Эвитол») отмечается снижение частоты анемии средней степени тяжести и увеличение числа случаев легкой анемии.

Кроме того позитивный эффект влияния препарата «Эвитол» в дозах 200 мг/сутки и 300 мг/сутки характеризуется тенденцией к повышению

уровня общего белка крови и альбуминов; снижением уровня билирубина и активности печеночных ферментов (АЛТ, АСТ).

ОБСУЖДЕНИЕ

Снижение уровня альфа-токоферола в мембранах эритроцитов у больных получающих гемодиализ отметили в своих исследованиях D. Nenov [24], S. Badion [25].

У больных с терминальной стадией ХПН происходит активация процессов ПОЛ с накоплением в липидной фазе мембран эритроцитов продуктов ПОЛ, на фоне стойкого снижения содержания альфа-токоферола. Этот факт является неблагоприятным для клетки и организма в целом, поскольку первичные продукты ПОЛ являются наиболее токсичными и инициируют каскад окислительных реакций [26, 27]. Для эритроцитов крови больных на гемодиализе характерно снижение скорости реакций пентозофосфатного шунта, что создает благоприятные условия для образования радикалов и их отрицательного влияния на мембраны эритроцитов [8, 18].

Повышение содержания ЛФХ на фоне снижения уровня основных фракций ФЛ и суммарных ФЛ свидетельствует о деструктивных изменениях в мембранах, как внутреннего слоя (ФС и ФЭА), так и наружного (ФХ и СМ) и отражает резко возросшую потребность клеток в антиоксидантном потенциале для их нормального функционирования в патологических условиях [28–31]. Уменьшение уровня суммарных ФЛ свидетельствует об окончательном срыве компенсаторно-приспособительных механизмов в эритроцитах [32].

Пониженный уровень свободного ХЛ, эфирсвязанного ХЛ и общего ХЛ можно объяснить длительным соблюдением диеты (с низким содержанием ХЛ) гемодиализными больными, а также потерей карнитина (бета-гидрокси-гамма-триметиламиномасляная кислота), который регулирует уровень ХЛ, в диализирующий раствор. Карнитин, являясь кофактором I-окисления жирных кислот, занимает центральное место в утилизации жирных кислот. При проведении бикарбонатного диализа потеря карнитина уменьшается, следовательно, и уменьшается уровень ХЛ крови [33].

Что касается снижения коэффициента ХЛ/ФЛ, то данное обстоятельство может приводить к изменению физических характеристик мембран, то есть клеточная мембрана становится более жидкостной и доступной для воздействия процессов свободнорадикального окисления [34].

Таким образом, у больных ТПН имеют место количественные и качественные изменения липидного состава мембран эритроцитов, которые про-

исходят за счет внутренней перестройки, обусловленной изменениями внутриклеточных структур в условиях уремии. Выявленные изменения могут служить дополнительными показателями для оценки тяжести состояния больного и быть одним из звеньев в цепи развития уремической интоксикации.

У больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на заместительной терапии программным гемодиализом, на фоне лечения альфа-токоферолом («Эвитол») в дозе 200 мг/сутки происходит отчетливое снижение интенсивности процессов ПОЛ и нормализация антиоксидантной защитной функции, а также частичное восстановление липидной структуры мембран эритроцитов.

Приведенные результаты свидетельствуют о положительном влиянии альфа-токоферола на антиоксидантную систему мембран эритроцитов и о торможении процессов свободнорадикального окисления.

Под влиянием альфа-токоферола («Эвитол») отмечалось значительное угнетение активности процессов ПОЛ и нормализация антиоксидантной защитной функции у больных с терминальной стадией ХПН.

При исследовании отдаленных результатов через 6 месяцев после приема антиоксиданта в дозе 300 мг/сутки уровень альфа-токоферола и содержание продуктов ПОЛ вернулись на исходный уровень до начала лечения альфа-токоферолом («Эвитол»).

Препарат «Эвитол» в дозе 300 мг/сутки наряду с выраженным антиоксидантным эффектом оказывает существенное влияние на показатели липидной фазы мембран эритроцитов, что сопровождается уменьшением содержания продуктов деградации ФЛ, увеличением содержания фосфатидилхолина и соотношения ХЛ/ФЛ.

Таким образом на фоне лечения альфа-токоферолом в дозе 300 мг/сутки у больных с терминальной стадией ХПН происходит отчетливое снижение интенсивности процессов ПОЛ, улучшение антиоксидантной защитной функции, более полное восстановление структуры липидной фазы мембран эритроцитов.

Одной из причин анемии у больных с ХПН является уменьшение продолжительности жизни эритроцитов под воздействием факторов плазмы, накапливающихся при уремии. Таким веществом является продукт ПОЛ – МДА, который рассматривается как возможный уремический токсин [35]. Нарушение механизмов защиты эритроцитов от окислительного повреждения у больных с ХПН способствует повышенному разрушению эритроцитов и может быть одной из причин развития ане-

мии при уремии [11]. Этим фактом можно объяснить положительное влияние антиоксидантного препарата альфа-токоферола на клинические проявления и уровень анемии у больных с терминальной стадией ХПН, находящихся на программном гемодиализе.

Выявленные изменения в биохимических показателях больных, находящихся на программном гемодиализе, дополняют ранее полученные данные о том, что при уремии в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма [18, 36].

Таким образом, обобщая вышеизложенный материал, можно сделать вывод о том, что альфа-токоферол («Эвитол») оказывает благоприятное влияние на клинико-биохимические показатели у больных с терминальной стадией ХПН, получающих программный гемодиализ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с ТПН, получающих заместительную терапию гемодиализом, обнаружена активация процессов ПОЛ с накоплением первичных и промежуточных продуктов липопероксидации, снижение уровня альфа-токоферола и изменение содержания основных классов липидов в мембранах эритроцитов.

Применение антиоксиданта альфа-токоферола («Эвитол») в составе комплексной терапии сопровождалось уменьшением выраженности основных клинических синдромов: астено-вегетативного, диспепсического, геморрагического и улучшением переносимости процедур гемодиализа у наблюдаемых больных.

Включение альфа-токоферола («Эвитол») в состав комплексной терапии у больных с ТПН, получающих программный гемодиализ приводило к уменьшению активности процессов ПОЛ, восстановлению уровня альфа-токоферола в мембранах эритроцитов, уменьшению содержания продуктов деградации фосфолипидов. Указанные позитивные сдвиги в липидной фазе мембран эритроцитов исчезают к шестому месяцу динамического наблюдения. Альфа-токоферол в дозе 300 мг/сутки оказывал более выраженный антиоксидантный эффект.

При динамическом наблюдении через 6 месяцев активность процессов ПОЛ, уровень альфа-токоферола и состояние липидной фазы мембран эритроцитов возвращаются на исходный уровень (до назначения альфа-токоферола). Следовательно, больным находящимся на программном гемодиализе, необходимо проводить повторные курсы антиоксидантной терапии не реже одного раза в 5 – 6 месяцев.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Куликова АИ, Тугушева ФА, Митрофанова ОВ и др. Влияние антиоксидантной терапии на перекисное окисление липидов и фосфолипиды крови больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2000; 1: 28-33
- Пыриг ЛА, Мельман НЯ, Шинкоренко НР и др. Липидный метаболизм у больных с хронической почечной недостаточностью в условиях систематического диализа. *Урология и нефрология* 1979; 3: 51-54
- Румянцев АШ, Есаян АМ и др. Катаболизм белков у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2000; 6: 75-79
- Юданова ЛС, Яковлева ЕВ, Захарова НБ. Роль нарушений структурно-функциональных свойств и энергообмена эритроцитов в прогрессировании анемии у больных с терминальной почечной недостаточностью. *Тер Арх* 1992; 6: 63-66.
- Gallucci MT, Masciale A, Nigro A. Antioxidant therapy in uremic patients. A role for conventional treatment with oral vitamin E. *Nephrol Dial Transplant XXXIX Congress of the European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association* 2002; 48
- Балашова ТС, Рудько ИА и др. Перекисное окисление липидов, как возможный механизм повреждений эритроцитов у больных с ХПН в условиях гемодиализа. *Тер Арх* 1992; 6: 66-69
- Плавинский СЛ, Пигаревский ПВ, Загольская ВН. Роль лейкоцитарного звена в активизации процессов перекисного окисления липидов в организме. *Физиология человека* 1999; 5: 99-104
- Стецюк ЕА, Хохлов АП, Синюхин ВА, Иванов ВЭ. Влияние гемодиализа на перекисное окисление липидов. *Урология и нефрология* 1984; 4: 47-50
- Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; Suppl 78: 108-113
- Grapsa E, Samouilidou E, Lagouranis A. Oxidative stress and antioxidant capacity in hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant XXXIX Congress of the European Renal Association European Dialysis and Transplant Association* 2002; 47
- Рудько ИА, Балашова ТС, Кубатиев АА и др. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцита у больных с хронической почечной недостаточностью. *Тер Арх* 1995; 8: 7-10
- Himmelfard J, McMonagle E. Manifestations of oxidant stress in uremia. *Blood Purif* 2001; 19 (2): 200-205
- Himmelfarb J, McMonagle E, McMenamin E. Plasma protein thiol oxidation and carbonyl formation in chronic renal failure. *Kidney Int* 2000; 58 (6): 2571-2578
- Ганеева АТ, Ганеев ТС. Медикаментозная коррекция нарушений антиоксидантной емкости крови у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2003; 3: 291 – 292
- Гринштейн ЮИ, Адрианова ГП. Состояние антиоксидантной системы и свободнорадикальное окисление липидов у больных с ХПН. *Тер Арх* 1988; 6: 54-56
- Жмуров ВА, Крылов ВИ, Кашуба ЭА. *Нефропатии*. Издательство ТГУ, Тюмень, 1993
- Galli F, Canestrari F, Buoncristiani U. Biological of oxidant stress in hemodialysis: the possible roles of vitamin E. *Blood Purif* 1999; 17 (2-3): 79-94.
- Рябов СИ. Современные подходы к лечению гемодиализом больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 1999; 1: 8-13
- Bonomini M, Siroli V, Settefrati N. Increased erythrocyte phosphatidylserine exposure in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1982-1990
- Mydlyk M, Derzsiova K, Racz O. Vitamin E as an antioxidant agent in capd patients. *Nephrol Dial Transplant XXXIX Congress of the European Renal Association. European Dialysis and Transplant Association* 2002; 278
- Стальная ИД, Гаришвили ТГ. *Современные методы в биохимии*. Медицина, М, 1977

22. Спиричев ВБ, Матусин НИ, Бронштейн ЛМ. *Экспериментальная витаминология*. Медицина, Л, 1979
23. Шталь Э. *Хроматография в тонких слоях*. Мир, М, 1965
24. Nenov D, Paskalev D, Yankova T, Tchankova P. Lipid peroxidation and vitamin E in red blood cells and plasma in hemodialysis patients under rh EPO treatment. *Artif Organs* 1995; 19: 436-439
25. Badion S, Cristol JP, Bosc JY et al. LDL susceptibility to oxidation in hemodialysis patients: a target for vitamin E supplementation. *Abstract of the XV International Congress of Nephrology*. Buenos Aires; 1999: 209
26. Владимиров ЮА, Арчаков АИ. *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах*. Наука, М, 1972
27. Тугушева ФА. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме у больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 2001; 1: 19-25
28. Гринштейн ЮА, Терещенко ВП, Терещенко ЮА. Нарушения обмена липидов и морфофункциональная нестабильность мембран эритроцитов у больных с ТПН. *Тер Арх* 1990; 6: 84-87
29. Куликова АИ, Митрофанова ОВ, Козлов ВВ. Изменение структурной организации фосфолипидов крови больных хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 1998; 4: 43-49
30. Куликова АИ, Митрофанова ОВ, Козлов ВВ, Барановская СВ. Изменение фракционного состава фосфолипидов эритроцитов и плазмы крови у больных с хроническим гломерулонефритом. *Нефрология* 1998; 1: 37-41.
31. Савченко РП, Курашвили ЛВ. Изменение показателей жирового обмена у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе. *Лаб Дело* 1986; 7: 717-718
32. Тугушева ФА, Митрофанова ОВ, Куликова АИ. Фосфолипидный спектр и антиоксидантный статус крови больных с хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. *Нефрология* 2000; 2: 34-40
33. Шостка ГД, Румянцев АШ, Козлов ВВ, Смирнов АВ. Влияние ацетатного и бикарбонатного гемодиализа на метаболизм белков и липидов у больных с хронической почечной недостаточностью. *Тер Арх* 1990; 6: 88-92
34. Владимиров ЮА. Свободнорадикальное окисление липидов и физические свойства липидного бислоя биологических мембран. *Биофизика* 1987; 5: 830-834
35. Eshbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35 (1): 134
36. Макаренко ЕВ, Козловский ИВ. Антиоксидантная система эритроцитов при хронических заболеваниях печени. *Тер Арх* 1989; 9: 115-117

Поступила в редакцию 04.11.2003 г.

© И.А.Васильева, А.Ш.Румянцев, Ю.С.Михеева, 2004
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-082.5

И.А. Васильева, А.Ш. Румянцев, Ю.С. Михеева

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ЛЕЧЕБНОГО РЕЖИМА БОЛЬНЫМИ, НАХОДЯЩИМИСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

I.A. Vasilieva, A.Sh. Rumyantsev, Yu.S. Mikheeva

PSYCHOSOCIAL AND DEMOGRAPHIC ASPECTS OF NON-COMPLIANCE IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, отделение гемодиализа Республиканской больницы, г. Петрозаводск, Карелия, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Определить психосоциальные, демографические и клиничко-биохимические факторы, влияющие на несоблюдение лечебного режима гемодиализа (ГД). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследован 51 больной, получавший лечение хроническим ГД. В качестве показателей несоблюдения режима ГД использованы чрезмерная прибавка веса больного в междиализный период, пропуски и сокращение сеансов ГД. Наряду с традиционными показателями некомплайенса анализировались курение и злоупотребление алкоголем. Применялись психодиагностические методики для оценки депрессии, тревожности, особенностей личности, качества жизни, жизненных целей и ценностных ориентаций пациентов. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При учете только более строгих критериев некомплайенса (относительная междиализная прибавка веса свыше 5,7% от сухого веса больного, пропуски и сокращение сеансов ГД чаще одного раза в месяц) примерно одна треть больных попадает в группу нарушающих лечебный режим хотя бы по одному показателю. Однако если включить в число недисциплинированных всех больных с прибавкой веса в междиализный период свыше 3 кг, группа несоблюдающих режим будет насчитывать свыше половины пациентов. Показано, что курение и злоупотребление алкоголем тесно связаны между собой и со всеми без исключения индикаторами некомплайенса. Установлено, что молодой возраст ($p=0,004$) пациентов достоверно связан с некомплайенсом. По результатам рангового корреляционного и факторного анализов, некомплайенс связан с такими личностными чертами, как недоверчивость, несоблюдение социальных норм, независимость, сниженный самоконтроль, эмоциональная неустойчивость, экстернальный локус контроля, неудовлетворенность самореализацией, отсутствие жизненной перспективы. Не отмечено достоверных связей индикаторов некомплайенса с полом, образованием, наличием работы, семьи, социальной поддержки, психическим состоянием больного, качеством жизни, клиничко-биохимическими и анамнестическими показателями. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Установлено, что к факторам, предрасполагающим к нарушениям режима ГД, относятся молодой возраст, «соматическая сохранность» и неблагоприятные особенности личности.

Ключевые слова: несоблюдение лечебного режима (некомплайенс), гемодиализ, психосоциальные переменные, особенности личности.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to determine psychosocial, demographic and clinical-biochemical factors influencing non-compliance of hemodialysis patients. **PATIENTS AND METHODS.** Under examinations there were 51 patients on chronic hemodialysis (HD). The excessive gaining of weight of the patients in the periods between dialysis procedures, absence from the procedures, and shortening the HD sessions were used as indices of non-compliance. Smoking and alcohol abuse were analyzed along with traditional indices of non-compliance. Psycho-diagnostic techniques were used for the assessment of depression, anxiety, personal peculiarities, life quality, life aims and value orientations of the patients. **RESULTS.** Only stricter criteria of non-compliance (relative gaining weight over 5.7% of the patient's dry weight, absence from and shortening HD sessions more than once a month) included about one third of the patients into the group of non-compliance patients even if by one index. However if the group of undisciplined patients could include all patients with weight gain more than 3 kg in the period between the HD sessions, the group of non-compliance would include more than half patients. It was shown that smoking, alcohol abuse and all other indices of non-compliance are closely interconnected. Younger age of the patients ($p=0.004$) was found to be reliably connected with non-compliance. The rank correlation and factor analyses have shown that non-compliance is associated with such features as mistrustfulness, non-observance of social norms, independence, low self-control, emotional instability, external locus of control, dissatisfaction with self-realization, absence of life perspectives. No reliable relationships of non-compliance indicators with gender, education, job, family, social supporting, mental state of the patient, life quality, clinical-biochemical and anamnestic indices were revealed. **CONCLUSION.** It was found that the factors predisposing to non-compliance are young age, «somatic safety» and unfavorable personal features.

Key words: non-compliance, hemodialysis, psychosocial variables, personal peculiarities.

ВВЕДЕНИЕ

Серьезной проблемой, с которой ежедневно приходится сталкиваться клиницистам при работе с больными, находящимися на лечении гемодиализом

(ГД), является несоблюдение режима (в англоязычной литературе – термин «некомплайенс»). По данным различных авторов, от 33 до 64% ГД-пациентов нарушают водный режим или диету, что негативно

Таблица 1

**Факторный анализ показателей
нонкомплайенса**

	Факторные нагрузки
Относительная прибавка массы тела в междиализный период, %	-0,609500
Курение	-0,865909
Алкоголь	-0,870695
Пропуски сеансов ГД	-0,844726
Сокращение длительности сеанса ГД	-0,758490
Доля объясненной дисперсии	63%

сказывается на результатах лечения: приводит к возникновению осложнений и повышает риск смерти [1-6]. Если связь соблюдения режима ГД с выживаемостью больных признается большинством авторов [7-9], то вопрос о том, существует ли связь между невыполнением врачебных рекомендаций, с одной стороны, и психологическими характеристиками пациента с другой (иными словами, имеется ли психологическая предрасположенность к несоблюдению режима ГД), остается мало изученным. Зарубежные публикации по данной проблематике немногочисленны и отличаются противоречивостью выводов [10, 11], отечественных работ на эту тему обнаружить не удалось.

С целью выявления психосоциальных, демографических и клинико-биохимических переменных, связанных с несоблюдением лечебного режима ГД, и предпринято настоящее исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 больной, получавший лечение хроническим бикарбонатным ГД. Среди больных было 22 мужчины и 29 женщин в возрасте от 21 до 69 лет. Длительность ГД-терапии – от 1 до 11 лет.

В качестве показателей несоблюдения режима ГД в нашем исследовании были использованы чрезмерная прибавка веса больного в междиализный период, пропуски сеансов ГД чаще одного раза в месяц, а также сокращение сеансов ГД на 10 и более минут чаще одного раза в месяц. При этом рассчитывались как абсолютная междиализная прибавка веса, так и относительная (отношение прибавки веса в междиализный период к сухому весу больного). В перечень индикаторов нонкомплайенса в нашем исследовании не были включены гиперфосфатемия и гиперкалиемия, т.к. эти критерии не являются общепризнанными [3, 12, 13]. Так, например, ряд авторов указывает, что не всегда легко отдифференцировать гиперфосфатемию, связанную с невыполнением врачебных рекомендаций, от гиперфосфатемии, в основе которой лежит вторичный гиперпаратиреоз [10].

Наряду с традиционными показателями нонкомплайенса анализировались также курение и злоупотребление алкоголем.

В исследовании применялись следующие психодиагностические методики: шкала самооценки депрессии Зунга [14], шкала личностной и реактивной тревожности Спилбергерта [15], методика SF-36 Health Status Survey для оценки связанного со здоровьем качества жизни [16], опросник Кеттелла (16-PF, форма А) для определения особенностей личности [17], тест смысловых ориентаций (СЖО) [18].

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборки представлены в виде средней $\pm$ стандартное отклонение. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий Манна–Уитни. Использовали также ранговый корреляционный анализ (критерий t Кендела) и факторный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные нами результаты свидетельствуют, что примерно половина больных (26 человек) регулярно нарушали лечебный режим хотя бы по одному из индикаторов нонкомплайенса. Чаще всего наблюдался большой набор жидкости в междиализный период. Междиализная прибавка веса свыше 3 кг имела место у 41% процента больных, относительная прибавка веса более 5,7 % от сухого веса – у 16%. Систематические пропуски сеансов диализа и сокращение времени диализной процедуры встречались в 18% и 20% случаев. Если учитывать только наиболее жесткие критерии нарушений лечебного режима (относительную прибавку веса более 5,7 % от сухого веса, пропуски и сокращения сеансов ГД чаще одного раза в месяц), то в группу нонкомплайенса попадают 18 человек (35%).

Установлены достоверные связи между курением и каждым из показателей нарушения режима. По результатам рангового корреляционного анализа, у курящих больше междиализная прибавка веса, как абсолютная ($\tau=0,34$, $Z=3,5$, $p=0,0004$), так и относительная ($\tau=0,37$, $Z=3,8$, $p=0,0002$). Курящие чаще пропускают ($\tau=0,63$, $Z=6,6$, $p=0,0000$) и сокращают сеансы ГД ($\tau=0,58$, $Z=6,0$, $p=0,0000$). По результатам факторного анализа (табл. 1), курение входит в состав одного фактора вместе со всеми показателями нонкомплайенса. Аналогичные данные получены и по злоупотреблению алкоголем. Склонность к употреблению алкоголя связана с абсолютной ($\tau=0,22$, $Z=2,3$, $p=0,02$) и относительной междиализной прибавкой веса ($\tau=0,29$, $Z=3,0$, $p=0,003$), пропус-

Таблица 2

Средние значения показателей личностного опросника Кеттелла у дисциплинированных и несоблюдавших режим («сырые» оценки, $\bar{X} \pm SD$)

Показатели (факторы)	Группы больных		
	недисциплини- рованные, n=18	дисциплини- рованные, n=33	достоверность различий
A (циклотимия-шизотимия)	11,4±3,1	10,5±3,4	НД
B (интеллект высокий-низкий)	6,1±2,8	6,8±2,6	НД
C (эмоциональная устойчивость-неустойчивость)	11,2±4,0	13,2±3,8	НД
E (доминантность-подчиняемость)	8,1±2,8	6,3±3,1	p=0,046
F (беспечность-озабоченность)	10,3±4,2	9,1±4,1	НД
G (социальная нормативность-несоблюдение норм)	12,4±2,1	14,7±3,2	p=0,012
H (смелость-робость)	10,0±4,0	10,3±5,7	НД
I (мягкость-жесткость)	11,1±4,6	10,7±4,2	НД
L (подозрительность-доверчивость)	11,7±2,3	9,7±3,1	p=0,031
M (мечтательность-практичность)	9,6±3,1	9,6±2,6	НД
N (проницательность-наивность)	11,8±2,7	12,4±2,6	НД
O (склонность к чувству вины-уверенность)	14,2±3,8	13,2±3,9	НД
Q1 (радикализм-консерватизм)	8,8±1,7	7,9±2,6	НД
Q2 (самодостаточность-зависимость от группы)	11,6±3,3	11,2±3,6	НД
Q3 (самоконтроль высокий-низкий)	11,7±2,3	13,1±2,3	p=0,047
Q4 (напряженность-расслабленность)	14,6±4,8	12,8±4,8	НД

Примечание: чем выше значение показателя, тем более выражена личностная черта, указанная в таблице первой.

ками ($\tau=0,76$, $Z=7,8$, $p=0,0000$) и сокращениями сеансов ГД ($\tau=0,58$, $Z=6,0$, $p=0,0000$). Курение и склонность к употреблению спиртных напитков коррелируют между собой ($\tau=0,65$, $Z=6,8$, $p=0,0000$). Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют, что курение и чрезмерное употребление алкоголя тесно связаны между собой и со всеми без исключения индикаторами некомплайенса. Исходя из этого, мы сочли возможным рассматривать эти показатели в одном ряду с традиционными мерами некомплайенса.

Показано, что важным фактором, влияющим на соблюдение режима ГД, является возраст больных. Среди нарушающих режим, как правило, лица молодого возраста. Средний возраст больных в группе нарушавших режим составил $36,9 \pm 9,5$, в группе дисциплинированных – $46,3 \pm 11,2$ ($p=0,004$). Возраст отрицательно коррелирует со всеми показателями некомплайенса: междиализной прибавкой веса абсолютной ($\tau=-0,24$, $Z=-2,5$, $p=0,01$) и относительной ($\tau=-0,31$, $Z=-3,2$, $p=0,001$), пропусками ($\tau=-0,29$, $Z=-3,0$, $p=0,002$) и сокращением сеансов ГД ($\tau=-0,22$, $Z=-2,3$, $p=0,02$), курением ($\tau=-0,22$, $Z=-2,3$, $p=0,02$) и алкоголизацией ($\tau=0,29$, $Z=3,0$, $p=0,002$). Таким образом, невыполнение медицинских рекомендаций в большей степени свойственно пациентам молодого возраста.

Проведен анализ связи индикаторов некомплайенса с показателями опросника Кеттелла, позволяющего описать структуру личности в терминах 16 факторов. При сравнении группы соблюдавших режим с недисциплинированными хотя бы по одному из критериев получены следующие результаты (табл. 2). Достоверные различия наблюдались по

факторам G (социальная нормативность – несоблюдение норм), L (подозрительность – доверчивость), Q3 (самоконтроль) и E (доминантность – подчиняемость). В группе недисциплинированных пациентов были более выражены такие личностные черты, как несоблюдение социальных норм, недостаточная ответственность; недоверчивость, настороженность; склонность к лидерству, авторитарность. В этой группе отмечается сниженный по сравнению с дисциплинированными больными самоконтроль. Анализ связей отдельных показателей нарушений режима с личностными факторами продемонстрировал следующее. Абсолютная междиализная прибавка веса положительно коррелирует с фактором Q2 ($\tau=0,22$, $Z=2,2$, $p=0,025$), относительная – с фактором L ($\tau=0,24$, $Z=2,4$, $p=0,015$), т.е. лица с высокими прибавками веса более недоверчивы, независимы и самодостаточны. У курящих достоверно выше настороженность, подозрительность (фактор L) ($\tau=0,25$, $Z=2,6$, $p=0,010$), склонность к чувству вины (фактор O) ($\tau=0,23$, $Z=2,3$, $p=0,019$), снижены самоконтроль (фактор Q3) ($\tau=-0,20$, $Z=-2,1$, $p=0,039$) и эмоциональная устойчивость (фактор C) ($\tau=-0,19$, $Z=-2,0$, $p=0,048$). У пропускающих сеансы ГД более выражена эмоциональная неустойчивость (фактор C) ($\tau=-0,24$, $Z=-2,5$, $p=0,014$), а при сокращениях времени диализа – недоверчивость (фактор L) ($\tau=0,26$, $Z=2,7$, $p=0,008$), доминантность (фактор E) ($\tau=0,26$, $Z=2,7$, $p=0,008$) и несоблюдение социальных норм (фактор G) ($\tau=-0,21$, $Z=-2,2$, $p=0,031$). У склонных к злоупотреблению алкоголем ниже самоконтроль (фактор Q3) ($\tau=-0,26$, $Z=-2,7$, $p=0,007$), более выражены эмоциональная нестабильность (фактор C) ($\tau=-0,24$, $Z=-2,5$, $p=0,014$)

Средние значения показателей теста смысложизненных ориентаций у дисциплинированных и недисциплинированных ($\bar{X} \pm SD$)

Шкалы	Группы больных		Достоверность различий
	недисциплинированные, n=18	дисциплинированные, n=33	
Цели	25,2±8,7	31,2±7,8	p=0,014
Процесс	22,3±7,6	24,0±7,8	НД
Результат	18,5±6,9	23,5±6,5	p=0,014
Локус контроля - Я	14,8±6,0	18,7±5,5	p=0,021
Локус контроля - жизнь	20,6±7,2	24,2±7,3	НД
Общий показатель осмысленности жизни	75,4±21,9	90,2±22,7	p=0,029

Таблица 3 том собственных усилий. Экстерналы, наоборот, склонны приписывать ответственность за события своей жизни внешним факторам (другим людям, случаю, судьбе). Им свойственен фатализм. При высоких оценках по этим

и несоблюдение социальных норм (G) ($\tau=-0,25$, $Z=-2,5$, $p=0,011$), выше доминантность, авторитарность (фактор E) ($\tau=0,30$, $Z=3,0$, $p=0,002$).

Результаты клинического наблюдения дополняют данные корреляционного анализа. У ряда больных, склонных к несоблюдению режима, имеется своя, подчас абсурдная, концепция заболевания, которой они достаточно жестко придерживаются. Одна больная так объясняла свое поведение: «Я пью много жидкости для того, чтобы разбавить шлаки». Таким образом, полученные данные свидетельствуют, что соблюдение лечебного режима зависит от особенностей личности. «Личностный портрет недисциплинированного пациента», по данным опросника Кеттелла, включает недоверчивость, склонность к несоблюдению социальных норм, независимость, самодостаточность, доминантность, эмоциональную неустойчивость и сниженный самоконтроль (схема).

Жизненные цели и ценности больных изучались с помощью теста смысложизненных ориентаций (СЖО). По результатам выполнения теста рассчитывается общий показатель осмысленности жизни и пять отдельных индексов. Первая подшкала – «цели в жизни» – характеризует наличие или отсутствие у человека целей в жизни. Вторая подшкала – «процесс жизни» – исходит из известной теории, что единственный смысл жизни состоит в том, чтобы жить. Показатель говорит о том, воспринимает ли человек процесс своей жизни как интересный, эмоционально насыщенный и наполненный смыслом. Третья подшкала – «результативность жизни или удовлетворенность самореализацией» – отражает самооценку пройденного отрезка жизни, насколько продуктивна была прожитая ее часть. Две последние подшкалы оценивают такую личностную характеристику как уровень субъективного контроля над событиями собственной жизни. С точки зрения американского психолога Д. Роттера, люди различаются между собой по тому, где они локализуют контроль над значимыми для себя событиями. Интерналы считают события в своей жизни результа-

твом подшкалам преобладает интернальный локус контроля.

Как видно из таблицы 3, все показатели опросника смысложизненных ориентаций ниже в группе несоблюдавших режим. Зарегистрировано большое количество достоверных связей индикаторов некомплайенса с показателями теста. Общий показатель осмысленности жизни отрицательно коррелирует с большинством показателей нарушений режима: чем выше осмысленность жизни, тем меньше склонность к курению ($\tau=-0,26$, $Z=-2,7$, $p=0,007$), алкоголизации ($\tau=-0,27$, $Z=-2,8$, $p=0,004$), пропускам ($\tau=-0,34$, $Z=-3,5$, $p=0,000$) и сокращению сеансов ГД ($\tau=-0,22$, $Z=-2,3$, $p=0,022$). Аналогично у человека с высоким показателем по шкале «Цели в жизни» ниже относительная междиагностическая прибавка веса ($\tau=-0,20$, $Z=-2,1$, $p=0,038$), меньше склонность к пропускам ГД ($\tau=-0,31$, $Z=-3,2$, $p=0,001$), курению ($\tau=-0,24$, $Z=-2,5$, $p=0,011$) и употреблению алкоголя ($\tau=-0,22$, $Z=-2,3$, $p=0,024$). Неудовлетворенность прожитой частью жизни сочетается с пропусками ($\tau=-0,27$, $Z=-2,8$, $p=0,004$) и сокращением сеансов ГД ($\tau=-0,23$, $Z=-2,4$, $p=0,017$), курением ($\tau=-0,29$, $Z=-3,0$, $p=0,003$) и алкоголизацией ($\tau=-0,29$, $Z=-3,0$, $p=0,003$). Представляются особенно важными связи показателей некомплайенса с локусом контроля. Зарегистрировано снижение показателей по шкалам локуса контроля («Локус контроля – Я» и «Локус контроля – жизнь») у курящих ($\tau=-0,20$, $Z=-2,0$, $p=0,042$ и $\tau=-0,24$, $Z=-2,4$, $p=0,015$ соответственно), употребляющих алкоголь ($\tau=-0,25$, $Z=-2,6$, $p=0,009$ и $\tau=-0,19$, $Z=-2,0$, $p=0,044$) и пропускающих

- недоверчивость
- несоблюдение социальных норм
- независимость, самодостаточность
- сниженный самоконтроль
- эмоциональная неустойчивость
- экстернальный локус контроля
- неудовлетворенность самореализацией
- отсутствие жизненной перспективы

Личностный портрет недисциплинированного пациента. (схема).

Таблица 4

**Факторный анализ показателей
некомплаенса, личности и возраста**

	Факторная нагрузка	
	фактор 1	фактор 2
Возраст	0,161254	0,639582
Некомплаенс	-0,326910	-0,641320
СЖО общий	0,970742	0,074810
СЖО цели	0,920374	0,103138
СЖО результата	0,929996	0,165351
СЖО "Локус контроля – я"	0,917872	0,031307
Кеттелл фактор E	0,112291	-0,729903
Кеттелл фактор G	0,244241	0,683533
Кеттелл фактор L	-0,100934	-0,236253
Кеттелл фактор Q3	0,308027	0,467887
Доля объясненной дисперсии	0,380701	0,213962

сеансы ГД ($\tau=-0,29$, $Z=-3,0$, $p=0,003$ и $\tau=-0,28$, $Z=-2,9$, $p=0,004$). Таким образом, наличие интернального локуса контроля, уверенность пациента в том, что он в состоянии контролировать свою жизнь и события в его жизни зависит от его собственных усилий, повышает четкость выполнения медицинских рекомендаций. Напротив, экстернальный локус контроля сочетается со всеми показателями некомплаенса. По данным теста смысловых ориентаций, к личностному портрету недисциплинированного пациента добавляются экстернальный локус контроля, неудовлетворенность самореализацией, отсутствие жизненной перспективы (см. схему).

Полученные нами данные свидетельствуют, что нарушения режима не зависят от пола, образования, наличия работы, семьи и социальной поддержки. Также практически отсутствуют значимые корреляции индикаторов некомплаенса с психическим состоянием больных. Группы недисциплинированных и соблюдавших режим не отличались по уровню депрессии, тревоги и астении. Качество жизни больных в этих двух группах также не различалось. Как ни парадоксально, но между этими двумя группами не отмечается различий и по клинко-биохимическим и анамнестическим показателям: КТ/V, уровням альбумина, гемоглобина и эритроцитов, длительности хронического заболевания почек, продолжительности лечения ГД, наличию и длительности артериальной гипертензии, количеству часов ГД в неделю. Единственное исключение составляет уровень диастолического артериального давления до диализа, который существенно выше у несоблюдающих режим.

Был проведен факторный анализ показателей, достоверно связанных с некомплаенсом по результатам корреляционного анализа (табл. 4). В фактор 2 с интегральным показателем недисциплинированности вошли возраст и ряд личностных черт: доми-

нантность, соблюдение социальных норм, самоконтроль. Таким образом, по результатам факторного анализа, склонность к несоблюдению лечебного режима ГД обнаруживается у лиц молодого возраста, властных, отличающихся несоблюдением общепринятых социальных норм и сниженным самоконтролем.

ОБСУЖДЕНИЕ

Имеется значительное расхождение данных различных исследователей относительно частоты невыполнения врачебных рекомендаций диализными больными, что в значительной степени связано с отсутствием общепринятых критериев оценки некомплаенса. Большая междиализная прибавка в весе относится к числу общепризнанных индикаторов несоблюдения режима. Однако количественный эквивалент «большой» междиализной прибавки отличается у разных исследователей. По мнению М. Rahman и соавт. [12], о нарушении потребления жидкости можно говорить, когда прибавка веса в междиализный период превышает 4 кг. В работах 80-х годов этим значением была прибавка в весе в междиализный период свыше 1–2 кг. Аналогично в нашей работе при включении в число недисциплинированных всех больных с междиализной прибавкой в весе свыше 3 кг в группе некомплаенса оказалось свыше половины пациентов. При учете только более строгих критериев (относительной междиализной прибавки более 5,7 % от сухого веса, пропусков и сокращений сеансов ГД чаще одного раза в месяц) к недисциплинированным была отнесена примерно треть больных.

Наше исследование является третьей работой, в которой показано, что курение тесно связано с несоблюдением диализного режима. J.E.Leggat и соавт., N.G.Kutner и соавт. первыми продемонстрировали, что курение является одним из предикторов некомплаенса на ГД [8, 10]. Что касается злоупотребления алкоголем, в доступной литературе нам не встретилось публикаций на эту тему. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что курение и чрезмерное употребление алкоголя тесно связаны между собой и со всеми без исключения индикаторами некомплаенса. Курение и употребление алкоголя можно считать показателями невыполнения врачебных рекомендаций в ситуации болезни, расценивать как факт невнимания пациента к своему здоровью и рассматривать в одном ряду с традиционными показателями некомплаенса.

Мнения исследователей относительно влияния возраста на выполнение врачебных рекомендаций диализными пациентами расходятся. Большинство

авторов отмечают, что больные молодого возраста отличаются худшим соблюдением режима ГД [10, 19-21]. N. Safdar и соавт. [4], напротив, указывают, что больные старших возрастных групп хуже соблюдают режим потребления жидкости и диету. А по данным J. Bernardini и соавт. [22] возраст не влияет на соблюдение лечебного режима больными на перитонеальном диализе. Полученные нами данные свидетельствуют, что больные молодого возраста чаще нарушают водно-питьевой режим, пропускают сеансы ГД, сокращают диализное время, более склонны к курению и злоупотреблению алкоголем, чем пациенты старшего возраста. Таким образом, возраст является важным фактором недисциплинированности.

По полученным данным, определенные особенности личности предрасполагают к нарушениям лечебного режима. Личностный портрет недисциплинированного пациента включает несоблюдение социальных норм, независимость, сниженный самоконтроль, эмоциональную неустойчивость, экстернальный локус контроля, неудовлетворенность самореализацией, отсутствие жизненной перспективы. В нашей работе установлена совокупность черт характера, связанных с невыполнением врачебных рекомендаций. Следует отметить, что детальный анализ личностных особенностей недисциплинированных пациентов ранее не проводился. Черты характера не рассматривались в числе потенциальных предикторов некомплайенса. Зарубежные исследователи уделяли внимание лишь связи несоблюдения режима ГД с локусом контроля как характеристикой личности [7, 23]. В нашем исследовании также анализировалась связь некомплайенса с локусом контроля. Продemonстрировано, лица с экстернальным локусом контроля склонны к употреблению алкоголя, курению, пропускам сеансов ГД. Эти результаты согласуются с литературными данными [7, 10, 24]. Пациенты, пропускавшие и укорачивавшие сеансы ГД, сообщали об утрате контроля за своим состоянием здоровья, считали, что перспектива течения заболевания не зависит от их усилий. Индивидуумы с хроническими заболеваниями, ощущающие неспособность влиять на свою жизнь и свое будущее здоровье, зачастую начинают искать альтернативные пути для восстановления контроля за своей жизнью [25]. Некомплайенс – это способ противостоять вторжению заболевания почек и диализа в повседневную жизнь. Таким образом, невыполнение врачебных рекомендаций диализными больными выполняет своего рода защитную функцию – это психологическая защита от стресса и попытка взять под собственный контроль свою жизнь в условиях столь травматичного с пси-

хологический точки зрения лечения. Это проявление свободы выбора в такой неадекватной, с точки зрения эффективности лечения, форме.

Изучением особенностей личности диализных больных мы занимаемся с конца 80-х годов. Тогда было показано, что успешность психической адаптации к лечению ГД (а соблюдение диализного режима является одним из критериев успешности психической адаптации к этому виду терапии) выше у больных подчиняемых, зависимых, склонных прислушиваться к мнению окружающих [26]. Однако в тот период феномен некомплайенса детально не исследовался.

По полученным нами данным, несоблюдение режима ГД не зависит от пола, образования, наличия работы, семьи, социальной поддержки, психического состояния больных, их качества жизни и клинико-биохимических показателей. Литературные данные относительно роли этих факторов в несоблюдении режима противоречивы [3, 4, 8, 10, 22, 24, 27–34].

Таким образом, среди несоблюдающих режим ГД – лица более молодого возраста, соматически достаточно сохранные. Многолетнее нарушение режима пока еще не сказалось негативно на их состоянии здоровья и качестве жизни (невзирая на многолетнее невыполнение медицинских рекомендаций, их клинико-биохимические показатели не хуже, чем у дисциплинированных). Можно сказать, что за счет более молодого возраста они имеют определенный «запас прочности в плане здоровья», что позволяет им не считаться с медицинскими рекомендациями. Эти больные не осознают, что их хорошее соматическое состояние – результат успешного лечения.

Из всего сказанного следует важный с практической точки зрения вывод, что для успешной работы с нарушающими лечебный режим пациентами необходимы совместные усилия разных специалистов: нефрологов, диетологов, психологов, социальных работников. При работе с больным, поступившим на ГД, целесообразно составить представление о личностных особенностях пациента, т.к. именно они являются важнейшим прогностическим фактором нарушений режима. Другой важный вывод состоит в том, что работа с нарушающими режим пациентами чрезвычайно сложна, так как личностные особенности поддаются коррекции с трудом. Тем не менее представляется возможным проводить работу, направленную на улучшение комплайенса. На отделении ГД НИИ нефрологии (директор профессор А.В.Смирнов) Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова функционирует школа ГД-пациентов,

основанная на мультидисциплинарном подходе. В работе школы принимают участие нефрологи, диетолог, невролог, врач лечебной физкультуры, кардиолог, специалист по приготовлению и химическому контролю диализирующих растворов, психолог, психотерапевт. Первые результаты свидетельствуют о высокой эффективности школы в плане роста информированности больных, улучшения соблюдения режима, выработки навыков контроля за заболеванием и лечением, формирования конструктивных способов совладания с трудностями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Роль сотрудничества между пациентом и медицинским персоналом отделения ГД в настоящее время оценивается очень высоко. Результативность такого взаимодействия во многом опосредована особенностями личности больного. Феномен некомплайенса тесно с ними связан. Его можно отнести к частично модифицируемым факторам. Трансформация личности – весьма длительный и трудоемкий процесс. Она требует тщательной диагностики и впоследствии углубленной психотерапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Arici M, Altun B, Usalan C. Compliance in hemodialysis patients. Unanticipated monitoring of biochemical indices. *Blood Purif* 1998; 16: 274-276
2. Curtin RB, Svarstad BL, Andress D et al. Differences in older versus younger hemodialysis patients' noncompliance with oral medications. *Geriatr Nephrol Urol* 1997; 7 (1): 35-44
3. Pang SK, Ip WY, Chang AM. Psychosocial correlates of fluid compliance among Chinese haemodialysis patients. *J Adv Nurs* 2001; 35 (5): 691-698
4. Safdar N, Baakza H, Kumar H, Naqvi SA. Non-compliance to diet and fluid restrictions in haemodialysis patients. *J Pakistan Med Assoc* 1995; 45 (11): 293-295
5. Sciarini P, Dungan JM. A holistic protocol for management of fluid volume excess in hemodialysis patients. *ANNA J* 1996; 23: 298-302
6. Vives T, Pujolar N, Junyent E et al. Adherence to treatment and personality in renal failure. *Edtna-Erca J* 1999; 25 (3): 13-14, 18
7. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Psychosocial factors, behavioral compliance and survival in urban hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54 (1): 245-254
8. Leggat JE Jr, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE et al. Noncompliance in hemodialysis: predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (1): 139-145
9. Bleyer AJ, Hylander B, Sudo H. et al. An international study of patient compliance with hemodialysis. *J Am Med Assoc* 1999; 281: 1211-1213
10. Kutner NG, Zhang R, McClellan WM et al. Psychosocial predictors of non-compliance in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 93-99
11. Baines LS, Jindal RM. Non-compliance in patients receiving haemodialysis: an in-depth review. *Nephron* 2000; 25 (1): 1-7
12. Rahman M, Fu P, Sehgal AR, Smith MC. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (2): 257-266
13. Morduchowicz G, Sulkes J, Aizic S et al. Compliance in hemodialysis patients: a multivariate regression. *Nephron* 1993; 64: 365-368
14. Zung WKK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiat* 1965; (12): 63-70
15. Spielberger CD et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
16. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*. Boston, 1993: 1-22
17. Cattell RB, Cattell AK, Cattell HE. Sixteen Personality Factor Questionnaire, Fifth edition. Champaign, IL: Institute for Personality and Ability Testing, 1993
18. Леонтьев ДА. *Тест смысловых ориентаций (СЖО)*. «Смысл», М, 1992:16
19. Avram MR, Pena C, Berrell D et al. Hemodialysis and elderly patients: potential advantages as to quality of life, urea generation, serum creatinine, and less interdialytic weight gain. *Am J Kidney Dis* 1990; 16: 342-345
20. Sherman RA, Cody RP, Matera JJ et al. Deficiencies in delivered hemodialysis therapy due to missed and shortened treatment. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 921-923
21. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Aspects of quality of life in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1418-1426
22. Bernardini J, Piraino B. Compliance in CAPD and CCPD patients measured by supply inventories during home visits. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 100-103
23. Bremer BA, Haffly D, Fox RM, Weaver A. Patients' perceived control over their health care: an outcome assessment of their psychological adjustment to renal failure. *Am J Med Qual* 1995; 10 (3): 149-154
24. Kimmel PL. Psychosocial factors in adult end-stage renal disease patients treated with hemodialysis: correlates and outcomes. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 [Suppl 1]: S132-S140
25. Taylor SE, Helgeson VS, Reed GM et al. Self-generated feelings of control and adjustment to physical illness. *J Soc Issues* 1991; 47: 91-109
26. Васильева ИА. *Психическая адаптация больных с хронической почечной недостаточностью к лечению гемодиализом*. Автореф дисс канд психол наук. СПб., 1992: 1-20
27. Bame SI, Petersen N, Wray NP. Variation in hemodialysis patients compliance according to demographic characteristics. *Soc Sci Med* 1993; 37: 1035-1043
28. Furr LA. Psycho-social aspects of serious renal disease and dialysis: a review of the literature. *Soc Work Health Care* 1998; 27: 95-99
29. Cummings KM, Becker MH, Kirscht JP et al. Psychosocial factors affecting adherence to medical regimens in a group of hemodialysis patients. *Med Care* 1982; 20: 567-580
30. Friend R, Hatchett L, Schneider MS et al. A comparison of attributions, health beliefs and negative emotions as predictors of fluid adherence in renal dialysis patients: a prospective analysis. *Ann Behav Med* 1998; 19: 344-347
31. Vourlekis BS. *Psychosocial problems in dialysis and transplant: the U.S experience*. Unpublished Thesis, University of Maryland, Baltimore Country 1998
32. Christensen AJ, Smith TW, Turner CW et al. Family support, physical impairment and adherence in hemodialysis: an investigation of main and buffering effects. *J Behavior* 1992; 15: 313-325
33. DeOreo PB. Hemodialysis patient-assessed health status predicts continued survival, hospitalization, and dialysis-attendance compliance. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (2): 204-212
34. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL et al. Psychologic functioning, quality of life and behavioral compliance in patients beginning hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7 (10): 2152-2159

Поступила в редакцию 6.02.2004 г.

© А.Н.Ни, В.Н.Лучанинова, В.В.Попова, О.В.Семешина, 2004
УДК 616.613-053.2:612.015.3

А.Н. Ни, В.Н. Лучанинова, В.В. Попова, О.В. Семешина

СТРУКТУРА ГОМЕОСТАТИЧЕСКИХ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НЕФРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

A.N. Nee, V.N. Luchaninova, V.V. Popova, O.V. Semeshina

STRUCTURE OF HOMEOSTATIC RENAL FUNCTIONS IN DYSMETABOLIC NEPHROPATHIES IN CHILDREN

Кафедры терапии факультета повышения квалификации и детских болезней №2 Владивостокского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучить показатели водно-электролитного обмена и стабильности мочи у детей с дисметаболическими нефропатиями. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Под наблюдением находились 118 детей от 5 до 16 лет с дисметаболической нефропатией. Биохимические методы исследования мочи включали: определение суточного диуреза (СД), pH мочи, экскреции аммиака, титруемой кислотности, концентрации и экскреции основных ионов: натрия, калия, неорганического фосфора, хлора. Риск кристаллизации мочи по отношению к солям щавелевой и мочевой кислот выявлялся по определению ионов кальция и магния атомно-адсорбционным методом. Показатели факторов стабильности мочи и тестов на кальцифилаксию, перекиси и полярные липиды проводили с помощью стандартных методик, разработанных Э.Ю.Юрьевой (1984). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Определены некоторые компоненты структуры канальцевых дисфункций при дисметаболических нефропатиях у детей. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Выявлены изменения показателей функционального состояния почек, мембранной деструкции и факторов стабильности мочи, наиболее выраженные в группах детей с наличием метаболических нарушений в сочетании с воспалительными заболеваниями почек и неинфекционной патологией органов желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: дисметаболические нефропатии, гомеостатические почечные функции, дети.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the indices of water-electrolyte metabolism and stability of urine in children with dismetabolic nephropathies. **PATIENTS AND METHODS.** The observations were performed in 118 dismetabolic nephropathy children aged from 5 to 16 years. The biochemical methods of the analysis of urine included the following: diurnal urine excretion, urine pH, excretion of ammonia, titrated acidity, concentration and excretion of basic ions (sodium, potassium, inorganic phosphorus, chlorine). Risk of crystallization of urine in relation to the salts of oxalic and uric acids was detected by determining calcium and magnesium ions by the atom-adsorption method. The indices of factors of urine stability and calciphyllaxis tests, peroxide and polar lipid tests were studied by standard methods developed by E.Yu.Yurieva (1984). **RESULTS.** Certain components of the structure of tubular dysfunction were determined in children with dismetabolic nephropathies. **CONCLUSION.** Changes in indices of the functional state of the kidneys, membrane destruction and urine stability factors were revealed which were better expressed in groups of children with metabolic disorders in combination with inflammatory diseases of the kidneys and non-infectious pathology of organs of the gastro-intestinal tract.

Key words: dismetabolic nephropathies, homeostatic renal functions, children.

ВВЕДЕНИЕ

Основной физиологической функцией почек является поддержание гомеостатических параметров организма путем выведения воды, электролитов и метаболитов. Почки выполняют избирательную очистительную функцию, обеспечивают поддержание водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия, азотистого обмена, артериального давления, секретируют в кровь вещества, обладающие гормональной активностью [1, 2]. Изменения функционального состояния почек или структурные сдвиги на уровне различных элементов нефрона, возникающие при дисметаболических нефропатиях (ДМН), индуцированы различными факторами, в том числе повышением

биосинтеза и экскреции различных метаболитов в условиях генетически обусловленной нестабильности мембран [1–5]. Вместе с тем обменные нарушения не ограничиваются поражением только почек. Нередко в патологический процесс вовлекаются и другие органы и системы, чаще всего желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) [6–8]. Это определяется единой функциональной организацией пищеварительной и выделительной систем: общий план строения, общие физиологические (всасывание/реабсорбция, секреция, моторная активность) и патологические (нарушение всасывания/реабсорбции, секреции, моторные нарушения, микробиологические и иммунологические) процессы [6]. Изучение характера изменений гомеостатических почечных функций при

ДМН, а также в сочетании последней с воспалительными заболеваниями почек и неинфекционной патологией органов желудочно-кишечного тракта у детей и явилось целью нашего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 118 детей от 5 до 16 лет, основные клинические проявления у которых позволили отнести их в группу детей с дисметаболической нефропатией (дизурические расстройства, постоянная кристаллурия, микрогематурия и/или протеинурия, повышение гидрорекисей в моче, тубулярные дисфункции, гиперстенурия, олигурия, умеренный абдоминальный синдром) [9]. Больные дети были разделены на 3 группы. Группу 1 составили 15 детей (12,7%) с ДМН, девочек – 10 (66,7%), мальчиков – 5 (33,3%), причем у 3 из них сформировалась мочекаменная болезнь. Структура дисметаболических нарушений у них была представлена следующим образом: оксалурия – у 11, уратурия – у 3 детей и у 1 ребенка определялась смешанная кристаллурия.

В группу 2 вошли 62 ребенка (52,5%), у которых метаболические нарушения осложнились заболеваниями почек: пиелонефритом у 57 детей, интерстициальным нефритом у 5 детей. Указанные клинические формы были в стадии клинко-лабораторной ремиссии. Девочек в группе было – 52 (83,9%), мальчиков – 10 (16,1%). Дисметаболические нарушения среди них распределились следующим образом: оксалурия – у 46 детей (74,2%), уратная кристаллурия – у 4 (6,5%), смешанная кристаллурия – у 12 (19,4%). В эту группу также вошли трое детей с мочекаменной болезнью и сопутствующим хроническим пиелонефритом.

В группу 3 вошли 44 ребенка (37,3%) с ДМН в сочетании с неинфекционными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (НЗ ЖКТ) и/или гепатобилиарной системы, из них мальчиков – 16 (36,4%), девочек – 28 (63,6%). Спектр заболеваний был представлен хроническим поверхностным гастритом с сохраненной кис-

лотообразующей функцией у 21 ребенка (47,7%); гастродуоденит выявлялся у 6 детей (13,6%) и у 17 (38,6%) определялась дискинезия желчевыводящих путей по гипомоторному типу. Указанные нозологические формы были в стадии клинко-лабораторной ремиссии. Структура дисметаболических нарушений в этой группе представлена следующим образом: детей с оксалурией было 34 человека (72,3%), уратной кристаллурией – 3 (6,8%) и смешанной – 7 человек (15,9%).

Функциональное состояние почек оценивалось при помощи исследования мочи, которое включало определение суточного диуреза (СД), pH мочи, экскреции аммиака, титруемой кислотности, концентрации и экскреции основных ионов: натрия, калия, неорганического фосфора, хлора. Риск кристаллизации мочи по отношению к солям щавелевой и мочевой кислот выявлялся по определению ионов кальция и магния атомно-адсорбционным методом. Показатели факторов стабильности мочи и тестов на кальцифилаксию, перекиси и полярные липиды проводили с помощью стандартных методик, разработанных Э.Ю.Юрьевой (1984).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении сравнительного анализа функционального состояния почек выявлено во всех группах снижение суточного диуреза (СД) по отношению к значениям в контрольной группе (табл. 1). Это закономерно, т.к. нарушения функции почек при дисметаболических нефропатиях клинически в первую очередь проявляются изменением суточного коли-

Таблица 1

Сравнительная характеристика некоторых показателей ($\bar{X} \pm m$) канальцевых функций почек у детей с дисметаболическими нефропатиями

Показатели	Контрольная группа	Группа детей с ДМН	Группа детей с ДМН в сочетании с заболеваниями почек	Группа детей с ДМН в сочетании с НЗ ЖКТ
СД, мл	870,96±54,8	847,0±85,54	837,0±46,1	771,6±48,45
Na ⁺ концентрация, ммоль/л	64,77±5,3	76,3 ± 6,21	65,4±4,07	77,33±3,87
Na ⁺ экскреция, г/сут	1,06±0,1	1,3±0,34	1,87±0,3	1,3*±0,3
Cl ⁻ концентрация, ммоль/л	245,3±41,5	398,3**±17,72	216±26,5	251,4±44,9
Cl ⁻ экскреция, г/сут	8,69±1,4	14,12**±0,62	7,66±0,9	7,32±1,25
K ⁺ концентрация, ммоль/л	21,2±2,2	33,32**±3,75	22,0±2,1	21,0±3,5
K ⁺ экскреция, мг/сут	0,8±0,1	1,06±0,2	0,8±0,1	0,87±0,2
Ca ⁺⁺ концентрация, ммоль/л	3,03±0,13	4,09**±0,14	4,9***±0,32	49,3***±0,5
Ca ⁺⁺ экскреция, мг/сут	121,63±5,43	165,1*±19,45	152,33±4,56	152,3***±4,56
Mg ⁺⁺ концентрация, ммоль/л	3,85±0,17	2,5***±0,29	2,9±0,36	2,94*±0,36
Mg ⁺⁺ экскреция, мг/сут	79,66±5,2	61,98±7,49	47,02±4,5	71,1±8,9
аммиак, ммоль/сут	97,4±23,2	91,5±33	117,7±20,47	86,0±20,8
титруемая кислотн., ммоль/сут	28,5±2,7	30,26±4,5	33,0±4,1	35,49±5,64
pH	5,92±0,2	5,4±0,2	5,7±0,1	5,6±0,1
оксалаты, мг/сут	18,2±0,6	78,77***±0,2	79,9***±7,77	66,9***±4,5
мочевая кислота, мг/сут	552,75±46,8	1158***±65,1	1233***±70,1	1400,2***±87,06
P ⁻ концентрация, ммоль/л	17,1±2,3	22,99±3,16	17,28±2,6	11,2±1,8
P ⁻ экскреция, г/сут	516,1±6,9	710,6±97,95	534,2±80,56	346,2±55,8

Примечание: все показатели сравнивались с контролем, * – p<0,05; ** – p<0,001; *** – p<0,001.

**Соотношение концентрации и экскреции ионов у детей
с дисметаболическими нефропатиями ($\bar{X} \pm m$)**

Таблица 2

Показатели	Нормативы	Группы			
		Контрольная группа	Группа детей с ДМН	Группа детей с ДМН в сочетании с заболеваниями почек	Группа детей с ДМН в сочетании с НЗ ЖКТ
Na/Cl концентрация	0,6±0,1	0,76±0,06 $p_1 > 0,05$	0,32±0,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,35±0,03 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	0,38±0,05 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Na/Cl экскреция	0,17±0,1	0,21±0,05 $p_1 > 0,05$	0,28±0,03 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,3±0,05 $p_1 > 0,05$	0,3±0,07 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
Ca/Mg концентрация	0,6±0,1	0,71±0,14 $p_1 > 0,05$	2,57±0,12 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	3,21±0,18 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,1±0,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Ca/Mg экскреция	0,53±0,17	0,71±0,05 $p_1 > 0,05$	2,69±0,1 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	4,2±0,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	2,16±0,57 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примечание: p_1 – достоверность различий величин по отношению к нормативам, p_2 – достоверность различий величин по отношению к контролю.

чества мочи [9, 10]. Чаще снижение по отношению к контролю отмечено в группе детей с ДМН в сочетании с неинфекционной патологией органов ЖКТ.

Концентрация иона натрия во всех группах находилась в пределах нормативных значений и не отличалась от контрольных показателей, однако выявлено достоверное превышение значений в группе 3 по сравнению с величинами в группе 2 ($p < 0,05$). Следует думать, что даже такое незначительное превышение концентрации иона натрия в группе 3, возможно, способствовало большей задержке жидкости в интерстициальной ткани и тем самым более выраженному снижению уровня диуреза. Экскреция Na^+ была наименьшей в контрольной группе при наибольшем увеличении показателя в группе 2. Характер изменений содержания и экскреции ионов хлора в группах различен. Так, наибольшие значения концентрации и экскреции выявлены у детей с ДМН, и увеличение составило 1,6 раза ($p < 0,01$), при этом в группе 3 достоверных изменений данных показателей получено не было (табл.2).

Для объективной оценки степени снижения СД мы определяли показатель соотношения концентрации и экскреции ионов натрия и хлора, как основных ионов, определяющих величину диуреза (табл.2). Наиболее интересным представляется сравнение соотношений ионов натрия и хлора по группам: нормативные показатели и показатели в контрольной группе детей были близки по значению, при этом во всех группах (1, 2 и 3) они достоверно превышали значения в контроле (соответственно от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Соотношение по экскреции ионов превышали показатели в контроле у всех детей с метаболическими нарушениями, при достоверном их увеличении в группе 2 и

3, что, согласно механизму формирования и экскреции мочи, обуславливает наименьшие значения СД именно в этих группах. Подтверждением последнего служит выявленная положительная корреляционная связь между значениями суточного диуреза и экскрецией ионов натрия и хлора по группам ($r=0,56$).

Калиевый гомеостаз у детей с различными типами ДМН по отношению к значениям в контрольной группе сохранялся на уровне нормативных показателей. Достоверное увеличение концентрации и экскреции дан-

ного иона выявлено только в группе детей с ДМН по отношению к показателям в контроле ($p < 0,01$), а в группе 2 и 3 величины были близки между собой (см. табл.1). Отсутствие значимых отклонений от нормативных величин позволяет говорить о нормальном функционировании собирательных трубочек коркового вещества почек у детей с различными типами метаболических нарушений.

Оценка показателей основного иона, определяющего стабильность мочи в отношении оксалатов кальция – иона магния, выявила снижение концентрации этого иона у всех больных детей по сравнению с контролем. В группе детей с ДМН снижение составило 1,5 раза, в группе детей с ДМН в сочетании с воспалительными заболеваниями почек – 2 раза и в группе детей с ДМН в сочетании с неинфекционной патологией органов ЖКТ – 1,3 раза. При этом достоверное снижение экскреции выявлено только в группе 2 ($p < 0,001$). В группах 1 и 3 значения находились на нижней границе нормы. Что касается значений концентрации иона кальция, то превышение показателей концентрации по отношению к контрольным величинам отмечалось во всех группах больных детей. В группе 1 увеличение соответствовало 1,8 раза, в группе 2 – 2,1 раза, в группе 3 – 1,6 раза. Гиперкальциурия всегда сопровождается и является одним из основных патогномичных симптомов нарушения метаболизма щавелевой кислоты. В наших исследованиях повышение экскреции этого метаболита закономерно у всех обследованных детей по отношению к значениям в контрольной группе в среднем в 1,3 раза (соответственно по группам в 1,35 – 1,3 – 1,25 раза).

Кальциево/магниевое соотношение по концентрации ионов к контрольным значениям в группах в среднем было выше в 3,6 раза, а по отношению к

экскреции ионов – в 4,2 раза (см. табл.2). Выявлена отрицательная корреляция между показателями экскреции кальция и концентрацией магния во всех трех группах детей с ДМН соответственно ($r=-0,44$), ($r=-0,56$) и ($r=-0,51$).

В.А.Алмазов (1999) отмечал, что общее число экскретируемых почкой ионов H^+ , а, следовательно, и уровня рН мочи, определяется суммой реабсорбированных ионов бикарбоната и экскретируемых титруемых кислот и аммония. Нормальные величины экскреции титруемых кислот составляют 10-30 ммоль/сут. В наших исследованиях достоверных различий показателей аммониацидогенеза получено не было, что сочетается с отсутствием достоверных колебаний рН мочи по группам. Величины рН колебались в пределах слабых значений от 5,4 в группе детей с ДМН до 5,92 в контрольной группе, что косвенно характеризует отсутствие стадии обострения у больных детей. Выявлена прямая корреляционная связь между показателями аммониацидогенеза и рН по группам: $r=0,54$; $r=0,6$ и $r=0,61$ соответственно.

Нормальная величина экскреции оксалатов составляет 1 мг/кг/сут, но не более 40 мг/сут. Показатели экскреции оксалатов в обследуемых группах детей достоверно превышали контрольные величины (в среднем в 4,1 раза), при этом наивысшие значения определялись в группе детей с обменными нефропатиями, осложненными воспалительными заболеваниями почек (см. табл.1). Выявлена положительная корреляционная связь между показателями экскреции оксалатов и экскрецией иона кальция во всех группах $r=0,61$ и одновременно отрицательная корреляционная связь между значениями оксалурии и концентрацией магния в моче (от $r=-0,48$ до $r=-0,54$ соответственно). Реализации оксалатно-кальциевой кристаллурии способствует увеличение экскреции мочевой кислоты, особенно в сочетании с низкими значениями концентрации иона магния, т.к. мочевая кислота является нуклеатором роста оксалатного камня. Одновременно с этим при снижении рН мочи ниже 5,75 мочевая кислота становится недиссоциированной и приводит к образованию малорастворимых форм [11], что наблюдалось в группах обследованных детей. Следовательно, урикозурия может служить критерием повреждения конечных отделов канальцев почек. Самые высокие показатели уриатурии выявлены в группе детей с ДМН в сочетании с неинфекционными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (см. табл.1). Учитывая межсистемные параллели строения и функционирования мочевыделительной и пищеварительной систем, патология последней, по всей видимости,

оказывает большее влияние в процессе образования и экскреции солей мочевой кислоты.

В связи с участием иона фосфора в большинстве обменных процессов, протекающих с затратой энергии, основным источником которой является АТФ, необходимость в постоянном достаточном количестве этого иона определяет его значимость, поэтому нормативные величины колеблются в широких пределах (от 12,9 – 42 ммоль/сут) [9, 12]. В наших исследованиях исходные значения концентрации и экскреции этого иона достоверно не отличались от нормативных показателей, при незначительном снижении значений в группе 3. Это позволяет говорить о достаточной энергетической обеспеченности детей в исследуемых группах и косвенно свидетельствует о стадии ремиссии воспалительного процесса и согласуется с литературными данными (см. табл.1) [2].

ОБСУЖДЕНИЕ

Наряду с определением уровня оксалурии и уриатурии о состоянии стабильности мочи по отношению к камнеобразованию и соответственно о степени нарушений гомеостатических почечных функций можно судить по изменениям антикристаллообразующей способности мочи (АКОС), которые в среднем по группам определялись у 77,6% детей.

В группе детей с ДМН этот показатель составил – 80%, в группе детей с ДМН в сочетании с воспалительными заболеваниями почек был наивысшим – 84,6% и в группе детей с ДМН и наличием неинфекционных заболеваний органов ЖКТ – 68,2%.

Среди выявленных нарушений стабильности мочи преобладали нарушения в отношении оксалатов кальция в среднем у 60,7% детей, в отношении к фосфатам и трипельфосфатам кальция – у 35% и 31% соответственно. Сочетанные нарушения в виде оксалатно-фосфатной, оксалатно-трипельфосфатной и оксалатно-фосфатной-трипельфосфатной кальциурии наиболее часто встречались в группах детей с ДМН и в сочетании ДМН с неинфекционными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, что свидетельствует о единстве патогенетических механизмов, лежащих в основе различных обменных нарушений.

О мембранной деструкции косвенно можно судить по степени липидурии и образованию перекисей в моче, т.к. они в силу патогенетических механизмов определяют уровень гипероксалурии [2, 10, 12, 13]. Закономерно, что изменения этих показателей в контрольной группе отсутствовали. При этом в группе 1 липидурия выявлялась у 26,6% детей, из них у половины с высокой степенью ак-

тивности; в группе 2 – у 38,7% (из них с высокой степенью активности в 41,6%) и в группе 3 – у 27,3% детей при наличии высокой степени активности у трети больных. Перекиси в моче в группах детей с ДМН определялись в среднем в 26,4% случаев. Подтверждением патогенетического механизма нарушения клеточного гомеостаза кальция в группах сравнения служит прямая корреляционная связь между этими показателями и уровнем кальциурии ($r=0,68$, $r=0,78$, $r=0,62$ соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, определены некоторые компоненты структуры канальцевых дисфункций при дисметаболических нефропатиях у детей: снижение суточного диуреза; умеренное увеличение концентрации иона натрия; увеличение соотношения экскреций ионов натрия и хлора; значительное снижение концентрации иона магния при одновременном повышении концентрации ионов кальция, что закономерно привело к увеличению кальциево/магниевого соотношения; выраженная оксалурия; урикозурия; изменения показателей антикристаллообразующей способности мочи; липидурия и наличие перекисей в моче. Более выраженные изменения показателей функционального состояния почек, мембранной деструкции и факторов стабильности мочи выявлены у детей с наличием метаболических нарушений в сочетании с воспалительными заболеваниями почек либо с неинфекционной па-

тологией органов желудочно-кишечного тракта, что указывает на глубину тубулоинтерстициальных нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вандер А. *Физиология почек: пер. с англ.* Питер, СПб, 2000
2. *Наследственные и семейные поражения почек у детей.* Медицина, Л, 1992
3. Алмазов ВА, Петрищев НН, Шляхто ЕВ. *Клиническая патофизиология почек.* ВУНМЦ МЗ РФ, М, 1999
4. Berg W. Metabolism and pathophysiology of oxalic acid. *Urologie und Nephrologie* 1990; 83 (9): 481-488
5. Monte M, Garsia-Nieto V, Domenech V et al. Study of renal metabolic disturbance related to renal lithiasis at school age in very-low-birth-weight children. *Nephrol* 1998; 79: 269-273
6. Бельмер СВ, Гасилина ТВ. Почки и кишечник – морфофункциональное и клиническое сопоставление. *Практик нефрология* 1998; 2: 44-47
7. Габдулисламова ОА. Состояние билиарной системы при оксалатной нефропатии у детей. *Педиатрия* 1993; 2: 109-110
8. Мазурин АВ, Лыкова ОБ, Островская ЛВ и др. Гастро-дуоденальная патология при пиелонефритах у детей. *Педиатрия* 1991; 3: 15-19
9. Вельтищев ЮЕ, Юрьева ЭА. *Детская нефрология.* Медицина, Л, 1989
10. Saborio P, Scheinman J. Genetic Renal disease. *Curr Opin Pediatr* 1998; 10: 174-183
11. Агаджанян ИГ. *Механизмы и эффективность лечебного действия углекислых маломинерализованных вод при мочекаменной болезни и хроническом пиелонефрите (клинико-экспериментальное исследование).* Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук, М., 1981
12. Юрьева ЭА, Архипова ОГ, Баландина ЕК. *Проблемы мембранной патологии в педиатрии.* Медицина, М, 1984
13. Andrial M, Selvan R. Renal calcium oxalate binding problem: Studes on its properties. *Kidney Int* 1998; 53: 125-129

Поступила в редакцию 18.10.2003 г.

© И.В.Мухин, В.Ю.Николенко, 2004
УДК 616.61-002.78:611.61

И.В. Мухин, В.Ю. Николенко

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ ¹

I.V. Mukhin, V.Yu. Nikolenko

MORPHOLOGICAL ALTERATIONS IN THE KIDNEYS IN GOUTY GLOMERULONEPHRITIS

Кафедры терапии и профболезней Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ заключалась в анализе морфологических изменений почек при подагрическом гломерулонефрите на основании прижизненных исследований биоптатов почек больных и секционных данных. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Выполнено 28 гистологических исследований почечной ткани, из них нефробиопсия проведена у 21 больного (1-я группа). В 7 случаях изучали секционный материал людей, умерших от почечной недостаточности (2-я группа). Проведена оценка морфологических изменений почечной ткани при подагрическом гломерулонефрите. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что изменения почек пациентов 1-й группы соответствуют очаговому мезангиальному пролиферативному (62%) и мезангиокапиллярному гломерулонефриту (28,6%). При обоих морфологических формах гломерулонефрита наблюдается резко выраженный тубулоинтерстициальный компонент. Изменения почек во 2-й группе отражают нефроангиосклеротические процессы. Степень выраженности изменений почечной ткани зависит от длительности заболевания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Полученные данные свидетельствуют о наличии у пациентов с подагрой различных вариантов гломерулярных повреждений почек с резко выраженным тубулоинтерстициальным компонентом.

Ключевые слова: морфологические изменения, подагрический гломерулонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to analyze morphological alterations in the kidneys in gouty glomerulonephritis using investigations of biopsies of living patients and sectional findings. **PATIENTS AND METHODS.** There were 28 histological examinations of the renal tissue, nephrobiopsy was performed in 21 of the patients (1st group). In 7 cases the sectional material was studied taken from corpses of people dead from renal failure (2nd group). Morphological alterations in the renal tissue in gouty glomerulonephritis were assessed. **RESULTS.** It was found that the alterations in the kidneys of the first group patients corresponded to focal mesangial proliferative (62%) and mesangiocapillary glomerulonephritis (28.6%). Both morphological forms of glomerulonephritis are accompanied by a sharply pronounced tubulointerstitial component. Alterations in the kidneys of the second group reflected nephroangiosclerotic processes. The degree of the alterations in the renal tissue depended on the duration of the disease. **CONCLUSION.** The data obtained suggest the presence of different variants of glomerular lesions of the kidneys with a sharply pronounced tubulointerstitial components in patients with gout.

Key words: morphological alterations, gouty glomerulonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость подагрой мужского населения за последние десятилетия неуклонно увеличивается. В странах Западной Европы и США подагрой болеют около 2% взрослого населения, а среди мужчин старше 55 лет – более 6% [1-2]. Распространенность подагры в г. Киеве (из расчета на 10 тыс. населения) в 1997–2000 годах составила соответственно 5,81 – 10,0 – 8,74 [3]. Частота развития гиперурикемии в общей популяции колеблется от 5 до 12% [4], а ежегодная трансформация бессимптомной гиперурикемии в манифестную подаг-

ру составляет в среднем 2,7-12% [5].

Суставно-висцеральная форма является наиболее частым проявлением подагры и наблюдается более чем в 50% случаев [2]. Нефропатия является самым частым осложнением подагры, а морфологические признаки поражения почек имеют место у 23–100% больных уже в дебюте заболевания (в гиперурикозурическую стадию) [1,2,6]. Важность изучения этого аспекта заключается в том, что формирование подагрической нефропатии фактически определяет дальнейшую судьбу больного, поскольку прогрессирование почечного синдрома и развитие почечной недостаточности приводит к неминуемой смерти у 18-25% пациентов [7]. Протеинурия выявляется у 20-40% больных подагрой, тогда как гипертензия более чем у 40% [1, 2, 7]. Ведущая роль в формировании ги-

¹ Редколлегия будет признательна заинтересованным специалистам, пожелавшим высказаться на страницах нашего журнала о допустимости и целесообразности использования термина «подагрический гломерулонефрит», который, насколько нам известно, не упоминается в ведущих международных руководствах по нефрологии.

Таблица 1

**Частота морфологических признаков поражения почек
при подагрическом гломерулонефрите**

Морфологические признаки	Частота морфологических признаков в 1-й группе (n=21)	Частота морфологических признаков во 2-й группе (n=7)	Всего(n=28)
Увеличение клубочков в размерах	11 (52,3%)	2 (28,6%)	13 (46,4%)
Неравномерность кровенаполнения клубочков	8 (38,0%)	1 (14,3%)	9 (32,1%)
Гиалиноз клубочков	11 (52,3%)	7 (100%)	17 (60,7%)
Пролиферация эндотелиальных клеток	6 (28,6%)	2 (28,6%)	8 (29,6%)
Пролиферация мезангиальных клеток	16 (76,2%)	2 (28,6%)	18 (64,3%)
Утолщение базальной мембраны	14 (66,7%)	-	14 (50,0%)
Увеличение мезангиального матрикса	13 (61,9%)	-	13 (46,4%)
Утолщение капиллярных петель	6 (28,6%)	1 (14,3%)	7 (25,0%)
Склероз капсулы клубочка	5 (23,8%)	2 (28,6%)	7 (25,0%)
Пролиферация эпителия капсулы	1 (4,7%)	1 (14,3%)	2 (7,1%)
Склероз стромы	19 (90,5%)	4 (57,1%)	23 (82,1%)
Лимфоцитарные инфильтраты в строме	8 (38,1%)	4 (57,1%)	12 (42,9%)
Наличие тофусов в мозговом слое почки	2 (9,5%)	2 (28,6%)	4 (14,2%)
Истончение паренхимы	3 (14,3%)	3 (42,8%)	6 (21,4%)
Склероз мелких сосудов	8 (38,1%)	2 (28,6%)	10 (35,7%)
Гиалиноз мелких сосудов	2 (9,5%)	5 (71,4%)	7 (25,0%)
Плазматическое пропитывание сосудов	6 (28,6%)	2 (28,6%)	8 (28,6%)
Наличие гиалиновых цилиндров в просветах канальцев	1 (4,7%)	-	1 (3,5%)
Атрофия канальцев	2 (9,5%)	2 (28,6%)	4 (14,2%)
Наличие внутриканальцевых кристаллов уратов	-	3 (42,8%)	3 (10,7%)
Некроз канальцев	9 (42,8%)	4 (57,1%)	13 (46,4%)
Признаки хронического пиелонефрита	1 (4,8%)	2 (28,6%)	3 (10,7%)

пертензии и запуске процесса развития гломерулярных повреждений при подагре принадлежит уратному интерстициальному нефриту [7-9].

Термин «подагрическая нефропатия» является собирательным понятием, включающим разнородные по клиническим, биохимическим и морфологическим проявлениям поражения почек от уrolитиаза до иммунокомплексного гломерулонефрита, существование которого при подагре признается многими авторами [2,5,9,10]. Эта разновидность нефропатии встречается в среднем у 10-18% больных, и в ряде случаев протекает с нефротическим синдромом (6,8%) [11].

Цель настоящей работы заключалась в анализе морфологических изменений почек при подагрическом гломерулонефрите на основании прижизненных исследований биоптатов почек больных и секционных данных.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Выполнено 28 гистологических исследований почечной ткани, из них нефробиопсия проведена у 21 больного (1-я группа). В 7 случаях изучали секционный материал людей, умерших от почечной недостаточности (2-я группа). Разграничение на группы проводили для получения максимума информации о морфологической эволюции, происходящей в почках на разных стадиях одного процесса.

Биопсийный и секционный материал подвергали стандартной обработке, но фиксацию проводили этиловым спиртом ввиду хорошей

растворимости кристаллов мочевой кислоты при обычных методах фиксации и невозможности в связи с этим их идентификации при последующей микроскопии. Срезы почечной ткани окрашивали гематоксилином и эозином, ставили ШИК-реакцию. Гистологические препараты изучали посредством световой микроскопии.

Первая группа включала 18 мужчин и 3 женщины, средний возраст которых составил $48,2 \pm 0,7$ лет, во второй группе все были мужского пола, а средний возраст составил $52,6 \pm 0,9$ лет. Средняя продолжительность заболевания в группе больных составила $13,2 \pm 0,7$ года, в группе умерших $16,5 \pm 3,2$ лет. Нефротический синдром наблюдался у 4 больных: у 3-х в 1-й группе (при этом развитие нефротического синдрома в двух случаях опережало дебют суставного) и 1 – во 2-й. Уровень урикемии в 1-й группе больных составил $560,5 \pm 36,8$ мкмоль/л, а в группе умерших $780,3 \pm 73,5$ мкмоль/л (результаты получены из медицинской документации). Артериальная гипертензия в 1-й группе наблюдалась у 2 (9,5%) пациентов, а во 2-й у 7 (100%).

Критерии отбора больных и секционного материала. Критерии включения в исследование больных 1-й группы: наличие признаков соответствующих «определенной» подагре, протеинурия более 0,5 г/сутки, корригируемая гипертензия.

Отбор секционного материала во 2-ю группу производился по следующим прижизненным анамнестическим и лабораторным критериям, взятым из медицинской документации: наличие критери-

Таблица 2

**Частота морфологических изменений в 1-й группе
в зависимости от длительности заболевания**

Морфологические признаки	Длительность заболевания		
	до 10 лет	10-15 лет	более 15 лет
Увеличение клубочков в размерах	6 (28,5%)	4 (19,0%)	1 (4,8%)
Неравномерность кровенаполнения клубочков	4 (19,0%)	3 (14,3%)	1 (4,8%)
Гиалиноз клубочков	2 (9,5%)	2 (9,5%)	7 (33,3%)
Пролиферация эндотелиальных клеток	4 (19,0%)	1 (4,8%)	1 (4,8%)
Пролиферация мезангиальных клеток	8 (38,1%)	6 (58,5%)	2 (9,5%)
Утолщение базальной мембраны	8 (38,1%)	4 (19,0%)	2 (9,5%)
Увеличение мезангиального матрикса	5 (23,8%)	5 (23,8%)	3 (14,3%)
Утолщение капиллярных петель	4 (19,0%)	2 (9,5%)	-
Склероз капсулы клубочка	-	1 (4,8%)	4 (19,0%)
Пролиферация эпителия капсулы	-	1 (4,8%)	-
Склероз стромы	3 (14,3%)	7 (33,3%)	9 (42,8%)
Лимфоцитарные инфильтраты в строме	4 (19,0%)	4 (19,0%)	-
Наличие тофусов в мозговом слое почки	-	2 (9,5%)	-
Истончение паренхимы	-	-	3 (14,3%)
Склероз мелких сосудов	2 (9,5%)	2 (9,5%)	4 (19,0%)
Гиалиноз мелких сосудов	-	-	2 (9,5%)
Плазматическое пропитывание сосудов	2 (9,5%)	4 (19,0%)	-
Наличие гиалиновых цилиндров в просветах канальцев	1 (4,8%)	-	-
Атрофия канальцев	-	-	2 (9,5%)
Наличие внутриканальцевых кристаллов уратов	-	-	-
Некроз канальцев	2 (9,5%)	2 (9,5%)	5 (23,8%)
Признаки хронического пиелонефрита	1 (4,8%)	3 (14,3%)	4 (19,0%)

ев, соответствующих «определенной подагре», протеинурия более 0,5 г/сутки, наличие гипертензии и почечной недостаточности.

Критерии исключения из исследования в 1-й группе: уролитиазный тип подагрической нефропатии и острая моче-кислая блокада в анамнезе и статусе, клинико-лабораторные признаки почечной недостаточности, бессимптомной бактериурии, пиелонефрита и другой первичной патологии почек, плохо контролируемая гипертензия, сонографические признаки сморщивания почек

(истончение паренхимы, снижение кортико-медуллярного соотношения, уменьшение размеров).

Критерии, исключающие подбор материала во 2-й группе: наличие первичного заболевания почек, уролитиазного типа подагрической нефропатии и вторичного амилоидоза.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты морфологического исследования почек больных и умерших представлены в табл. 1. Анализ результатов показал, что наиболее частыми морфологическими признаками поражения почек в 1-й группе были: увеличение нефронов в размерах и их неравномерное кровенаполнение, пролиферация эндотелиальных и мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, утолщение базальной мембраны.

У 90,5% больных 1-й группы встречались лимфо- и гистиоцитарные инфильтраты, а также признаки склерозирования стромы. Значительно реже наблюдались сосудистые повреждения – склероз и плазматическое пропитывание сосудов мелкого и среднего калибра. Тофусы в мозговом слое почек встречались редко, что соответствует данным литературы [11]. Это обусловлено тем, что они располагаются более глубоко в мозговом слое почки, что делает их малодоступными для биопсийной иглы, в связи с чем при секционном исследовании почек они выявляются чаще.

Гломерулярные изменения в 1-й группе встречались в 90,6% случаев. Структурные изменения

у 62% больных соответствовали очаговому мезангиальному пролиферативному гломерулонефриту. В 28,6% случаях наблюдался мезангиокапиллярный гломерулонефрит. В 100% случаев имел место выраженный тубулоинтерстициальный нефрит.

Несмотря на жесткий отбор больных, с исключением у них по клиническим, лабораторным и сонографическим признакам инфекции мочевыводящих путей, отмечается отчетливое увеличение частоты гистологических признаков пиелонефрита по мере увеличения длительности заболевания.

Результаты исследования почек 2-й группы показали существенное (в сравнении с 1-й группой) преобладание гиалиноза клубочков (100%), наличие выраженных склеротических процессов и инфильтратов в строме, сосудистых и канальцевых изменений. Приведенные результаты морфологического исследования почек 2-й группы в большей степени отражают нефросклеротические процессы, клиническими проявлениями которых при жизни больных явились артериальная гипертензия и почечная недостаточность.

Данные о частоте морфологических изменений почек 1-й и 2-й групп в зависимости от длительности заболевания представлены в табл. 2 и 3. Как свидетельствуют эти результаты, наблюдается некая временная трансформация признаков поражения почек. Так, если в первые 10 лет преобладают пролиферативные процессы, то после 10 лет они сменяются склеротическими, мак-

**Частота морфологических изменений во 2-й группе
в зависимости от длительности заболевания**

Морфологические признаки	Длительность заболевания		
	до 10 лет	10-15 лет	более 15 лет
Увеличение клубочков в размерах	2 (28,6%)	-	-
Неравномерность кровенаполнения клубочков	-	1 (14,3%)	-
Гиалиноз клубочков	-	2 (28,6%)	5 (71,4%)
Пролиферация эндотелиальных клеток	2 (28,6%)	-	-
Пролиферация мезангиальных клеток	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-
Утолщение базальной мембраны	-	-	-
Увеличение мезангиального матрикса	-	-	-
Утолщение капиллярных петель	1 (14,3%)	-	-
Склероз капсулы клубочка	-	2 (28,6%)	-
Пролиферация эпителия капсулы	1 (14,3%)	-	-
Склероз стромы	-	1 (14,3%)	3 (42,8%)
Лимфоцитарные инфильтраты в строме	2 (28,6%)	2 (28,6%)	-
Наличие тофусов в мозговом слое почки	2 (28,6%)	-	-
Истончение паренхимы	-	1 (14,3%)	2 (28,6%)
Склероз мелких сосудов	-	2 (28,6%)	-
Гиалиноз мелких сосудов	1 (14,3%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)
Плазматическое пропитывание сосудов	1 (14,3%)	1 (14,3%)	-
Наличие гиалиновых цилиндров в просветах канальцев	-	-	-
Атрофия канальцев	-	1 (14,3%)	1 (14,3%)
Наличие внутриканальцевых кристаллов уратов	1 (14,3%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)
Некроз канальцев	-	-	3 (42,8%)
Признаки хронического пиелонефрита	2 (28,6%)	-	-

симум которых наблюдается в более поздние сроки. При этом преобладают склероз стромы, гиалиноз и запустевание нефронов, гиалиноз артерий мелкого и среднего калибра, некроз и атрофия ка-

нальцевого аппарата. Указанные признаки достигли своего максимального проявления во 2-й группе, что соответствует клинко-морфологическим признакам нефросклероза и почечной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальные данные, полученные при моделировании гиперурикемии у белых беспородных крыс показали вторичность гломерулярных изменений, зависящих от состояния пуринового обмена [12]. В настоящее время вы-

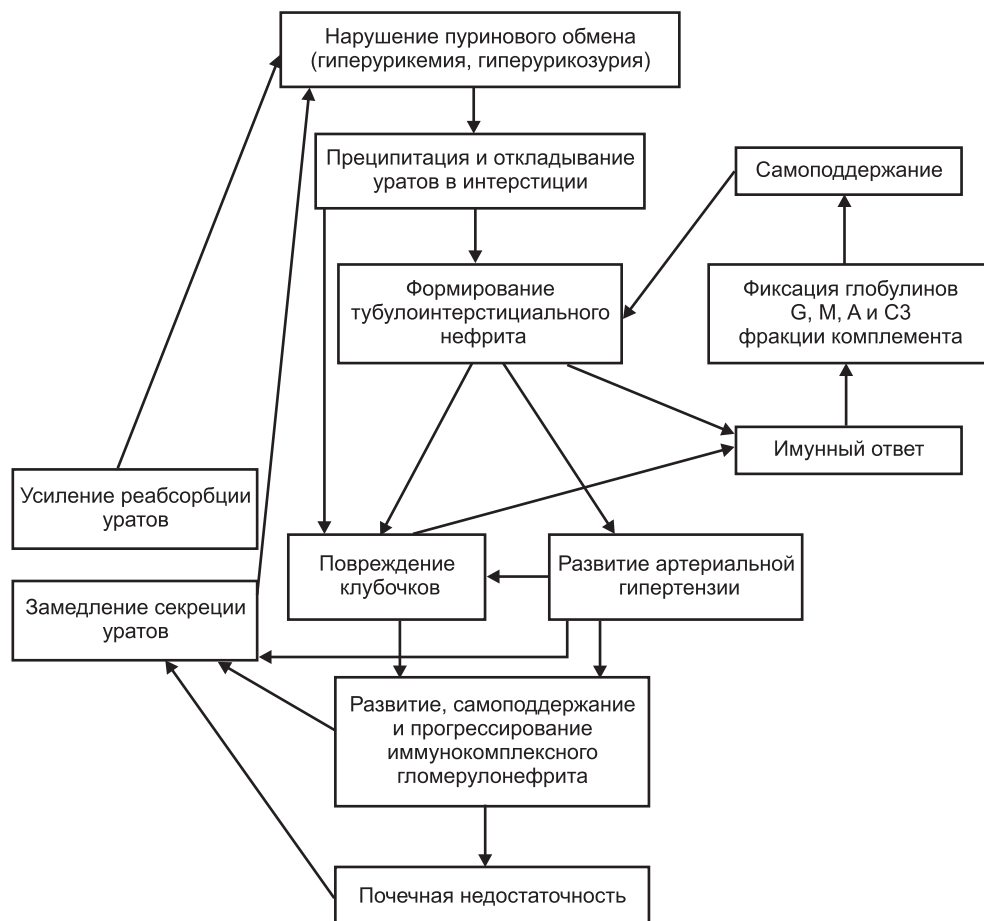


Схема патогенеза подагрического иммунокомплексного гломерулонефрита.

деляют два основных патогенетических звена развития гломерулярного повреждения. Во-первых, при подагре развивается порочный круг, при котором гиперурикемия способствует увеличению почечного сосудистого сопротивления, что приводит к понижению ренального кровотока и уменьшению экскреции уратов. Это в свою очередь способствует их преципитации в межтубулярном веществе почки и развитию интерстициального нефрита [11]. Развитие ишемии ткани почки приводит к активации ренин-ангиотензиновую систему, конечным результатом чего является развитие ренин-зависимой гипертензии у 45-67% пациентов [11], которая в свою очередь является одним из факторов прогрессирования почечной патологии. Во-вторых, гиперурикемия и в большей степени гиперурикозурия являются факторами,

вызывающими уратное повреждение почек с изменением их антигенной структуры и последующим запуском системы аутоиммунизации и самоподдержания иммунопатологического процесса, конечным результатом которого является формирование и прогрессирование иммунокомплексного гломерулонефрита, при котором наиболее часто выявляют фиксированные на базальной мембране IgG и IgM [9, 11, 13, 14]. Этот процесс представлен схематично. Полагают, что запуск извращенного иммунного ответа и развитие гломерулонефрита осуществляется только после преципитации уратов в интерстиции и формирования тубулоинтерстициального нефрита [9, 13, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полученные результаты в 1-й группе свидетельствуют о нерезко выраженных гломерулярных и более значительных тубулоинтерстициальных, склеротических и сосудистых изменениях почек.

2. Светооптические изменения почек пациентов 1-й группы в подавляющем большинстве характерны для очагового мезангиального пролиферативного (62%) и в меньшей степени для мезангиокапиллярного гломерулонефрита (28,6%). При обеих морфологических формах гломерулонефрита наблюдается резко выраженный тубулоинтерстициальный компонент.

3. Морфологические изменения почечной ткани во 2-й группе характерны для нефроангиосклеротических процессов, которые явились морфологическим субстратом развития артериаль-

ной гипертензии, почечной недостаточности и смерти больных.

4. Степень выраженности изменений почечной ткани зависит от продолжительности заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонова ВА, Бунчук НВ, ред. *Ревматические болезни*. Медицина, М., 1997; 364-365
2. Витворт ДжА., Лоренс ДжР, ред. *Руководства по нефрологии*. Медицина, М., 2000; 122-162
3. Тер-Вартаньян СХ. Состояние и перспективы ревматологической службы Киева. *Doctor* 2002; (2): 84-86
4. Донсков АС, Факина ЗМ, Голубь ГВ и др. Нарушение пуринового обмена у больных артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; (10): 40-43.
5. Мухин НА, Балкаров ИМ, Лебедева МВ. Подагра – старые и новые проблемы. *Рос Мед Журнал* 1998 (4): 18-23.
6. Федорова НЕ, Григорьева ВД. Подагра: современные представления. Лечение на разных этапах заболевания. *Клин мед* 2002; (2): 9-13
7. Бунчук НВ. Фармакотерапия подагры. *Рус Мед Журнал* 2000 (9): 392-395
8. Бугаева НВ, Балкаров ИМ. Артериальная гипертония и нарушение пуринового обмена. *Тер арх* 1996 (1): 36-39.
9. Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей* Медицина, М., 2000; 422-428
10. Мухин НА, Балкаров ИМ, Шоничев ДГ, Лебедева МВ. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. *Тер арх* 1999 (6): 23-27
11. Синяченко ОВ, Баринев ЭФ. *Подагра*. Донецчина, Донецк, 1994; 246
12. Мухин ИВ, Игнатенко ГА. Морфологические и биохимические изменения при первичном и подагрическом гломерулонефритах в эксперименте. *Нефрология* 2001; (4): 77-80
13. Ichida K, Hikita M, Hosoya T. Hyperuricemia and the kidney. *Nippon rinsho* 1996; 54(12): 3277-3282
14. Perazella MA. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout. *Conn Med* 1996; 60 (9): 521-526

Поступила в редакцию 22.01.2003 г.

© Н.В.Сократов, 2004
УДК 616.61-002.001.5-08:612.115.08

Н.В.Сократов

СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ГЕМОСТАЗА ПОЧЕК ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕФРИТА

N.V. Sokratov

STATE OF LOCAL HEMOSTASIS IN COMPLEX TREATMENT OF EXPERIMENTAL NEPHRITIS

Научно-учебный центр проблем жизнедеятельности человека РАН, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью исследования явилось изучение локальной системы гемостаза почек при комплексном лечении экспериментального Мазуги-нефрита. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Пробы крови у 50 кроликов получали под этиминаловым наркозом из почечной артерии и почечной вены до и после назначения комплекса препаратов (плазма с высоким содержанием антитромбина-III (АТ-III), фентоламин, продектин) и изучали влияние плазмы и мочи животных на ряд показателей коагулограммы, включающей 19 тестов, определяющих состояние свертывающего и противосвертывающего потенциалов локального сосудистого бассейна почек. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Плазма с высоким содержанием АТ-III, фентоламин и продектин оказывают положительный терапевтический эффект, снижая формирование в сосудистом русле почек протромбиназы, увеличивая содержание в нем антикоагулянтов, ферментативных и неферментативных фибринолитических соединений. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Патогенетически обоснована терапия экспериментального нефрита плазмой с АТ-III, как важнейшего цитопротектора, ингибирующего C_3 компонент комплемента, фентоламином – блокатором альфа-адренорецепторов и продектином – ингибитором калликреина.

Ключевые слова: почки, Мазуги-нефрит, гемостаз, антитромбин-III, фентоламин, продектин.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the local system of kidney hemostasis in complex treatment of experimental Mazugi-nephritis. **MATERIAL AND METHODS.** Blood tests were taken from the renal artery and renal vein of 50 rabbits narcotized with ethaminal before and after administration of a complex of drugs (plasma with high content of AT-III, phentolamine, prodectine). Effects of plasma and urine of the animals on a number of indices of coagulogram were studied which included 19 tests determining the state of the coagulating and anticoagulating potentials of the local vascular basin of the kidneys. **RESULTS.** Plasma with high content of AT-III, phentolamine and prodectin have a positive therapeutic effect reducing the formation in the vascular bed of the kidneys of prothrombinase, elevating the content of anticoagulants, enzymatic and non-enzymatic fibrinolytic compounds. **CONCLUSION.** Treatment of experimental nephritis with plasma with AT-III as the most important cytoprotector inhibiting C_3 complement component, with phentolamine as a blocker of alpha-adrenoreceptors and prodectine as a kallikrein inhibitor is substantiated pathogenetically.

Key words: kidneys, Mazugi-nephritis, hemostasis, antithrombin-III, phentolamine, prodectine.

ВВЕДЕНИЕ

Более 50 лет клиницистами для лечения гломерулонефрита применяются иммунодепрессанты и кортикостероиды, которые, как известно, у многих больных малоэффективны [1, 2]. Эти факты указывают на то, что иммунологические механизмы, вызывающие повреждение почек, являются лишь одним из звеньев сложной патогенетической цепи в развитии нефрита. Несомненно, что важное значение в генезе этого заболевания имеют патогенетические механизмы, меняющие стационарные уровни системы регуляции агрегатного состояния крови (РАСК).

Впервые обнаружив при Мазуги-нефрите отложения фибрина в клубочках почек, исследователи сделали попытку предотвратить свертывание в гломерулярном аппарате [3]. Внутривенное введение

кроликам варфарина предупреждало набухание и пролиферацию эндотелиальных клеток. В дальнейшем показано, что гепарин не уменьшает фибринообразования в почках, но улучшает гистологическую картину заболевания. Ряд авторов полагают, что гепарин и плазмин способствуют обратному развитию Мазуги-нефрита [6–8].

Показано, что мозаичность системы РАСК в сосудах почек (при их воспалении) и общем кровотоке сохраняется, но меняются гемостатические уровни [9]. Это позволяет полагать, что регулирующее воздействие препаратов на общий и локальный гемостаз различно. В связи с этим возникает необходимость более глубокого изучения регуляторов локальной системы гемостаза при патологии почек.

В терапии нефритов необходимо учитывать все звенья патогенетических механизмов, меняющих

уровень системы РАСК. Как показали исследования, воздействие только на один из механизмов не всегда приводит к желаемому результату. Так, выключение (гидрокортизоном) патологического влияния на почки иммунологического фактора не дает желаемого терапевтического эффекта. Это обусловлено тем, что гидрокортизон активно воздействует на локальный гемостаз, ускоряя свертываемость крови [10]. То же самое относится к гепарину, плазмину и другим препаратам, применяемым с лечебной целью. Наряду с понижением коагулирующего потенциала они могут при определенных условиях потенцировать тромбогенез [11, 12] и снижать без того низкий уровень ферментативного и неферментативного фибринолиза, т.е. вызывать тромбогеморрагические отложения [13, 14].

Учитывая то, что фармакологическое действие этих веществ различно и они влияют лишь на отдельные патогенетические механизмы, можно ожидать положительное терапевтическое влияние лечебных средств при их комплексном применении. По всей вероятности, при сочетанном назначении данные препараты будут способствовать выключению не только отдельных звеньев, но и всей патогенетической цепи, приводящей к изменению системы РАСК при заболеваниях почек.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальный модуль представлен 4 сериями опытов на 50 кроликах обоего пола (по 10 в каждой серии и 20 животных в контроле) с массой тела от 2,0 до 3,7 кг. У животных вызывали экспериментальный Мазуги-нефрит [14], позволяющий выделить острую (через 10 дней) и хроническую (через 40 дней) фазу воспаления почек. Животным под этиминаловым наркозом (40 мг/кг) проводилась срединная лапаротомия и силиконизированными шприцами набиралась кровь из почечной артерии и почечной вены (контрольная серия). Из каждого сосуда получали по 5 мл крови, что составляет менее 3% общего количества ее у кролика. После чего животным в острой фазе воспаления почек назначалось лечение комплексом препаратов: плазмой (1,2 мл/кг внутривенно) с высоким содержанием антитромбина-III (АТ-III), полученной по специальной методике [15, 16], блокатором альфа-адренорецепторов – фентоламином метаносульфатом (1% раствор, 10 мг/кг внутривенно), ингибитором калликреина – продектином (15 мг/кг из расчета среднетерапевтической дозы, внутривенно).

После лечения животных (в течение 5 и 10 дней) также набиралась кровь из почечных сосудов (артерии и вены) на 6-й и 11-й дни после вве-

дения кроликам препаратов, и изучали ее влияние на ряд показателей коагулограммы, включающей 19 тестов: силиконовое и кефалиновое время плазмы, индекс диапазона контактной активации – ИДКА, парциальное тромбопластиновое время – ПТВ (кефалиновое время плазмы), активированное парциальное тромбопластиновое время – АПТВ (каолин-кефалиновое время плазмы), активность калликреина в плазме, содержание C_3 компонента комплемента в сыворотке, концентрацию фибриногена, продукты деградации фибриногена / фибрина – ПДФ в крови и моче, тромбиновое время плазмы, активность антитромбина – III (АТ-III) в сыворотке и моче животных [16-18], а также фибринолиз цельной крови и эуглобулинов плазмы, суммарную фибринолитическую активность – СФА, суммарную неферментативную фибринолитическую активность – СНФА, фибринолитическую активность комплексных соединений гепарина с фибриногеном – ФГ, адреналином – АДГ, плазминогеном и плазмином – ПГ+ППГ на нестабилизированных пластинах фибрина [19, 20]. Для исследования коагулянтного потенциала мочи к субстратной плазме в пробирку вместо 0,1 мл физраствора вносили 0,1 мл мочи здоровых (контроль) и больных кроликов (опыт). Пробы мочи животных набирали силиконизированными шприцами из мочевого пузыря. Полученные результаты заносились в базу данных компьютера Pentium – IV и обрабатывались с помощью статистической программы «Excel – XP».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что пятидневная комплексная терапия снижает коагулирующие потенции крови (табл. 1). Наиболее выражены эти эффекты в крови, оттекающей от почек, где силиконовое время удлиняется на 31,6%, а каолиновое – на 39,3%. Несколько снижается ИДКА. Кефалиновое время замедляется на 26,6% в отличие от такового показателя у животных до лечения. Эти факты говорят о том, что лечение комплексом препаратов приводит к снижению активности протромбиназообразующих факторов, особенно в сосудистом русле почек. Уменьшается активность факторов – участников внутреннего пути, а также внешнего пути формирования протромбиназы. Последнее заключение следует из того факта, что скорость перехода протромбина в тромбин после лечения существенно тормозится.

Комплексное лечение Мазуги-нефрита в течение десяти дней меняет коагулябельность крови более значимо (табл. 2).

Понижается ИДКА, кефалиновое время тормо-

Таблица 1

Влияние комплексного лечения в течение пяти дней на прокоагулянтную, антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови животных при остром нефрите

Наименование тестов	Статистические показатели	Мазуги-нефрит			
		до лечения		после лечения	
		почечная артерия	почечная вена	почечная артерия	почечная вена
Силиконовое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	183,0 $\pm$ 15,1	153,0 $\pm$ 11,0	224,3 $\pm$ 3,2 < 0,002	201,3 $\pm$ 3,2 < 0,01
Каолиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	65,8 $\pm$ 4,0	52,2 $\pm$ 3,0	76,0 $\pm$ 0,7 < 0,002	72,7 $\pm$ 0,6 < 0,001
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$ P	62,0 $\pm$ 2,0	62,7 $\pm$ 2,6	59,2 $\pm$ 6,6 > 0,5	63,8 $\pm$ 0,7 > 0,5
Кефалиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	48,7 $\pm$ 1,9	38,7 $\pm$ 1,9	57,0 $\pm$ 1,9 < 0,01	49,0 $\pm$ 1,9 < 0,01
Протромбиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	25,6 $\pm$ 1,6	19,2 $\pm$ 1,4	16,6 $\pm$ 1,5 < 0,001	21,7 $\pm$ 0,6 < 0,25
Калликреин (ед/мл)	$\bar{X} \pm m$ P	22,7 $\pm$ 1,1	31,7 $\pm$ 1,2	16,6 $\pm$ 1,5 < 0,01	28,6 $\pm$ 1,5 > 0,1
C ₃ компонент комплемента (%)	$\bar{X} \pm m$ P	8,5 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,6	12,4 $\pm$ 0,9 < 0,002	9,4 $\pm$ 0,9 < 0,001
Фибриноген (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P	392,8 $\pm$ 9,1	359,2 $\pm$ 1,4	382,2 $\pm$ 3,4 > 0,25	336,2 $\pm$ 3,8 > 0,5
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P	6,6 $\pm$ 0,6	16,5 $\pm$ 0,7	8,9 $\pm$ 0,5 < 0,01	18,9 $\pm$ 0,5 < 0,02
Тромбиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	38,5 $\pm$ 1,3	46,3 $\pm$ 1,7	70,4 $\pm$ 7,9 < 0,001	56,0 $\pm$ 1,0 < 0,001
Время гепарина плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	14,7 $\pm$ 0,8	20,5 $\pm$ 1,0	18,9 $\pm$ 0,9 > 0,5	27,0 $\pm$ 0,9 < 0,002
Антитромбин III (с)	$\bar{X} \pm m$ P	70,9 $\pm$ 3,2	55,3 $\pm$ 2,9	69,8 $\pm$ 1,0 > 0,5	64,8 $\pm$ 1,0 < 0,02
Фибринолиз эуглобулинов (мин)	$\bar{X} \pm m$ P	171,7 $\pm$ 4,1	161,6 $\pm$ 4,2	138,8 $\pm$ 2,1 < 0,001	153,8 $\pm$ 2,0 > 0,1
Фибринолиз цельной крови (%)	$\bar{X} \pm m$ P	8,7 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,4	10,0 $\pm$ 1,2 > 0,25	7,0 $\pm$ 0,4 > 0,5
СФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P	127,4 $\pm$ 2,9	139,4 $\pm$ 2,9	158,4 $\pm$ 1,8 < 0,001	147,4 $\pm$ 2,7 > 0,25
СНФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P	107,0 $\pm$ 2,3	126,9 $\pm$ 2,2	145,4 $\pm$ 1,5 < 0,001	133,4 $\pm$ 1,4 < 0,05
Фибринолитическая активность комплексов гепарина (мм ²):					
Фибриноген-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	47,9 $\pm$ 1,8	61,9 $\pm$ 2,2	52,9 $\pm$ 6,4 > 0,5	60,6 $\pm$ 7,9 > 0,5
Адреналин-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	52,9 $\pm$ 1,7	45,2 $\pm$ 1,7	58,0 $\pm$ 1,0 < 0,05	12,1 $\pm$ 1,6 < 0,01
Плазминоген+ плазмин-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	2,4 $\pm$ 0,8	10,2 $\pm$ 1,0	5,1 $\pm$ 1,1 > 0,25	12,1 $\pm$ 1,6 < 0,01

зится на 50,6% в отличие от такового показателя у животных до лечения.

Замедляется конверсия протромбина в тромбин. Так, протромбиновое время плазмы, полученной из почечной вены от животных, до лечения составляет 19,2 секунды, а после – 31 секунду, т.е. тормозится на 61,5%.

Эти исследования показали, что на фоне комплексной терапии у кроликов с Мазуги-нефритом снижается образование протромбиназы; уменьшается фосфолипидная, контактная активация, а также активность других энзимов, регулирующих I фазу свертывания крови. Эти процессы в венозной крови более выражены, чем в артериальной. Следовательно, используемые препараты существенно влияют на коагуляционные свойства крови в

сосудистом русле почек. Эти эффекты отчасти связаны с исключением альфа-адренорецепторов и уменьшением выброса из почек активных прокоагулянтов.

Под влиянием комплексной терапии снижается активность калликреина, более значительно в артериальном русле. В артериальной и венозной крови возрастает содержание C₃ компонента комплемента, т.е. уменьшается его задержка в почках.

Концентрация фибриногена в артериальной и венозной крови меняется мало. Содержание ПДФ на фоне комплексного лечения повышается в крови, оттекающей от почек, на 14,5%, а в притекающей – на 34,8% в отличие от уровня этих продуктов деградации фибриногена и фибрина у животных до лечения.

Таблица 2

Влияние комплексного лечения в течение десяти дней на прокоагулянтную, антикоагулянтную и фибринолитическую активность крови животных с острым нефритом

Наименование тестов	Статистические показатели	Мазуги-нефрит			
		до лечения		после лечения	
		почечная артерия	почечная вена	почечная артерия	почечная вена
Силиконовое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	183,0 $\pm$ 15,1	153,0 $\pm$ 11,0	251,1 $\pm$ 1,9 <0,001	221,1 $\pm$ 1,9 <0,001
Каолиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	65,8 $\pm$ 4,0	52,2 $\pm$ 3,0	80,2 $\pm$ 0,8 <0,01	70,2 $\pm$ 0,8 <0,001
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$ P	62,0 $\pm$ 2,0	62,7 $\pm$ 2,6	60,8 $\pm$ 6,8 >0,5	68,6 $\pm$ 0,4 >0,1
Кефалиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	48,7 $\pm$ 1,9	38,7 $\pm$ 1,9	67,3 $\pm$ 0,7 <0,001	60,2 $\pm$ 1,6 <0,001
Протромбиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	25,6 $\pm$ 1,6	19,2 $\pm$ 1,4	39,3 $\pm$ 6,3 >0,5	31,0 $\pm$ 0,7 <0,001
Калликреин (ед/мл)	$\bar{X} \pm m$ P	22,7 $\pm$ 1,1	31,7 $\pm$ 1,2	1,4 $\pm$ 0,3 <0,001	2,4 $\pm$ 0,3 <0,001
C ₃ компонент комплемента (%)	$\bar{X} \pm m$ P	8,5 $\pm$ 0,7	3,3 $\pm$ 0,6	11,7 $\pm$ 1,2 >0,05	14,7 $\pm$ 1,2 <0,001
Фибриноген (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P	392,8 $\pm$ 9,1	359,2 $\pm$ 1,4	278,1 $\pm$ 1,7 <0,001	268,0 $\pm$ 2,7 <0,002
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P	6,6 $\pm$ 0,6	16,5 $\pm$ 0,7	4,2 $\pm$ 0,7 <0,02	5,2 $\pm$ 0,7 <0,001
Тромбиновое время плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	38,5 $\pm$ 1,3	46,3 $\pm$ 1,7	49,7 $\pm$ 5,6 >0,25	38,7 $\pm$ 0,8 <0,01
Время гепарина плазмы (с)	$\bar{X} \pm m$ P	14,7 $\pm$ 0,8	20,5 $\pm$ 1,0	18,0 $\pm$ 0,7 <0,01	13,0 $\pm$ 0,7 <0,001
Антитромбин III (с)	$\bar{X} \pm m$ P	70,9 $\pm$ 3,2	55,3 $\pm$ 2,8	70,1 $\pm$ 2,1 >0,5	90,1 $\pm$ 2,1 <0,001
Фибринолиз эуглобулинов (мин)	$\bar{X} \pm m$ P	171,7 $\pm$ 4,1	161,6 $\pm$ 4,2	138,5 $\pm$ 2,7 >0,001	123,5 $\pm$ 3,0 >0,001
Фибринолиз цельной крови (%)	$\bar{X} \pm m$ P	8,7 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 0,4	8,0 $\pm$ 1,0 >0,5	11,8 $\pm$ 0,6 <0,001
СФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P	127,4 $\pm$ 2,9	139,4 $\pm$ 2,9	148,0 $\pm$ 2,5 0,001	137,1 $\pm$ 1,4 0,5
СНФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P	107,0 $\pm$ 2,3	126,9 $\pm$ 2,2	134,8 $\pm$ 2,2 0,001	122,8 $\pm$ 3,0 0,1
Фибринолитическая активность комплексов гепарина (мм ²):					
Фибриноген-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	47,9 $\pm$ 1,8	61,9 $\pm$ 2,2	71,9 $\pm$ 8,2 0,25	67,8 $\pm$ 7,9 0,05
Адреналин-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	52,9 $\pm$ 1,7	45,2 $\pm$ 1,7	60,2 $\pm$ 1,2 0,02	53,2 $\pm$ 4,0 0,01
Плазминоген+плазмин-гепарин	$\bar{X} \pm m$ P	2,4 $\pm$ 0,8	10,2 $\pm$ 1,0	8,5 $\pm$ 1,6 0,002	15,5 $\pm$ 0,7 0,001

Лечение нефрита в течение десяти дней приводит к дальнейшему падению калликреина (более чем на 90%) как в артериальной, так и в венозной крови. Содержание же C₃ компонента комплемента достигает значений, определяемых у здоровых животных.

После десятидневной комплексной терапии в крови, оттекающей от почек, содержание фибриногена увеличивается, а в поступающей к ним крови — уменьшается, хотя в артериальной крови у таких животных еще обнаруживается более высокая концентрация фибриногена, чем у здоровых животных. В венозной же крови его уровень достигает величин, характерных для здоровых животных.

Если после пятидневного лечения, содержание ПДФ в крови резко возрастает, то после десятидневного — снижается.

Тромбиновое время после пятидневного лечения удлиняется, особенно в венозной крови. При десятидневной терапии тромбиновое время и время гепарина в крови, оттекающей от почек, уменьшается. В артериальной крови эти показатели меняются иначе: тромбиновое время возрастает, а время гепарина меняется незначительно. Видимо, данные изменения в гемостазе связаны с динамикой АТ-III.

Комплексная терапия Мазуги-нефрита приводит к увеличению АТ-III в крови, оттекающей от почек, и мало меняет его содержание в притекающей к ним крови. По всей вероятности, под влиянием лечения усиливается в почках депонирование, а также синтез собственного АТ-III. К тому же при нефрите содержание гепарина в артериальном русле выше, чем в венозном.

Таблица 3

Влияние комплексного лечения на коагуляционные параметры мочи животных при остром Мазуги-нефрите

Наименование тестов	Статистические показатели	Моча здоровых животных	Моча больных животных	
			до лечения	после лечения
Силиконовое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	176,5±1,7	137,6±3,3 <0,001	170,1±1,7 <0,05 <0,001
Каолиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	81,8±1,7	35,8±1,4 <0,001	76,5±1,6 >0,1 <0,001
ИДКА (%)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	63,6±0,9	73,7±1,5 <0,001	54,9±0,9 >0,25 >0,1
Каолин-кефалиновое время АПТВ (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	40,6±0,7	23,7±1,7 <0,001	35,2±1,3 <0,01 <0,001
Протромбиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	32,7±0,5	22,7±1,2 <0,001	29,1±0,6 <0,001 <0,001
ПДФ (мг%)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	0,2±0,03	2,1±0,1 <0,001	0,9±0,1 <0,001 <0,001
Тромбиновое время (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	47,1±1,6	59,4±2,0 <0,001	54,2±2,0 <0,02 >0,1
Время гепарина (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	7,0±0,4	13,4±0,7 <0,001	9,6±0,3 <0,001 <0,001
Антитромбин III (с)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	40,5±1,0	53,3±2,4 <0,001	42,3±1,4 >0,5 >0,1
Эуглобулиновый фибринолиз (мин)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	60,3±2,1	81,8±1,5 <0,001	64,9±1,6 >0,1 <0,001
1-я серия	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	89,2±2,7	123,9±1,8 <0,001	96,4±1,3 <0,05 <0,001
2-я серия	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	62,6±1,2	41,4±0,7 <0,001	52,7±1,1 <0,001 <0,001
СФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	14,2±0,6	37,0±1,0 <0,001	47,6±1,2 <0,001 <0,001
СНФА (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	10,8±0,7	18,9±1,4 <0,001	30,9±1,2 <0,001 <0,001
Комплекс адреналин-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	0	5,9±0,8 <0,001	0
Комплекс фибриноген-гепарин (мм ²)	$\bar{X} \pm m$ P_1 P_2	3,8±0,4	12,5±1,1 <0,001	14,5±1,2 <0,01 >0,5

Примечание: P_1 получено при сравнении граф 4 и 3, а также 5 и 3, а P_2 – 5 и 4.

Ферментативный фибринолиз стимулируется (см. табл. 1). После пятидневного комплексного лечения интенсивнее ускоряется растворение эуглобулинового сгустка, особенно в артериальной крови. Лизис сгустка цельной крови после лечения меняется в меньшей степени. Следовательно, в крови при лечении начинает нарастать содержание активаторов или уменьшается уровень ингибиторов фибринолиза.

Достоверное увеличение ферментативного фибринолиза отмечается после комплексного лечения

нефрита в течение десяти дней. Наиболее интенсивно стимулирован фибринолиз крови, оттекающей от почек. В артериальной же крови ферментативный фибринолиз еще не достигает уровня, имеющегося у здоровых животных.

Суммарная фибринолитическая активность при лечении нефрита увеличивается в большей степени в артериальной, нежели в венозной крови. Это обусловлено значительным повышением неферментативной фибринолитической активности артериальной крови.

Комплексное лечение в течение пяти дней способствует нарастанию литической активности комплексов гепарина: наиболее сильно у комплекса ПГГ и ПГ, меньше – у АДГ и еще меньше – у ФГ. Та же закономерность отмечается в крови, оттекающей от почек, но литические свойства комплексных соединений менее выражены. Лечение больных животных в течение десяти дней повышает способность комплексных соединений гепарина растворять нестабилизированный фибрин. Эта закономерность отмечается в крови, оттекающей от почек. В крови же, притекающей к почкам, увеличивается литическая активность только комплекса ФГ. Видимо, на фоне проводимого лечения необходимость в комплексных соединениях сохраняется, в основном, в почках. С этим, вероятно, связана высокая концентрация ПДФ в оттекающей от почек крови.

Итак, проведенные эксперименты показали, что комплексное лечение острого Мазуги-нефрита дает положительный эффект. Применяемые препараты, действуя на различные звенья системы гемостаза, прерывают патогенетическую цепь ее дальнейших изменений.

Так, влияние плазмы с высоким содержанием АТ-III обогащает кровь кофактором гепарина. Это приводит к тому, что эндогенный гепарин переходит в антикоагулянт немедленного действия и, совместно с АТ-III, ингибирует активированные факторы, участвующие в образовании кровяной и тканевой протромбиназы. Это также обусловлено подавлением активности калликреина и снижением цитологических свойств C_3 компонента комплекса. Выброс из почек активных прокоагулянтов предупреждает фентоламин, выключающий альфа-адренорецепторы. По всей вероятности, терапия нефрита должна продолжаться до установления активности ферментативного фибринолиза.

Проведенные эксперименты показали, что при нефрите меняются коагуляционные параметры мочи. Эти данные могут быть использованы для улучшения диагностики и терапии заболеваний почек. По всей вероятности, коагуляционный потенциал мочи может иметь значение и для контроля эффективности проводимого лечения. Для подтверждения этого предположения изучены коагуляционные показатели мочи больных животных острым Мазуги-нефритом на фоне комплексной терапии в течение десяти дней. Результаты экспериментов представлены в табл. 3.

Назначение комплексного лечения (плазмы с высоким содержанием АТ-III, фентоламина и дектина) снижает коагулирующий потенциал мочи при ее добавлении к субстратной плазме. Значи-

тельно удлиняется силиконовое и каолиновое время. Однако ИДКА – повышается. Следовательно, во время лечения в моче понижается активность факторов, участвующих в образовании протромбиназы. Вместе с этим активность факторов контакта возрастает.

Существенно удлиняется каолин-кефалиновое и протромбиновое время. Эти факты подтверждают то, что комплексное лечение снижает в моче активность факторов, участников кровяной и тканевой протромбиназы.

На фоне комплексного лечения нефрита в моче значительно уменьшается концентрация ПДФ.

Тромбиновое время и время гепарина при комплексном лечении нефрита уменьшаются. Снижение содержания в моче гепарина, видимо, обусловлено уменьшением его выделения в мочу. Однако гепарина в моче после комплексного лечения все еще содержится больше, чем в моче здоровых животных.

На фоне десятидневной терапии в моче понижается содержание АТ-III. Возможно, причиной является восстановление на фоне комплексного лечения проницаемости мембран, что уменьшает потерю АТ-III с мочой, имеющее место в разгаре заболевания.

На фоне комплексного лечения повышается фибринолитический потенциал мочи. Так, в 1-й серии, где оценивается в основном содержание активаторов плазминогена, растворение эуглобулиновой фракции значительно катализируется и почти достигает нормального уровня. Следовательно, в моче увеличивается содержание активаторов фибринолиза. Результаты 2-й серии указывают на то, что содержание ингибиторов в моче на фоне терапии снижается. Однако растворение эуглобулиновой фракции еще не достигает значений контроля, хотя и близко к таковому.

Суммарная фибринолитическая активность также увеличивается. В этом случае имеет значение нарастание неферментативного фибринолиза. В моче резко увеличивается активность комплекса плазмин и плазминоген-гепарин. Возрастает также литическая способность комплекса адреналин-гепарина. Комплекса фибриноген-гепарин на фоне лечения в моче не обнаружено.

Итак, в моче при лечении Мазуги-нефрита комплексом препаратов снижается активность факторов, необходимых для образования протромбиназы. Уменьшается содержание ПДФ, гепарина и АТ-III, фибринолитическая активность мочи возрастает. Потенцируется литическая активность комплексов гепарина с плазминогеном, плазмином и адреналином. Следовательно, коагуляционный

баланс мочи можно изучать как с целью контроля за эффективностью проводимого лечения, так и с диагностической целью.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюмируя результаты исследований, можно сказать, что комплексное лечение (плазма с АТ-III, фентоламин, продектин) меняет гемостатический уровень локальной системы РАСК, приближая его к стационарному уровню здоровых животных. Это обусловлено тем, что различные препараты, воздействуя на отдельные звенья патогенетической цепи, прерывают дальнейшее развитие патологического процесса в системе РАСК. Так, антитромбин-III с гепарином подавляют иммунологические механизмы (в частности, цитолитическое действие C_3 компонента комплемента). Выключается важнейшее триггерное звено – разрушение клеток почек с высвобождением в сосудистое русло активных прокоагулянтов. Блокируя альфа-адренорецепторы, фентоламин ингибирует выделение из почек тканевых тромбокиназ. Протромбин, подавляя активность калликреина, снижает протромбинаобразование в сосудистом русле почек. Плазма с высоким содержанием антитромбина-III способствует восстановлению этого кофактора гепарина в крови. Гепарин совместно с АТ-III участвует в инактивации активированных прокоагулянтов. Комплексная терапия приводит к выключению из общей патогенетической цепи механизмов, способствующих ускорению I фазы свертывания крови. Наряду с торможением протромбинаобразования возрастает антикоагулянтный потенциал. Увеличивается активность ферментативного и неэнзиматического фибринолиза. По-видимому, комплексное лечение необходимо проводить до восстановления физиологического уровня ферментативного фибринолиза. Таким образом, применяемая комплексная терапия угнетает образование протромбиназы на всех этапах: тканевом – вследствие подавления в почках иммунологических реакций; сосудистом – выключения альфа-адренорецепторов; плазменном – инактивации тканевых и плазменных прокоагулянтов, а также восстановления уровня ферментативного фибринолиза. Сочетанное применение этих препаратов нивелирует возможность их однозначного воздействия на систему РАСК, а поэтому приводит к восстановлению стационарного уровня гемостаза. Многое в плане эффективности действия лечебных препаратов может дать исследование коагуляционного баланса мочи. Коагуляционные показатели мочи являются отражением процессов локального гемостаза и могут

меняться намного раньше, чем в крови. Поэтому исследование коагуляционного потенциала мочи может быть рекомендовано как более доступный метод в широкую клиническую практику при заболеваниях почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение плазмы с высоким содержанием АТ-III при экспериментальном нефрите способствует элиминации C_3 компонента комплемента из воспаленных почек, предотвращая тем самым активацию иммунных комплексов, разрушение почечной паренхимы и ускорение свертывания в локальном бассейне почек. Возможно АТ-III проявляет свои цитопротекторные свойства посредством диссоциации комплексов антиген-антитело.

Положительный терапевтический эффект возможен также при лечении экспериментального нефрита фентоламином, выключающего альфа-адренорецепторы и выброс прокоагулянтов из воспаленной почечной ткани в локальный и общий кровоток, а также ингибитора калликреина – продектина, тормозящего активацию ускоренного формирования протромбиназы, а следовательно и тромбоэмболические осложнения локальной системы гемостаза почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тареев ЕМ. Клиническая нефрология. Медицина, М, 1983; 329-340
2. Тареева ИЕ, ред. Нефрология: руководство для врачей. В 2-х т. Медицина, М, 1995; 300-314
3. Vassalli P, McCluskey HT. The coagulation process and glomerular disease. *Am J Med* 1965; 39 (2): 179-183
4. Humair L, Kwaan RC, Potter BV. The role of fibrinogen in renal disease. II. Effect of anticoagulants and urokinase on experimental lesions in mice. *J Lab Clin Med* 1969; 74 (1); 72-78
5. Humair L, Potter BV, Kwaan HC. The role of fibrinogen in renal disease. I. Production of experimental lesions in mice. *J Lab Clin Med* 1969; 74 (2): 60-71
6. Амбарова ЛИ, Слонская ВТ, Бешлей ВИ. Влияние гепарина на течение экспериментального гломерулонефрита. В: Система свертывания крови и фибринолиз. Саратов, 1975; т.1; 339-340
7. Монастырский ВА, Дудок ВВ, Дзись ЕИ. Механизм саногенного действия плазмина при нефротическом нефрите. В: Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в терапии, диагностике, лечении. М., 1982; 84-85
8. Hainer JW, Sherrard DJ, Swan SK et al. Intravenous and subcutaneous weight-based dosing of the low molecular weight heparin tinzaparin (Innohep) in end-stage renal disease patients undergoing chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 531-538
9. Сократов НВ, Слесарев ОВ. Система агрегатного состояния крови, механизмы ее регуляции и коррекции при патологии почек. Материалы 3-й Всесоюзной конференции «Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лечении». М., 1986; 120-121
10. Сократов НВ. Трансформация уровней стационарного состояния системы гемостаза при заболеваниях почек. Монография. Пресса, ОГПУ, Оренбург, 2003; 290-310
11. Баркаган ЗС, Лычев ВГ, Бышевский КМ. Современные проблемы диагностики и патогенетической терапии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свер-

тивания крови. *Тер арх* 1979; (9): 11-18

12. Лычев ВГ. *Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови*. НГМА Нижний Новгород, 1998; 120-134

13. Сократов НВ. «Способ лечения заболеваний почек». Патент на изобретение (действующий с 5 мая 1999 г.). Изобретения. Полезные модели. Официальный бюллетень Рос- сийского агентства по патентам и товарным знакам. М., 2002; (15) 210

14. Сократов НВ. Существует ли диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС или ТГС-син- дром) при патологии почек? *Вестник Оренбургского госпед- университета*, 2003; (3): 17-34.

15. Баркаган ЗС, Глазунова ГА, Лычев ВГ. Альтернатив- ные пути свертывания крови как причина неэффективности гепаринотерапии. В: *Противотромботическая терапия в клинической практике. Новое в теории, диагностике, лече- нии*. М., 1982; 55-56

16. Лычев ВГ. *Диагностика и лечение диссеминирован- ного внутрисосудистого свертывания крови*. Медицина, М., 1993; 128-134

17. Базарова МА, Воробьев АИ, Баркаган ЗС и др. *Руко- водство по клинической лабораторной диагностике. Учеб- ное пособие*. Высшая школа, Киев, 1991

18. Момот АП. *Мембранная активация свертывания крови, маркеры тромбинемии при ДВС-синдроме (разра- ботка и апробация новых диагностических тестов)*. Авто- реф. дисс. ... докт. мед. наук, Барнаул, 1997

19. Кудряшов БА, Ляпина ЛА. Метод определения ак- тивности физиологических растворителей нестабилизиро- ванного фибрина. *Лабор дело* 1971; (6): 326-329

20. Ляпина ЛА. *Комплексы гепарина с тромбогенными белками как гуморальные агенты противосвертывающей си- стемы крови*. Автореф. дис. ... канд. биол. наук, М., 1968

Поступила в редакцию 21.03.2004 г.

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, Е.А.Доломатова, 2004
УДК [611.61:546.33].001.5

А.И. Гоженко, С.И. Доломатов, Е.А. Доломатова

РЕАКЦИЯ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС НА ВВЕДЕНИЕ МАЛЫХ ДОЗ НИТРИТА НАТРИЯ

A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov, E.A. Dolomatova

REACTIONS OF WHITE RATS' KIDNEYS TO SMALL DOSES OF SODIUM NITRATE

Кафедра общей и клинической патологической физиологии им. В.В.Подвысоцкого Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Изучение деятельности почек крыс в условиях однократного и хронического введения малых количеств нитритов. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Работа выполнена на беспородных белых крысах-самцах. Влияние однократного введения нитрита натрия в количестве 0,2 мг на 100 г м.т. в составе 5% водной нагрузки изучали на половозрелых крысах с массой тела 95-110 г (n=20). Хроническое поступление нитрита натрия осуществляли выпаиванием животных (масса тела 190-260 г) водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) в течение 7 суток (n=10). Кроме того, была проведена серия экспериментов с одновременным выпаиванием водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) и каптоприла (10 мг/л) в течение 7 суток (n=20). Полученные результаты сравнивали с соответствующим возрастным контролем - по 15 крыс в каждой группе. Функцию почек исследовали в условиях 5% водной нагрузки. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что малые дозы нитрита натрия при однократном и хроническом введении вызывают достоверное снижение клиренса креатинина и повышение почечной экскреции белка. Также показано, что каптоприл при хроническом поступлении нитритов в организм не отменяет снижение клиренса креатинина и усиление протеинурии. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** 1.Однократное и хроническое введение малых доз нитрита натрия в организм белых крыс приводит к снижению клиренса креатинина и повышению экскреции белка. 2.Хроническое поступление в организм малых доз нитрита натрия сопровождается накоплением нитритов во внеклеточной жидкости организма. 3.Совместное хроническое введение блокатора АПФ и малых доз нитрита натрия способствует дальнейшему повышению выделения белка почками на фоне сниженных значений клиренса креатинина. 4.Блокада АПФ каптоприлом оказывает влияние на почечный транспорт экзогенных нитритов и нитратов и состояние цикла оксида азота.

Ключевые слова: почки, нитрит натрия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study activity of rats' kidneys under conditions of a single and chronic administration of small doses of nitrites. **MATERIALS AND METHODS.** The work was performed in white male rats. Effects of a single dose of sodium nitrite (0.2 mg/100g of body mass) against the background of 5% water load were studied in mature rats with body mass 95-110 g (n=20). Chronic administration of sodium nitrite was fulfilled by watering the animals (body mass 190-260 g) with water solution of sodium nitrite (50 mg/l) during 7 days (n=10). In addition, a series of experiments were carried on with a simultaneous watering with water solution of sodium nitrite (50 mg/l) and captopril (10 mg/l) during 7 days (n=20). The results obtained were compared with the controls of the same age - 15 rats in each group. The function of kidneys was investigated under conditions of 5% water load. **RESULTS.** It was found that small doses of sodium nitrite when given once or chronically caused reliably decreased creatinine clearance and elevation of renal excretion of protein. It was also shown that captopril at chronic administration of nitrites failed to abolish the decrease of creatinine clearance and the increase of proteinuria. **CONCLUSION.** 1. A single or chronic administration of small doses of sodium nitrite to white rats results in decreased creatinine clearance and elevated excretion of protein. 2. Chronic administration of small doses of sodium nitrite is followed by accumulation of nitrites in the extracellular fluid. 3. The simultaneous chronic administration of ACE-inhibitor and small doses of sodium nitrite facilitates further increase of protein excretion by the kidneys against the background of lower value of creatinine clearance. 4. Blockade of ACE with captopril influences the renal transport of exogenous nitrites and nitrates and the state of the nitrogen oxide cycle.

Key words: kidneys, sodium nitrite

ВВЕДЕНИЕ

По данным литературы, нитриты и нитраты эндогенного происхождения постоянно присутствуют в плазме крови человека и животных, являясь основным метаболитом молекулы оксида азота субстратом в процессах ресинтеза молекулы NO по нитрит-редуктазному пути [1]. Установлено, что скорость образования нитратов и нитритов в орга-

низме объективно отражает темпы продукции оксида азота [2]. Также показано, что почки принимают участие в поддержании постоянного уровня нитритов и нитратов во внеклеточной жидкости [3,4]. Между тем влияние малых доз экзогенных нитритов, наиболее физиологически активных метаболитов NO, на состояние органов и функциональных систем человека и животных изучено

недостаточно. Целью данной работы является изучение деятельности почек крыс в условиях однократного и хронического введения малых количеств нитритов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на беспородных белых крысах-самцах. Влияние однократного введения нитрита натрия в количестве 0,2 мг на 100 г м.т. в составе 5% водной нагрузки изучали на половозрелых крысах с массой тела 95-110 г (n=20). Хроническое поступление нитрита натрия осуществляли выпаиванием животных (масса тела 190-260 г) водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) в течение 7 суток (n=10). Кроме того, была проведена серия экспериментов с одновременным выпаиванием водным раствором нитрита натрия (50 мг/л) и каптоприла (10 мг/л) в течение 7 суток (n=20). Полученные результаты сравнивали с соответствующим возрастным контролем – по 15 крыс в каждой группе. Функцию почек исследовали в условиях 5% водной нагрузки. Мочу собирали в течение 2 часов. Из эксперимента крыс выводили путем декапитации под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином, центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. В полученных образцах мочи и плазмы определяли следующие показатели: осмоляльность криоскопическим методом на осмометре модели 3D3 (США), концентрацию креатинина фотометрическим методом в реакции с пикриновой кислотой на спектрофотометре СФ-46 (Россия), концентрацию нитритов и нитратов в реакции с реактивом Грисса фотометрическим методом, концентрацию белка в моче определяли фотометрическим методом в реакции с сульфоса-

Показатели деятельности почек под влиянием однократного введения водного раствора нитритов в количестве 0,2 мг/100 г м.т. ($\bar{X} \pm m$)

Изучаемые показатели	Контрольная группа, n=15	Введение нитритов, n=20
Диурез, мл/ч	1,6±0,2	1,6±0,1
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	1,95±0,18	1,80±0,07
Клиренс креатинина, мкл/мин	579±22	414±15 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,051±0,004	0,088±0,009 p<0,01
Концентрация нитритов в плазме крови, мкмоль/л	3,7±0,3	4,2±0,2
Концентрация нитратов в плазме крови, мкмоль/л	4,5±0,3	13,9±0,2 p<0,01
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	0,003±0,001	0,010±0,001 p<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч	0,010±0,002	0,053±0,002 p<0,01

Примечание: n- число наблюдений; p- показатель достоверности межгрупповых отличий.

лициловой кислотой. Величины почечной экскреции анализируемых веществ и результаты клиренс-методов исследований рассчитывали на 100 г массы тела [5]. Статистический анализ полученных результатов проводили общепринятым методом с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что однократное введение нитритов в количестве 0,2 мг на 100 г м.т. приводит к умеренному изменению функционального состояния почек крыс – снижению клиренса креатинина и увеличению экскреции белка (табл. 1). При этом концентрация нитритов в плазме крови достоверно не изменяется, а уровень нитратов возрастает в 3 раза. Также зарегистрировано повышение почечной экскреции нитратов и нитритов, соответственно в 5 и 3 раза. В то же время выпаивание крыс раствором нитрита натрия (50 мг/л) в течение 7 суток сопровождается снижением клиренса креатинина в 1,8 раза, повышением концентрации мочевины и нитритов в плазме крови в 2 раза, увеличением экскреции белка, нитритов и нитратов, соответственно в 2, 10 и 2,6 раза (табл. 2). В свою очередь, назначение каптоприла на фоне хронического поступления нитритов сопровождается достоверным повышением объема диуреза в 1,7

Показатели деятельности почек при хроническом поступлении нитрита натрия ($\bar{X} \pm m$)

Изучаемые показатели	Контроль, n=15	Нитрит натрия, n=10	Нитрит натрия +каптоприл, n=20
Диурез, мл/ч	1,5±0,2	1,9±0,3	2,5±0,3; p1<0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,4±0,2	2,7±0,3	2,9±0,3
Клиренс креатинина, мкл/мин	658±24	365±19; p1<0,01	393±17; p1<0,01
Концентрация мочевины в плазме крови, ммоль/л	3,8±0,2	8,4±0,3; p1<0,01	6,2±0,2; p1<0,01; p2<0,05
Экскреция белка, мг/ч	0,039±0,005	0,078±0,009; p1<0,01	0,146±0,017; p1<0,01; p2<0,01
Концентрация нитритов в плазме крови, мкмоль/л	5,9±0,4	12,6±0,2; p1<0,01	8,7±0,3; p1<0,01; p2<0,05
Концентрация нитратов в плазме крови, мкмоль/л	5,1±0,3	5,3±0,5	7,3±0,4; p1<0,05; p2<0,05
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	0,003±0,001	0,030±0,004; p1<0,01	0,008±0,001; p1<0,01; p2<0,01
Экскреция нитратов, мкмоль/ч	0,009±0,001	0,023±0,002; p1<0,01	0,037±0,004; p1<0,01; p2<0,01

Примечание: n- число наблюдений; p1- показатель достоверности отличий в сравнении с контрольной группой; p2- показатель достоверности отличий между группами животных, получавших нитрит натрия.

раза и протеинурии. Величина клиренса креатинина остается сниженной, а уровни мочевины и нитритов в плазме крови имеют тенденцию к нормализации, однако достоверно превышают контрольные значения. Отметим, что использование каптоприла сопровождается ростом концентрации нитратов в моче и плазме, а также усилением их выделения почками.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, почечная экскреция эндогенных нитратов и нитритов является основным каналом выделения данных соединений [6]. Показано, что почечная экскреция нитритов и нитратов тесно связана с состоянием почечного кровотока и канальцевого транспорта натрия [7]. При этом снижение темпов системной продукции оксида азота приводит к уменьшению почечного клиренса нитритов и нитратов, в том числе за счет усиления их канальцевой реабсорбции [8]. Корреляционный анализ между концентрацией нитратов и нитритов в плазме крови человека и параметров их почечного транспорта свидетельствует о том, что почкам принадлежит важная роль в поддержании постоянного уровня этих соединений во внеклеточной жидкости организма человека в норме и при патологии [9]. Сообщается о тесной положительной корреляции между содержанием нитритов и креатинина в плазме крови [10,11]. Уровень эндогенных нитритов и нитратов в плазме крови колеблется в достаточно узких пределах и изменение его величины может использоваться в качестве диагностического показателя при патологических состояниях сердечно-сосудистой системы [6], нарушениях обменных процессов [12] и в травматологии [13]. Таким образом, эндогенные нитраты и нитриты являются химически стабильными производными оксида азота. Достаточно постоянная величина их концентрации во внеклеточной жидкости организма обеспечивается, с одной стороны, состоянием продукции оксида азота NO-синтазами, а с другой стороны, темпами почечного клиренса. Установлено также, что ряд патологических процессов сопровождается чаще всего повышением содержания нитратов и нитритов в плазме крови. Между тем патофизиологические механизмы, инициируемые избыточным уровнем нитритов и нитратов в организме, изучены недостаточно. Напомним, что через 2 часа после однократного введения животным нитрита натрия в количестве 0,2 мг на 100 г м.т. не приводит к достоверному повышению аниона в плазме крови. Между тем, реакция почек на экзогенный нитрит свидетельствует о достаточно высокой чувствительности гомеос-

татических ренальных процессов к данному соединению. Вместе с тем, выбранная нами доза вещества более чем на порядок ниже количества, необходимого для индукции легкой формы гемической гипоксии [1,14,15]. Такие рассуждения позволили нам высказать мнение о том, что обнаруженные отклонения деятельности почек в меньшей степени обусловлены токсическим эффектом почечной паренхимы, а вызваны главным образом перестройкой гуморальных механизмов внутриорганной ауторегуляции. Действительно, согласно ранее полученным нами результатам инъекция нитрита натрия приводит к закономерному увеличению активности ренин-ангиотензиновой системы [14,15]. Нельзя исключить, что физиологические уровни нитратов и нитритов способны напрямую регулировать уровень активности ренин-ангиотензиновой системы [16]. Кроме того, сообщается о тесной взаимосвязи минералокортикоидов и цикла оксида азота в регуляции функции почек [17]. Приведенные выше аргументы позволили нам выдвинуть предположение о том, что устойчивое повышение концентрации нитритов в плазме крови, сопровождающее течение некоторых патологических процессов, способно оказывать влияние на почечный транспорт нитратов и нитритов. Проведенная серия по 7-дневному выпаиванию крыс раствором нитрита натрия (50 мг/л) продемонстрировала, что степень накопления этого вещества в плазме крови животных носит умеренный характер и не превышает значений, характеризующих уровень ретенции эндогенных нитритов при патологии [6,12,13]. Между тем установлено, что избыточное содержание в плазме крови нитритов сопровождается отчетливыми изменениями функции почек. В частности, наблюдается снижение клиренса креатинина и повышение экскреции белка, а также увеличение экскреции нитритов и нитратов. Вместе с тем, назначение каптоприла – блокатора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сочетании с нитритной нагрузкой не оказывало существенного влияния на величину клиренса креатинина, а протеинурия даже усиливалась. Анализируя влияние каптоприла на кинетику нитритов, отметим, что использование блокатора АПФ приводило к некоторому уменьшению содержания нитритов в плазме крови, на фоне отчетливого роста уровня нитратов. В свою очередь, темпы выделения почками нитратов на фоне блокатора АПФ возрастали, а значения экскреции нитритов снижались. Таким образом, снижение клиренса креатинина и усиление протеинурии в ответ на поступление малых доз экзогенных нитритов, по нашему мнению, в меньшей степени обусловлены

активацией ренин-ангиотензиновой системы. Однако усиление протеинурии и достаточно низкие параметры клиренса креатинина под влиянием каптоприла не исключают прямого нефротоксического эффекта нитрита натрия. Полученные результаты, также позволяют выдвинуть предположение о том, что РАС тесно вовлечена в регуляцию почечного транспорта нитритов и нитратов, а также цикла оксида азота.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Однократное и хроническое введение малых доз нитрита натрия в организм белых крыс приводит к снижению клиренса креатинина и повышению экскреции белка.

2. Хроническое поступление в организм малых доз нитрита натрия сопровождается накоплением нитритов во внеклеточной жидкости организма.

3. Совместное хроническое введение блокатора АПФ и малых доз нитрита натрия способствует дальнейшему повышению выделения белка почками на фоне сниженных значений клиренса креатинина.

4. Блокада АПФ каптоприлом оказывает влияние на почечный транспорт экзогенных нитритов и нитратов и состояние цикла оксида азота.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Реутов ВП, Сорокина ЕГ, Охотин ВЕ, Косицын НС. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. Наука; М., 1998
2. Lauer Th, Preik M, Rassaf T et al. Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (22): 12814-12819
3. Zeballos GA, Bernstein RD, Thompson CI, Forfia PR.

Pharmacodynamics of plasma nitrate/nitrite as an indication of nitric oxide formation in conscious dogs. *Circulation* 1995; 91 (12): 2982-2988

4. Гоженко АИ. Роль оксиду азоту в молекулярно-клеточных механизмах функции нитрок. Украинский биохимический журнал 2002; 74 (4a): 96.

5. Наточин ЮВ. Физиология почки. Формулы и расчеты. Наука, Л., 1974

6. Wennmalm A, Benthin G, Edlund A et al.,. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans. An experimental and clinical study. *Circ Res* 1993; 73: 1121-1127

7. Majid DS, Godfrey M, Grisham MB, Navar LG. Relation between pressure natriuresis and urinary excretion of nitrate/nitrite in anesthetized dogs. *Hypertension* 1995; 25 (4): 860-865

8. Godfrey M, Majid DS. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 275 (1): F68-F73

9. Osorio JC, Xu X, Vogel T et al. Plasma nitrate accumulation during the development of pacing-induced dilated cardiac myopathy in conscious dogs is due to renal impairment. *Nitric Oxide* 2001; 5 (1): 7-17

10. Mackenzie IM, Ekangaki A, Young JD, Garrard CS. Effect of renal function on serum nitrogen oxide concentrations. *Clin Chem* 1996; 42 (3): 440-444

11. Bernstein RD, Zhang X, Zhao G et al. Mechanisms of nitrate accumulation in plasma during pacing-induced heart failure in conscious dogs. *Nitric Oxide* 1997; 1 (5): 386-396

12. Tanaka S, Yashiro A, Nakashima Y et al. Plasma nitrite/nitrate level is inversely correlated with plasma low-density lipoprotein cholesterol level. *Clin Cardiol* 1997; 20 (4): 361-365

13. Saitoh D, Takasu A, Fukuzuka K et al. Analysis of plasma nitrite/nitrate in human thermal injury. *Tohoku J Exp Med* 2001; 194 (2): 129-136

14. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук.-Черновцы, 1987; 368

15. Федорук А.С. Функция почек при гемической гипоксии: Дис... канд. мед. наук. Черновцы, 1991; 242

16. Vanhoutte PM, Boulanger CM, Vidal M., Mombouli J-P. Endothelium-derived mediators and the renin-angiotensin system. In: Robertson JL, Nicholls MG, eds. *The renin-angiotensin system: biochemistry, physiology, pathophysiology, therapeutics*. Gower Medical Publishing, 1993

17. Granger JP, Kassab S, Novak J et al. Role of nitric oxide in modulating renal function and arterial pressure during chronic aldosterone excess. *Am J Physiol* 1999; 276 (1): R197-R202

Поступила в редакцию 02.04.2004 г.

© В.Н.Ткачук, 2004
УДК 616.65-007.61-092

В.Н. Ткачук

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

V.N. Tkachuk

CURRENT UNDERSTANDING OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF BENIGN HYPERPLASIA OF THE PROSTATE

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

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тестостерон, 5-альфа-редуктаза, ароматаза, фибропластический фактор роста предстательной железы.

Key words: benign hyperplasia of prostate, testosterone, 5-alpha-reductase, aromatase, prostate fibroplastic growth factor.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний мужчин пожилого и старческого возраста. А. Schroder и О. Altwein [1] установили, что клинические проявления ДГПЖ имеют место у 34% мужчин в возрасте 40 – 49 лет, и у 67% в возрасте 50 – 59 лет, у 77% в возрасте 60 – 69 лет и у 83% в возрасте старше 70 лет. Подобные же данные приводят и другие авторы.

Терапия больных ДГПЖ является актуальной проблемой современной урологии в связи с распространенностью заболевания и нерешенностью многих вопросов его лечения. Основным методом лечения больных ДГПЖ во второй и третьей стадиях заболевания остается оперативный. В многочисленных работах отмечена эффективность оперативных методов лечения больных ДГПЖ и четко определены показания к оперативным вмешательствам. Однако отдаленные наблюдения за оперированными больными в течение 8-10 лет показали, что у 12-16 % из них возникают различные осложнения [2–5], среди которых преобладают хронический пиелонефрит и хроническая почечная недостаточность, а основной причиной послеоперационной летальности являются гнойно-воспалительные осложнения.

Неудовлетворенность результатами оперативного лечения больных ДГПЖ привела к разработке в последнее десятилетие принципов медикаментозного лечения этого заболевания. За последние годы были предложены десятки препаратов для консервативного лечения этой болезни. Медикаментозная терапия занимает важное место в лечении больных ДГПЖ и базируется на результатах новейших исследований патогенеза

заболевания. Доказано, что медикаментозное лечение больных ДГПЖ может быть эффективным лишь тогда, когда оно патогенетически обосновано [4, 6, 8].

На проходившем в феврале 2001 г. в Риме Международном совещании по лечению больных, страдающих заболеваниями предстательной железы, было отмечено, что в настоящее время в мире 85 – 90% больных ДГПЖ получают медикаментозное лечение, и только у 10 – 15% больных выполняют оперативные вмешательства [9].

При этом все участники этого Международного совещания отмечали, что медикаментозное лечение обязательно должно быть патогенетически обоснованным.

Ю.А. Пытель и А.З. Винаров [10] совершенно справедливо отмечают, что успехи современных исследований в познании патогенеза доброкачественной гиперплазии предстательной железы пока позволили лишь приподнять занавес неизвестности в объяснении механизмов развития данного страдания, а наших знаний еще недостаточно для того, чтобы уверенно трактовать патогенез гиперплазии простаты. Вместе с тем известно, что медикаментозное лечение ДГПЖ будет наиболее эффективным лишь тогда, когда оно патогенетически обосновано, что крайне важно учитывать при лечении данного заболевания. Современные знания этиологии и патогенеза доброкачественной гиперплазии простаты позволили фармакологам создать новые эффективные лекарственные средства для лечения данного заболевания (ингибиторы 5- α -редуктазы, блокаторы α -1-адренорецепторов, полиеновые антибиотики, блокирующие поступление стероидов из желудочно-кишечного тракта и др.).

Принципы применения этих препаратов базируются на современных представлениях о патогенезе заболевания.

В работах последнего времени подчеркивается, что этиология и патогенез ДГПЖ являются многофакторными.

Давно была известна роль мужского полового гормона тестостерона как в нормальном росте предстательной железы, так и в развитии ДГПЖ. Еще в 1884 г. Ф.И.Синицын [11] предложил двустороннюю орхэктомию с целью «радикального» лечения гипертрофии простаты, а в 1940 г. С.Huggins и R.Stevens [7] на более высоком научном уровне обосновали связь между объемом предстательной железы и гормональным статусом. С тех пор все авторы считают, что в патогенезе ДГПЖ важнейшее значение принадлежит половым гормонам. Известно, что у мужчин в возрасте от 40 до 50 лет наблюдается период наиболее глубокой перестройки гормональной регуляции, при этом отмечается снижение уровня циркулирующего в крови тестостерона и увеличение концентрации эстрадиола [7].

Снижение количества общего и свободного тестостерона сыворотки крови, усиление процессов периферической ароматизации тестостерона и андростендиола и образование эстрадиола приводят к относительному повышению уровня эстрогенов в мужском организме [12]. Последние способствуют активации фибробластов, выработке фибропластического фактора роста и пролиферации соединительной ткани в предстательной железе [13].

Следовательно, не только андрогены, но и эстрогены имеют значение в патогенезе ДГПЖ. В последние годы было доказано, что под воздействием как андрогенов, так и эстрогенов происходит активация факторов роста, усиливающих процессы пролиферации стромального и эпителиального компонентов [4, 7, 10, 13, 14].

Исследования последних лет позволили расширить наши представления о патогенезе доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Так, была доказана важнейшая роль гипоталамо-гипофизарно-гонадной взаимозависимости, обеспечивающей рост предстательной железы. Определено, что лютеинизирующий гормон проникает в переднюю долю гипофиза и определяет выделение фолликулостимулирующего и аденокортикотропного гормонов. Лютеинизирующий гормон воздействует на интерстициальные клетки яичек и стимулирует продукцию мужского полового гормона – тестостерона. В яичках синтезируется около 95 % общего количества

тестостерона. Из общего количества циркулирующего в крови тестостерона 98 % связано с белками плазмы и лишь 2 % находится в свободном и биологически активном виде и проникает в клетки предстательной железы.

Изменение гормональных соотношений в организме мужчины явилось исходным пунктом в изучении этиологии и патогенеза доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В настоящее время существуют различные точки зрения относительно патогенеза ДГПЖ, но важнейшее значение все авторы придают метаболизму тестостерона в дигидротестостерон в клетках простаты [6 – 10, 15].

Превращение свободного тестостерона в дигидротестостерон в клетках предстательной железы регулируется воздействием фермента 5- α -редуктазы. В цитоплазме клетки дигидротестостерон связывается с андрогенным белковым рецептором и формируется андрогеннорецепторный комплекс. Этот комплекс проникает в клеточное ядро и активирует ДНК, что в свою очередь приводит к росту и дифференциации клеток предстательной железы, т.е. возникновению доброкачественной гиперплазии простаты.

Много работ посвящено роли эстрогенов в патогенезе ДГПЖ [7, 10, 12, 13, 16]. Доказано, что эстрогены также играют важную роль в патогенезе ДГПЖ. Относительное повышение уровня эстрогенов, которые в мужском организме образуются преимущественно путем конверсии андростендиола в эстродиол при участии энзим-комплекса ароматазы, способствует выработке фибропластического фактора роста и пролиферации стромального компонента в предстательной железе. По нашим данным [14], средние уровни эстрогена и эстрадиола у больных ДГПЖ выше в стромальной ткани предстательной железы (6,8 ммоль/мг и 7,4 ммоль/мг соответственно), чем в эпителиальной ткани (3,3 ммоль/мг и 5,0 ммоль/мг). Имеются данные о том, что наибольшая активность ароматазы в предстательной железе приходится на периуретральную зону, что имеет значение в происхождении ДГПЖ [17].

При старении мужского организма усиливаются процессы ароматизации андростендиола и тестостерона, что приводит к относительному повышению содержания эстрадиола [18]. Эффект эстрагенов осуществляется опосредованно через так называемые факторы роста. В настоящее время выделены три фактора роста предстательной железы: эпидермальный фактор роста (EgF), трансформирующий фактор роста (TgF-alfa) и фактор роста фибробластов (vFgF). Под воздействием эс-

трогенов происходит активация факторов роста, которые усиливают процессы пролиферации стромального компонента в предстательной железе. Эстрогенные рецепторы находятся преимущественно в ядрах клеток стромы предстательной железы, поэтому эффект эстрогенов реализуется на уровне стромальной ткани.

В работах последнего времени подчеркивается значение стромы и стромально-эпителиальных взаимоотношений в индуцировании простатического роста и патогенеза ДГПЖ [14, 16, 19]. У больных ДГПЖ ткань этого органа зачастую на 70% и более состоит из стромального компонента. Известно, что у больных ДГПЖ при гистологическом исследовании ткани удаленной предстательной железы могут быть выявлены следующие морфологические формы заболевания: 1) преимущественно железистая гиперплазия; 2) преимущественно стромальная гиперплазия; 3) смешанные формы. Если в нормальной предстательной железе соотношение стромальной и эпителиальной ткани составляет 2:1, то у больных ДГПЖ это соотношение может быть 5:1 и даже выше. Последние морфометрические исследования подтверждают важную роль стромальных образований в развитии ДГПЖ [14, 20].

В последние годы было доказано, что небольшая часть 5- α -дигидротестостерона у больных ДГПЖ под воздействием фермента 3- α -редуктазы превращается в 5- α -андростандиол, который выполняет роль биологического блокатора α -1-адренорецепторов простаты и определяет координированную работу детрузора и замыкательного механизма шейки мочевого пузыря [10]. По мере активации образования андрогенно-рецепторного комплекса в клетках предстательной железы уменьшается количество 5- α -андростандиола, что лежит в основе увеличения количества и повышения активности α -1-адренергических рецепторов простаты. Это приводит к дискоординации в работе мускулатуры мочевого пузыря и замыкательного механизма его шейки.

Таким образом, современные представления о развитии ДГПЖ позволяют заключить, что патогенез этой болезни является многофакторным: 1) превращение тестостерона под воздействием фермента 5- α -редуктазы в дигидротестостерон способствует пролиферации эпителия предстательной железы, т.е. железистой гиперплазии; 2) относительное повышение уровня эстрогенов приводит к пролиферации клеток стромы, т.е. к стромальной гиперплазии; 3) уменьшение количества 5- α -андростандиола приводит к увеличению функциональной активности и количества α -1-адренорецепторов

предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры, приводящим к сокращению гладкой мускулатуры этих органов, что лежит в основе развития динамического компонента и появлению ирритативных симптомов заболевания. Кроме того, нарушение метаболических процессов в ткани предстательной железы, по мнению Ю.А. Пытеля и А.З. Винарова [10], приводит к возникновению расстройств кровообращения в предстательной железе и присоединению асептического воспалительного процесса. Асептический воспалительный процесс, сопровождаемый отеком предстательной железы, имеет важное значение в патогенезе заболевания, т.к. высвобождение лимфоцитами тромбоцитоподобного фактора роста может играть важную роль в пролиферации простатических клеток, а отек органа, как механический фактор, способствует усилению обструктивных симптомов болезни.

Развитие представлений о значении фермента 5- α -редуктазы в патогенезе ДГПЖ привело к созданию препаратов, ингибирующих этот фермент. В настоящее время применяют как синтетические (проскар фирмы MSD, США), так и растительные (пермиксон фирмы Пьер Фабр, Франция) ингибиторы 5- α -редуктазы [4, 6, 7, 17, 19].

Для снижения уровня эстрогенов и регуляции роста стромального компонента предстательной железы применяют мепартрицин (ипертрофан-40), являющийся полусинтетическим производным полиенов. Этот препарат также оказывает патогенетическое действие, ибо снижает концентрацию эстрогенов как в сыворотке крови, так и в ткани предстательной железы, так как необратимо связывается с эстрогенами в кишечнике с образованием нерастворимого комплекса [14, 21 – 28].

Появление представлений о роли α -1-адренорецепторного аппарата предстательной железы, шейки мочевого пузыря и простатического отдела уретры в патогенезе ДГПЖ способствовало применению различных α -адреноблокаторов при консервативном лечении этого заболевания, что является патогенетически вполне обоснованным [7, 17, 19].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Schroder FH, Altwein JE. Development of benign prostatic hyperplasia. In: *Benign Prostatic Hyperplasia. A diagnosis and treatment primer*. Oxford, 1992; 31–50
2. Лопаткин НА. Об осложнениях аденомэктомии простаты и способах их лечения. *Урол и нефрол* 1982; (1): 3–9
3. Ткачук ВН, Лукьянов АЭ. Анализ снижения летальности при аденоме предстательной железы. Всероссийский съезд урологов, 8-й: Тезисы докл. М., 1988: 354–356
4. Пытель ЮА. Медикаментозная терапия гиперплазии простаты. Пленум Всеросс. общества урологов: Тезисы док-

ладов. Саратов, 1994: 5-19

5. Roos N, Wennberg J. Mortality and re-operation after open and trans-urethral resection of the prostate for benign prostatic hyperplasia. *New Engl J Med* 1989; 320: 1120-1124

6. Ткачук ВН. Наш опыт лечения больных доброкачественной гиперплазией простаты препаратом «Проскар». Пленум Всеросс. об-ва урологов: Тезисы докл. Кемерово, 1995: 313 – 315

7. Ткачук ВН, Аль-Шукри СХ, Корниенко ВИ, Лукьянов АЭ. Медикаментозное лечение больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. СПб., 2000; 104

8. Badia H, Carcia-dosa V, Dal-Re R. Ten-language translation and harmonization of the International Prostate Symptom Score: Developing a methodology for multinational clinical trials. *Europ Urol* 1997; 31: 129-140

9. Marberger M. Evolution in the understanding of BPH: Disease Progression. *Changing Perspectives on Prostate Disease: Abstracts*. Rome, 2001:6

10. Пытель ЮА, Винаров АВ. Этиология и патогенез гиперплазии предстательной железы. В: *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. Лопаткин НА, ред. М., 1997:19-32

11. Сеницын ФИ. Двусторонняя кастрация с целью радикального лечения гипертрофии простаты. *Летопись хирургич об-ва в Москве* 1884;13 (1): 48

12. Kley HK, Nieschlag E, Bidlingmaier K. Possible age-dependent influence of estrogens on the binding of testosterone in plasma of adult men. *Horm Metab Res* 1974; 6: 213-221

13. Scerwood E, Fong C, Lee C. Basic fibroblast growth factor: a potential mediator of stromal growth in the human prostate. *Endocrinology* 1992; 130: 2955-2963

14. Ткачук ВН. Место мепартрицина (ипертрофана-40) в лечении больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы (Пособие для врачей). СПб., 2001: 20

15. Robinson E, Neal D. Effect of the 5 -alfa-reductase inhibitor, epristeride on the synthesis of growth factors from human prostatic stromal and epithelial cultures. *Eur Urol* 1996; 30; S-2: 27

16. Partin AW, Oesterling J, Epstein J. Influence of age and endocrine factors on the volume of the benign prostatic hyperplasia. *Journ Urol* 1991; 145: 405-409

17. Сивков АВ. Медикаментозная терапия доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В: Лопаткин НА, ред. *Доброкачественная гиперплазия предстательной*

железы. М., 1999: 91-116

18. Jehle C, Delos S, Martin P. Comparative inhibition of the type 1 and type 2 alpha-reductase activity by the N-hexane lipid-sterol extract of *Serenoa Repens* and Finasteride. In: Dimopoulou, Di Silerio F, eds. *BPH from molecular biology to patient relief*. Monduzzi Editore, 1996; 21-33

19. Лопаткин НА, ред. *Руководство по урологии*. Том. 3. Медицина, М., 1998; 368-522

20. Кудрявцев ЮВ, Романова ЛМ. Морфологические изменения в ткани предстательной железы при доброкачественной гиперплазии. В: Лопаткин НА, ред. *Доброкачественная гиперплазия предстательной железы*. М. 1999; 37-45

21. Горюнов ВГ, Деревянко ИИ. Применение препарата ипертрофан в лечении аденомы предстательной железы. Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы докладов. Саратов, 1994; 39-40

22. Горячев ИА, Левковский НС, Петров СБ. Оценка эффективности ипертрофана и трианола в лечении больных аденомой предстательной железы. Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы докладов. Курск, 1993: 47-49

23. Лоран ОБ, Зайцев АВ, Сегал АС. Применение препарата ипертрофан у больных аденомой предстательной железы. Пленум Всероссийского общества урологов: Тезисы докладов. Пермь, 1994: 267-270

24. Петров СБ. Ипертрофан в лечении больных с гиперплазией предстательной железы. Современные методы медикаментозного лечения больных доброкачественной гиперплазией простаты: Тезисы докладов. СПб, 1998:10

25. Cichetti F. Mepartricin on BPH: Dosage, response study and verification of mepartricin absence from blood. *Rev Ynal Biol Meg* 1988; 8: 42-45

26. Lotti T, Mirone V, Prezioso D. Observation on some hormone fractions in patients with BPH treated with mepartricin. *Current Ther Res* 1988; 44: 402-406

27. Shakuuton S, Bando K, Yoshinaka Y. Effects of mepartricin, a polyene macrolide agent, on fecal excretion and serum concentration of estrogen and number of prostatic estragen receptor in immature rats. *Prostate* 1999; 38: 17-27

28. Tosto A, Dattolo E, Semi S. A double-blind study of effects of Mepartricin in the treatment of obstruction due to benign prostatic hyperplasia. *Current Ther Res* 1995; 56 (12): 88-96

Поступила в редакцию 7.04.2004 г.

© В.Г.Сиповский, И.К.Клемина, А.А.Кисина, Е.С.Рысс, Е.В.Антонова, Ю.А.Ермаков, И.Г.Каюков, 2004
УДК 616.61-007

*В.Г. Сиповский, И.К. Клемина, А.А. Кисина, Е.С. Рысс, Е.В. Антонова,
Ю.А. Ермаков, И.Г. Каюков*

СЛУЧАЙ ВЫЯВЛЕНИЯ ОЛИГОМЕГАНЕФРОНИИ У ВЗРОСЛОГО

*V.G. Sipovsky, I.K. Klemina, A.A. Kisina, E.S. Ryss, E.V. Antoniva,
Yu.A. Ermakov, I.G. Kayukov*

A CASE OF DETECTION OF OLIGOMEGANEPHRONIA IN AN ADULT

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

Ключевые слова: олигомеганефрония, гипоплазия почек, хроническая болезнь почек.

Key words: oligomeganephronia, hypoplasia of the kidneys, chronic disease of the kidneys.

Олигомеганефрония впервые описана в 1962 году. Состояние считается вариантом почечной гипоплазии, особенностью которого является уменьшение количества нефронов. Олигомеганефрония обычно манифестирует уже в раннем детском возрасте и с течением времени неизбежно приводит к терминальной почечной недостаточности [1]. Тем не менее сейчас появляется все больше данных о том, что олигомеганефрония может выявляться и у взрослых, или во всяком случае пациенты с олигомеганефронией могут представлять определенную терапевтическую проблему для «взрослых» нефрологов [2], которые должны вести таких пациентов в конечных стадиях хронической болезни почек (ХБП). Ниже мы приводим наблюдение, иллюстрирующее возможность выявления олигомеганефронии у взрослого пациента молодого возраста.

Больной М. 20 лет, студент, поступил в клинику 3.02.2004 г. в плановом порядке с жалобами на неопределенный, периодически возникающий дискомфорт в поясничной области.

Из анамнеза известно, что в возрасте 14 лет при случайной сдаче анализа мочи (профосмотр) выявлена протеинурия (1,0 г/л). Субъективно жалоб не предъявлял. Гипертензии, отеков, дизурических расстройств не было.

В 2000 г. при сдаче анализа мочи вновь выявлена протеинурия (более 1,0 г/л), единичные эритроциты в п/з, незначительная лейкоцитурия и цилиндрурия. В том же году обследован стационарно в нефрологическом отделении, но нефробиопсия не выполнялась. Обнаружена аномалия развития почек: удвоение левой почки. Функциональное состояние почек в то время было не нарушенным. Обсуждался вопрос о наличии хронического гломерулонефрита. Проходил стационарное обследование в 2001 г., и вновь пациент и его родственники отказались от проведения диагностической нефробиопсии.

Тогда же выполнена компьютерная томография почек (КТ). Обнаружена КТ-картина диффузных изменений паренхимы обеих почек по типу нефросклероза. Данных за объемный процесс не получено. В периодически сдаваемых анализах мочи выявлялась довольно стойкая протеинурия, как правило, на уровне 1,0 г/сут. В январе 2004 г. в анализах мочи белок 1,1-3,3 г/л, лейкоциты 0-1 в п/з, единичные эритроциты. Уровень суточной протеинурии (СП) составил 3,6 г/сут. В связи с этим был вновь госпитализирован для уточнения диагноза.

Из анамнеза жизни. Родился в г. Элиста. Наследственность не отягощена, вес при рождении 3,100 кг. С 2000 г. проживает в Санкт-Петербурге. Условия жизни в детстве хорошие. В армии не служил.

В детстве перенес корь. В 1999 г. оперирован по поводу варикоцеле. Во взрослом возрасте страдал только ОРВИ. Указаний на пищевую или лекарственную аллергию не было. Мать здорова. Об отце или других родственниках сколь-нибудь подробных сведений получить не удалось.

При поступлении состояние удовлетворительное, сознание ясное, рост 187 см, масса тела 73 кг, кожные покровы чистые, суставы не изменены. Подкожно-жировая клетчатка распределена равномерно, отмечалась небольшая пастозность лица.

Пuls 68 уд./мин, ритмичный, обычных свойств. Границы относительной и абсолютной сердечной тупости не изменены. Тоны сердца не изменены, шумов нет. Артериальное давление 100/60 мм рт. ст. При перкуссии легких ясный легочный звук, границы легких не изменены. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Печень не выступает по L. medioclavicularis из-под реберной дуги. Край ее мягкий, безболезненный. Почки не пальпировались, болезненности в мочеточниковых точках и при поколачивании по пояснице не выявлялось.

Клинический анализ крови. Hb – 159 г/л, Er – $4,8 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель – 0,99, тромбоциты – 221×10^9 /л, L – $4,8 \times 10^9$ /л, (палочкоядерные – 1%, сегментоядерные – 66%, эозинофилы – 2%, базофилы – 1%, лимфоциты – 23%, моноциты – 7), СОЭ – 2 мм/час.

Биохимическое исследование сыворотки крови: общий белок – 71 г/л (альбумины-56,8%, глобулины-43,2%: α_1 -2,3%, α_2 -11,3%, β -15,0%, γ -14,6%), креатинин – 0,18 ммоль/л, мочевина – 10,0 ммоль/л, мочевая кислота – 0,44 ммоль/л, С-реактивный белок (-), холестерин – 5,4 ммоль/л, глюкоза – 4,3 ммоль/л, билирубин – 9,8 мкмоль/л, АСАТ-0,48, АЛАТ-0,54, Na-141 ммоль/л, К-5,0 ммоль/л, Са_(ионизированный) – 1,16 ммоль/л, Fe-10,0 мкмоль/л.

Протромбиновый индекс -104%, Фибриноген – 2,88.

Пробы на HCVAb и HbsAg отрицательные, Форма 50 – отрицательная.

Электрокардиографически регистрировалась синусовая аритмия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 64 в мин, нарушение внутрижелудочковой проводимости по правой ножке пучка Гиса.

При рентгенографии грудной клетки признаков патологии не выявлено.

При внутривенной урографии от 03.01.2001 тени почек расположены обычно. Выведение контраста справа замедлено с 3-й минуты, полостная система левой почки удвоена. Тонус полостных систем снижен. Тонус мочеточников снижен. Размеры почек – справа 10 x 4,5 см, слева – 11 x 5 см.

Сонография почек от 07.12. 2001: снижение почечного индекса слева, снижение почечного кровотока слева, удвоение чашечно-лоханочной системы слева.

Проба Зимницкого: ночной диурез – 810 мл, дневной диурез – 1000 мл, относительная плотность мочи 1008 – 1013.

Общий анализ мочи 6.02.2004. Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1010, белок – 0,74 г/л, L – 0-2 в п/з, Eг – 0-1 в п/з. Общий анализ мочи 10.02. 2004. Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1002, белок – 1,0 г/л, L – 0-1 в п/з, Eг – 0-1 в п/з. Общий анализ мочи 13.02. 2004. Цвет – с/ж, реакция – кислая, относительная плотность – 1012, белок – 1,04 г/л, L – 0-1 в п/з, Eг – 0-1 в п/з, единичные гиалиновые цилиндры.

Функциональное исследование почек. Концентрации в сыворотке крови: креатинина – 0,18 ммоль/л, мочевины – 10,6 ммоль/л, калия – 5,2 ммоль/л, натрия – 141 ммоль/л, кальция общего – 2,5 ммоль/л, кальция ионизированного – 1,11 ммоль/л, хлора – 104 ммоль/л, неорганического фосфора – 1,2 ммоль/л. Концентрации в моче: креатинина – 7,9 ммоль/л, мочевины – 218 ммоль/л, калия – 26 ммоль/л, натрия – 99 ммоль/л, кальция 1,0 ммоль/л, хлора – 104 ммоль/л, неорганического фосфора – 14,2 ммоль/л. Суточный диурез – 1,9 л. Суточная экскреция: креатинина – 15,01 ммоль, мочевины – 414,2 ммоль, калия – 49,4 ммоль, натрия – 188 ммоль, кальция 1,9 ммоль, хлора – 197,6 ммоль, неорганического фосфора – 27 ммоль, титруемых кислот – 38 ммоль, ионов аммония-19,0 ммоль, мочевой кислоты – 4,24 ммоль. pH мочи – 5,0.

Клиренс креатинина (Ccr)-51,1 мл/мин, СП-2,51 г/сут. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), оцененная согласно уравнению MDRD₇ – 42,4 мл/мин.

Таким образом, по результатам функционального обследования почек определялись следующие нарушения: начальная азотемия, снижение СКФ, оцененной как по клиренсу креатинина, так и формуле MDRD₇. Кроме того имели место уменьшение клиренса кальция (0,47 мл/мин) и закономерное нарастание экскретируемых фракций натрия (EF_{Na}), хлора (EF_{Cl}), неорганического

фосфора (EF_P) – 1,60; 2,28; 26,96%, соответственно. Отмечалась высокая суточная экскреция аммиака и мочевой кислоты. Подобные изменения соответствуют хронической почечной недостаточности (ХПН) IIА ст. или ХБП 3 ст.

Данные морфологического исследования нефробиоптата. При световой микроскопии (8 стандартных окрасок) определялся корковый слой с числом клубочков до 11, из них 2 склерозированы полностью. Отмечается двукратное уменьшение числа клубочков на единицу площади. Размер клубочков увеличен в 4 раза. Клубочки тонкопетлистые, без признаков клеточной пролиферации и увеличения мезангиального матрикса. Капсулы клубочков несколько утолщены. Базальные мембраны капилляров клубочков тонкие. Фуксинофильных отложений не определяется. В одном клубочке гиалиноз приводящей артерии. Дистрофия эпителия канальцев умеренная, зернистая. Несколько участков очагового склероза стромы, в зоне склероза много пенистых клеток. Артерии среднего калибра не изменены. Реакция с Конго-Рот отрицательная.

Заключение по данным световой микроскопии: данных в пользу гломерулонефрита нет, признаки умеренно выраженной олигомеганефронии. Данные морфологического исследования представлены на рис. 1 и 2.

При иммунофлюоресцентном исследовании биоптата (использовались антисыворотки анти Ig, анти IgG, анти IgM, анти IgA, анти C₃, анти C₁) выявлено отсутствие отложений иммуноглобулинов в клубочках и тубулоинтерстициальной системе.

Заключение – олигомеганефрония.

Окончательный диагноз: олигомеганефрония, удвоение левой почки, изолированный мочевого синдром, ХБП III, ХПН IIА.

Как отмечают L. W. Welling и J. J. Grantham [1], олигомеганефрония, или олигонефрическая гипоплазия, является одной из форм истинной гипоплазии почек. Почки при этом состоянии, как правило, малы по размерам (масса обеих почек у детей составляет менее 20 г), обычно состоят из одной или нескольких долей. Популяция нефронов не превышает 20% от нормы. В то же время клубочки увеличены в диаметре примерно в два раза, по площади в пять раз, а по объему – в двенадцать. Проксимальные канальцы увеличены еще больше. Их длина в четыре раза больше нормальной, а объем может превышать обычный в семнадцать раз. Все это часто сочетается с расширением юкстагломерулярного аппарата, а в канальцах нередко отмечаются небольшие дивертикулы. Эти изменения рассматриваются как попытка компенсации резкого уменьшения массы функционирующих нефронов и в конечном итоге приводят к развитию выраженного гломерулярного склероза, интерстициального фиброза и тубулярной атрофии. В поздних стадиях заболевания по гистологической картине олигомеганефронию трудно отличить от гломерулонефрита или пиелонефрита в фазе выраженного склероза. Она также

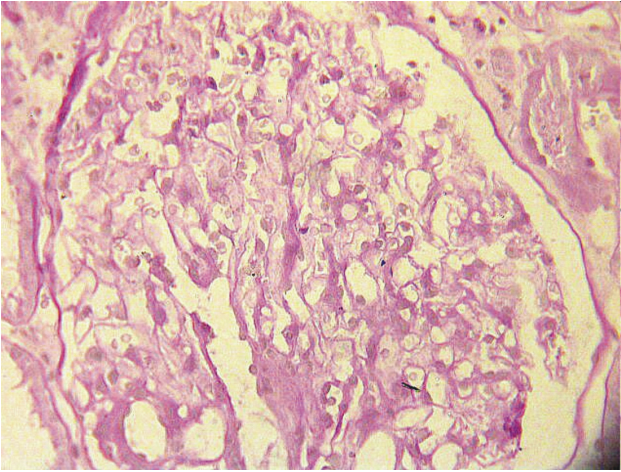


Рис. 1. Увеличенный в размерах тонкопетлистый клубочек без пролиферации и расширения мезангиального матрикса (PAS-реакция, увеличение $\times 400$).

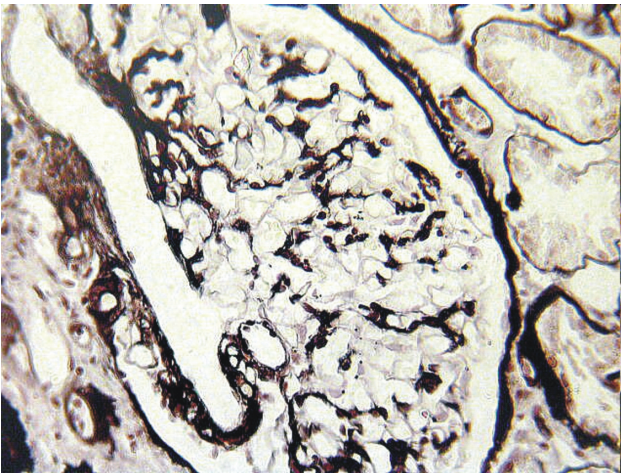


Рис. 2. Увеличенный клубочек с тонкими базальными мембранами, без расширения мезангиального матрикса и клеточной пролиферации. Умеренный склероз капсулы Шумлянско-Боумана (серебрение по Джонс-Моури, увеличение $\times 400$).

довольно редко сочетается с другими аномалиями мочевыводящих путей.

Олигомеганефрония, как правило, выявляется у детей уже на первом-втором годах жизни. В этом возрасте она проявляется полиурией, полидипсией, диареей, рвотой, острой дегидратацией. У пациентов выявляется нарушение реабсорбции ионов натрия, снижение клиренса креатинина, метаболический ацидоз со сниженными значениями HCO_3^- и повышенной сывороточной концентрацией Cl^- , умеренной, но неуклонно прогрессирующей протеинурией. Нарушения функций почек развиваются в течение 10-15 лет и, вероятно, ассоциируются с нарастанием общей массы тела по отношению к массе почек, развитием гломерулярного склероза, атрофии канальцев и интерстициального склероза.

Артериальная гипертензия появляется в стадии терминальной почечной недостаточности. Лечение сводится к гемодиализу и трансплантации почки.

Однако имеются данные [2], которые указывают на возможность манифестации олигомеганефронии у взрослых. Так или иначе, это объясняется врожденным уменьшением числа нефронов. По мере нарастания общей массы тела на фоне врожденного дефицита числа нефронов может проявиться симптоматика заболевания.

Есть предположение, что развитие олигомеганефронии во многом связано с нарушениями питания беременных. Интересно, что не обнаружена связь между наличием этого состояния и доношенностью беременности, что может указывать на формирование данной патологии на достаточно ранних сроках внутриутробного развития.

Так или иначе, предполагается врожденный, а не наследственный характер данной патологии [3,4]. Однако при этом состоянии обнаружена вероятность мутации, относящейся к PAX2-фактору транскрипции [5], что, однако, требует дальнейшего подтверждения.

В нашем случае больной со случайно выявленным мочевым синдромом с умеренной и высокой протеинурией наблюдался нефрологом в течение 6 лет с 14-летнего возраста. Основной диагностической гипотезой был хронический гломерулонефрит, так же обсуждался хронический интерстициальный нефрит (хронический пиелонефрит) на фоне удвоения левой почки. Однако смущало стойкое отсутствие осадка в общих анализах мочи на фоне прогрессирования протеинурии, нормальные цифры артериального давления, стерильность мочи. Так же не было четких оснований для подозрения как на первичный, так и на вторичный амилоидоз. У больного прогрессировала ХПН. В связи с явной диссоциацией результатов клинико-лабораторного и инструментального наблюдения единственным диагностическим методом явилась прижизненная нефробиопсия, которая и позволила выявить олигомеганефронию.

Одной из особенностей настоящего наблюдения является позднее выявление диагноза олигомеганефронии. Этот случай долго маскировался под диагнозом хронического гломерулонефрита, хотя более внимательный анализ доступных результатов клинического наблюдения мог заставить усомниться в нем. Настораживало отсутствие клинических проявлений в виде нефротического, нефритического синдромов, артериальной гипертензии, стабильного отсутствия мочевого осадка на протяжении 5-6-летнего наблюдения за больным, прогрессирование азотемии и нарастающая протеинурия. Тем не менее, диагноз заболевания мог быть установлен только при прижизненном морфологическом исследовании почек, которое, к сожалению, было выполнено гораздо позже, чем нужно. Поздняя ди-

агностика олигомеганефронии у рассматриваемого пациента, безусловно, связана не только (и не столько) с несвоевременным проведением диагностической нефробиопсии. Более важное значение здесь может иметь сравнительно медленное прогрессирование ХБП, что возможно связано со сравнительно умеренным уменьшением числа нефронов. Тем не менее, данный случай четко иллюстрирует то, что на фоне врожденного уменьшения массы нефронов развитие почечной недостаточности становится неизбежным. У этого больного уже имеет место начальная азотемия и снижение СКФ. К сожалению, мало оснований надеяться, что прогрессирование ХБП у него удастся замедлить, поскольку, как уже указывалось выше, методы лечения олигомеганефронии не разработаны. Известные нам руководства предлагают только ожидание наступления терминальной ХПН и последующее начало заместительной почечной терапии. Тем не менее, существующие представления о механизмах прогрессирования хронической болезни почек позволяют полагать, что обычные меры нефропротекции (малобелковая диета, ингибиторы ангиотензин I превращающего фермента, антагонисты AT1-рецепторов ангиотензина II, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов) могут быть, хотя бы частично, эффективными в плане замедления

прогрессирования почечной недостаточности. Во всяком случае, данному пациенту рекомендован прием лизиноприла, и он продолжает находиться под наблюдением клиники.

Данный случай служит ярким примером того, что олигомеганефрония не обязательно манифестирует в младенчестве, и может сочетаться с другими аномалиями мочевыделительной системы (удвоение левой почки у рассматриваемого больного). Наконец, это наблюдение подчеркивает необходимость своевременного выполнения диагностической нефробиопсии, поскольку только прижизненное морфологическое исследование ткани почек во многих случаях может решить вопрос о диагнозе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Welling LW, Grantham JJ. Cystic and developmental diseases of kidney. In; Brenner BM, ed. *Brenner & Rector. The Kidney 4th ed.* Saunders, Philadelphia et al, 1998: Vol.2, Chap. 38
2. Drukker A. Oligonephropathy: from a rare childhood disorder to a possible health problem in the adult. *Isr Med Assoc J* 2002; 4 (3):191-195
3. Potter EL. *Normal and abnormal development of the kidney.* Medical Publishers, Chicago, 1972
4. Schwarz RD, Stephens FD, Cussen LJ. The pathogenesis of renal dysplasia. III. Complete and incomplete urinary obstruction. *Invest Urol* 1981;19: 101-105
5. Salomon R, Tellier AL, Bitach TA. PAX2 mutations in oligomeganephronia. *Kidney Int* 2001; 59: 457-461

Поступила в редакцию 12.04.2004 г.

© И.В.Батракова, Н.Д.Савенкова, 2004
УДК 616.61-008.6-053.2-08.771.7

И.В. Батракова, Н.Д. Савенкова

ЦИТОСТАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА С МИНИМАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

I.V. Batrakova, N.D. Savenkova

CYTOSTATIC THERAPY OF NEPHROTIC SYNDROME WITH MINIMAL CHANGES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

Ключевые слова: нефротический синдром с минимальными изменениями у детей и подростков, цитостатическая терапия (алкилирующие соединения, ингибиторы транскрипции ДНК, ингибиторы синтеза нуклеотидов).

Key words: nephrotic syndrome, minimum alterations, children and juveniles, cytostatic therapy.

Нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ), преобладающий в структуре нефротического синдрома у детей, характеризуется:

- началом заболевания с 1 до 7 лет в 80-86%, с 7 до 14 лет в 20-14%, чаще у мальчиков (2:1), с отягощенным аллергологическим анамнезом (50-70%);
- симптомокомплексом чистого нефротического синдрома (протеинурия 1 г/м²/сут или 40 мг/м²/час, гипоальбуминемия равная или менее 25 г/л, диспротеинемия, гиперлипидемия 2 а, б типов, отеки);
- отсутствием гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек;
- гормоночувствительностью (нормализация анализов мочи в среднем на 9-11-й день назначения глюкокортикоидов и наступление клинко-лабораторной ремиссии);
- минимальными изменениями, определяемыми при светооптической и электронной микроскопии;
- острым, с исходом в ремиссию без последующих рецидивов (20-30%), рецидивирующим и часто рецидивирующим течением (70-80%);
- благоприятным прогнозом в большинстве случаев с исходом в выздоровление.

Диагноз НСМИ у детей 1-14 лет в типичных случаях ставится на основании характерных клинко-лабораторных данных, гормоночувствительности, не прибегая к биопсии [1-8].

На современном этапе педиатрическими нефрологическими школами вырабатана стратегия терапии

дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего, гормоночувствительного, гормонозависимого и осложненного вариантов НСМИ. Определены показания к цитостатической терапии рецидивирующего и часто рецидивирующего НСМИ. Однако многие вопросы актуальной проблемы цитостатической терапии НСМИ у детей остаются дискуссионными и еще не нашли своего окончательного решения.

Первоначальное лечение глюкокортикоидами начинают у детей в возрасте от 1 до 14 лет с чистым нефротическим синдромом (при отсутствии гематурии, артериальной гипертензии и нарушения функции почек), не прибегая к биопсии [1-8].

По отношению к глюкокортикоидной терапии различают гормоночувствительные, гормонозависимые, гормонорезистентные варианты НСМИ (рис. 1).

Дебют НСМИ у детей, как правило, отличается гормоночувствительностью в 95-98%. Исход НСМИ в полную клинко-лабораторную ремиссию без последующих рецидивов констатируют в 20%-30%, рецидивирующее и часто рецидивирующее течение НСМИ в 70-80% (рис. 2).

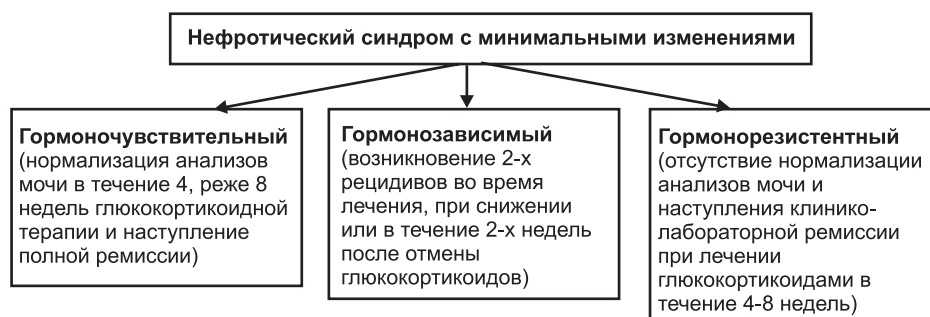


Рис. 1. Варианты ответа НСМИ у детей и подростков на глюкокортикоидную терапию.

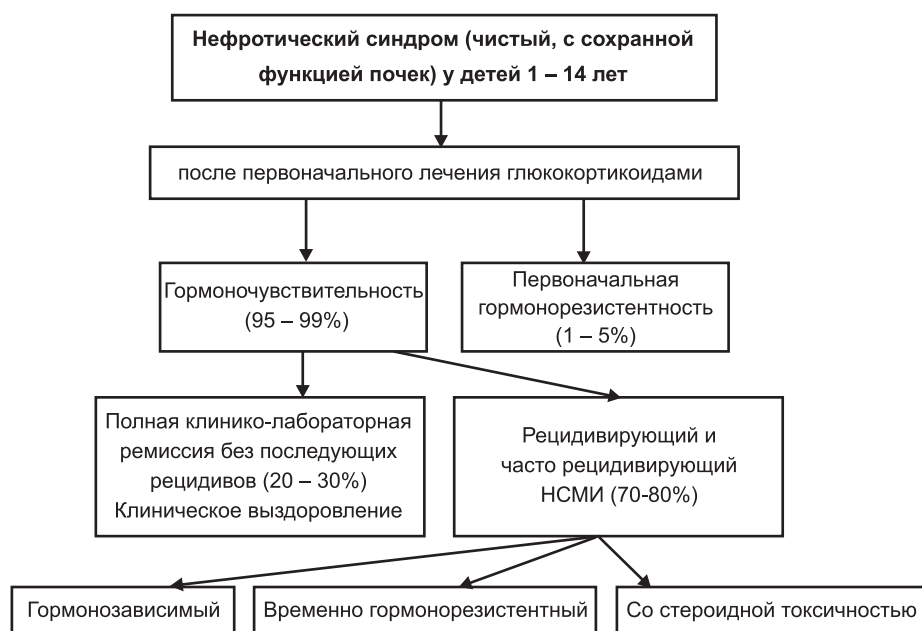


Рис. 2. Исход НСМИ у детей и подростков после первоначальной глюкокортикоидной терапии.

Цитостатическая терапия

Вопрос о назначении цитостатической терапии возникает у детей и подростков с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ. Очень редко назначают цитостатики в дебюте НСМИ детям, отличающимся гормонорезистентностью в 1-5%.

У детей и подростков с НСМИ применяют ци-

применять при стероидной токсичности, зависимости, резистентности [1–13].

Одним из первых показаний к назначению цитостатической терапии у детей с часто рецидивирующим, но гормоночувствительным НСМИ принято считать высокий риск и развитие стероидной токсичности (стероидные диабет, остеопо-

тостатики: алкилирующие соединения (хлорбутин, циклофосфан), ингибиторы транскрипции ДНК (циклоспорин А, неорал-сандиммун), ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил – ММФ) (табл.1).

Согласно рекомендациям APN (Arbeitsgemeinschaft für Padiatrische Nefrologie), ISKDC (Internacional Study of Kidney Disease in Children) и большинства отечественных и зарубежных школ педиатров-нефрологов, цитостатическую терапию детям и подросткам с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ следует

Цитостатики, применяемые при НСМИ у детей
(по данным отечественной и зарубежной литературы)

Таблица 1

Препарат	Механизм действия	Суточная дозировка и длительность терапии
Алкилирующие соединения Хлорбутин (Leykeran) Циклофосфан (Cichlophosphamidum, Endoxan)	В реакции алкилирования замещение атома водорода на алкильную группу CH_2+ . Соединение с гуаниновым остатком цепи ДНК приводит к нарушению синтеза или удвоения. Карболирование лизинового остатков белков ведет к разрыву молекулы ДНК, нарушению репарации. Иммуносупрессивный эффект-подавление продукции и пре В-клеток, пре Th1-клеток.	Хлорбутин-0,15-0,3 мг/(кг·сут) 8-12 нед. циклофосфан-2-2,5 мг/(кг·сут) 8-12 нед. эндоксан 2,5-3,0 мг/(кг·сут) 8 нед.
Ингибитор синтеза нуклеотидов Мизорибин (Mizoribine)	Селективное ингибирование инозин монофосфат синтетазы и гуанозин монофосфат синтетазы, приводящее к полному ингибированию синтеза гуанин нуклеотида. Блокирует Т-клеточную пролиферацию путем гуанин нуклеотид – зависимого механизма.	Мизорибин-3-5 мг/(кг·сут) 6-12 мес
Ингибитор синтеза нуклеотидов Микофенолат мофетил (ММФ) (Mycophenolate mofetil)	Обратимо ингибирует инозинмонофосфатдегидрогеназу, подавляя синтез гуаниновых нуклеотидов. Иммуносупрессивное действие ММФ обусловлено подавлением функции Т- и В-клеток, снижением уровня цитотоксических Т-лимфоцитов, продукции антител.	ММФ –0,5-1,0 г/сут, 600 мг/м ² -1000 мг/м ² 6 мес. Начаты контролируемые исследования у детей
Ингибитор транскрипции ДНК Циклоспорин А (Сандиммун-неорал) (Ciclosporin)	Ингибитор транскрипции ДНК. Подавляет активность Т-клеток хелперов в момент представления антигена, Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН-γ), экспрессии мембранных ИЛ-2 рецепторов на Т-лимфоцитах.	Циклоспорин-А, неорал-сандиммун 3-5-6 мг/(кг·сут), 2,5-3 мг/(кг·сут) или [100-150 мг/(м ² ·сут)] 6-12 мес

Таблица 2

Результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных исследований эффективности терапии алкилирующими цитостатиками часто рецидивирующего, гормонозависимого НСМИ у детей и подростков (по данным отечественной и зарубежной литературы)

Метод исследования, авторы, годы	Вариант НСМИ, количество детей. Режимы цитостатической терапии НСМИ	Результаты. Продолжительность ремиссии, частота рецидивов в %
W.Grupe и соавт.(1976) рандомизированное контролируемое исследование	Часто рецидивирующий и стероидозависимый НСМИ 1) преднизолон+хлорамбуцил 0,1-0,2 мг/кг/сут 6-12 нед (n=10) 2) преднизолон n=11	1) Полная ремиссия 19 мес в 100% 2) В течение 7 мес рецидив НС у 11 пациентов (100%)
Ретроспективное исследование A.J.Pennisi и соавт. (1976)	Стероидозависимый НС 1) циклофосфамид 3-5 мг/кг/сут 6-8 нед и преднизолон через день (n=29) 2) циклофосфамид 3-5 мг/кг/сут 12 нед и преднизолон через день (n=24)	1) В 42% - рецидивы в течение 1 года. 21% - полная ремиссия в течение 3,5 года. 2) В 8% - рецидивы в течение 1 года. 63% - ремиссии за 3,5 года.
Рандомизированное контролируемое исследование ISKDC (1974)	Часторецидивирующий НСМИ 1) преднизолон (n=26) 2) преднизолон в интермиттирующем режиме+циклофосфамид в течение 42 дней (n=27)	1) В 88% - рецидивы за 22 месяца. 2) В 48% - рецидивы за 22 месяца.
APN, (1987) рандомизированное исследование 2 режимов, продолжительность терапии циклофосфамидом 12 нед и 8 нед.	Стероидозависимый НСМИ 1) преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=18) 2) преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 8 нед (n=18) (1982)	1) Полная ремиссия более 24 мес (у 12 из 18) в 67% 2) Более 2 лет – полная ремиссия в 22%
N.Ueda и соавт. (1990) рандомизированное контролируемое исследование	Стероидозависимый НСМИ 1) преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 8 нед (n=32) 2) преднизолон через день per os + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=41)	1) Полная ремиссия более 24 мес в 25% 2) Полная ремиссия более 24 мес (у 10 из 41) в 24%
A.Takeda и соавт. (1998)	Часто рецидивирующий стероидозависимый НСМИ преднизолон+циклофосфан 2-2,5 мг/кг/сут 8-12 нед	Полная ремиссия в 42,9% в течение 1 года
M.J.Kemper и соавт. (1999, 2000)	Стероидозависимый НСМИ преднизолон + циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед (n=20)	Полная ремиссия более 24 мес (у 6 из 20) в 30%
U.Vester и соавт. (1999 и 2001) ретроспективный анализ	Часто рецидивирующий и стероидозависимый НСМИ n = 62 (1999) Преднизолон+циклофосфамид 2 мг/кг/сут – 12 нед n = 106 (2001)	Полная ремиссия более 10 лет в 30% Полная ремиссия более 24 мес в 23%
Савенкова Н.Д., Папаян А.В. (1996) ретроспективное исследование	Часто рецидивирующий и стероидозависимый, со стероидной токсичностью НСМИ (n=70) преднизолон в альтернирующем режиме+хлорбутин 0,15-0,3 мг/кг/сут 8-12 нед (реже 6 мес)	Полная ремиссия в течение 2 лет – в 70%
Настаушева Т.Л., Ситникова В.П., Стешинская Е.В. (1990-2000) ретроспективное исследование	Часто рецидивирующий и стероидозависимый, со стероидной токсичностью НСМИ (n=56) Преднизолон+хлорбутин 0,2-0,3 мг/кг/сут 8-12 нед	Полная ремиссия более 2 лет в 73,3%

роз, задержка роста, катаракта, психоэмоциональные нарушения, язвы ЖКТ и др.). Цитостатики при НСМИ у детей и подростков назначают при развитии стероидных зависимости, токсичности и резистентности.

T.M.Barrat [7], G.Clark [8] показанием к терапии цитостатиками у детей с НСМИ считают:

1) рецидивы на фоне преднизолонотерапии более 0,5 мг/кг через день плюс один или более факторов, таких как побочные эффекты кортикостероидной терапии, высокий токсический риск у мальчиков пубертатного периода или диабет, необычно тяжелые рецидивы с гиповолемией и тромбозами;

2) рецидивы при преднизолонотерапии в дозе

более 1 мг/кг через день в альтернирующем режиме.

Тактика назначения цитостатической терапии при НСМИ, рекомендованная APN, [9]:

1) частые рецидивы без признаков стероидной зависимости и осложнений следует лечить как при рецидиве – глюкокортикоидами 2 мес;

2) частые рецидивы без стероидной зависимости, но с признаками стероидной токсичности следует назначать курс циклофосфамида 2 мг/(кг•сут) или хлорамбуцила 0,15 мг/(кг•сут) в течение 8 нед. с преднизолонотерапией в альтернирующем режиме;

3) стероидная зависимость с признаками стероидной токсичности при НСМИ – показано на-

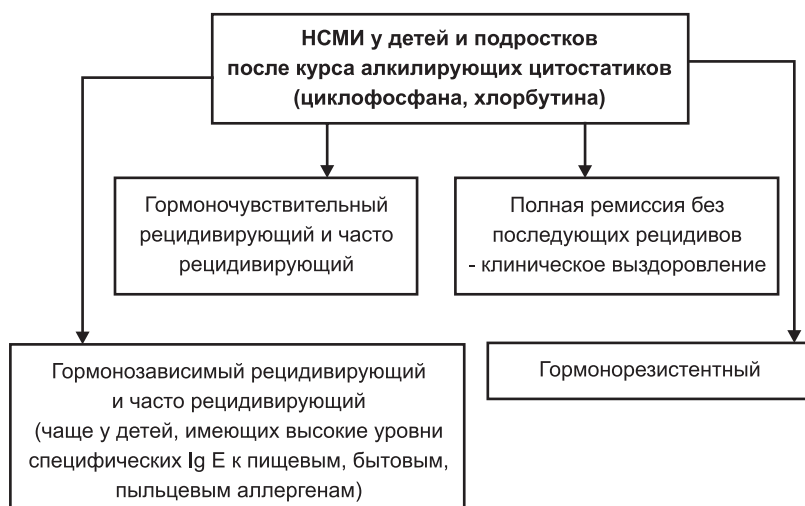


Рис. 3. HSMI у детей и подростков после курса алкилирующих цитостатиков (циклофосфана, хлорбутина).

значение циклофосфамида 2,0-2,5 мг/(кг сут) в течение 12 нед в комбинации с альтернирующим курсом преднизолона;

4) при возникновении после курса алкилирующих цитостатиков частых рецидивов показано назначение циклоспорина А 100-150 мг/(м² сут) в течение 6-12 мес.

Тактика цитостатической терапии HSMI у детей (по J. Bargmann, [4]):

- стероидная резистентность в дебюте HSMI: циклофосфамид или циклоспорин и преднизолон в альтернирующем режиме,

- частые рецидивы HSMI: циклофосфамид 2 мг/кг или хлорамбуцил 0,15 мг/кг /сут с альтернирующим курсом преднизолона – 8 нед., левамизол, продолжительный курс преднизолона,

- стероидная зависимость HSMI: циклофосфамид 2 мг/кг /сут – 8 нед. или циклоспорин 6 мг/кг/сут – 6-12 мес.

Алкилирующие цитостатики

Иммуносупрессивный эффект алкилирующих соединений объясняют подавлением продукции клеток иммунной системы: пре В-клеток, пре Th1-клеток. Эти цитостатики под действием оксидантной системы печени подвергаются биотрансформации и активации. Выделяются из организма с мочой (60% и желчью (30%).

Препаратами первого выбора у детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим HSMI при развитии гормонозависимости и временной резистентности принято считать алкилирующие цитостатики.

Из алкилирующих цитостатических препаратов при HSMI используют хлорбутин в дозе 0,15-0,3 мг/(кг сут) или циклофосфан 2-2,5 мг/кг/сут – 8-12 нед. в комбинации с преднизолоном в альтернирующем режиме.

Проведение цитостатической терапии в стационаре или амбулаторно предусматривает регулярный врачебный и клиничко-лабораторный контроль.

При проведении всего курса цитостатической терапии алкилирующими цитостатиками необходим регулярный контроль (1 раз в 5 дней) клинического анализа крови (лейкоцитов и лимфоцитов). При снижении лейкоцитов менее $2,5-3,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитов менее $1,0-0,9 \times 10^9/\text{л}$ дозу цитостатиков снижают на S или (при резкой лимфопении) временно отменяют. Лейкопенический и лимфопенический эффект подтверждает фармакологическое действие цитостатической терапии при HSMI. Нами

отмечен выраженный положительный эффект терапии хлорбутином (сохранялась продолжительно ремиссия) у детей с HSMI, имевших обратимые лейкопению и лимфопению [11,12].

Не следует назначать алкилирующие цитостатики детям с HSMI в возрастной перекрест крови. Необходимость временной отмены цитостатиков возникает у детей с HSMI при присоединении вирусной, бактериальной, микотической инфекций различной локализации.

Возможные побочные эффекты и осложнения алкилирующих цитостатиков: угнетение гемопоэза, тошнота, холестаз, токсический гепатит, геморрагический цистит, алопеция, фиброз легких, снижение иммунитета, гонадотоксичность. Принято считать, что суммарные дозы циклофосфамида не более 300 мг/кг и хлорамбуцила не более 10 мг/кг не сопряжены с риском развития азоспермии [4, 8, 10].

Эффективность терапии алкилирующими цитостатиками у детей с часто рецидивирующим, гормонозависимым, со стероидной токсичностью вариантами HSMI оценена педиатрами-нефрологами в рамках контролируемых и ретроспективных исследований (табл.2) [11,12–23].

Как видно из данных литературы, ремиссия HSMI у детей после курса хлорбутина более продолжительная и сохраняется в течение 2 лет в 70%, после курса циклофосфана – от 23% до 67%.

Алкилирующие цитостатики помогают достичь короткой или продолжительной ремиссии, снизить порог стероидной зависимости при липоидном нефрозе у детей, однако после терапии возможны последующие гормоночувствительные, гормонозависимые рецидивы HSMI (рис.3). В случае продолжающихся рецидивов HSMI у детей не следует назначать повторных курсов алкилирующих

Таблица 3

Результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных исследований эффективности терапии ингибиторами транскрипции (циклоспорина А, сандиммуна - неорала) часто рецидивирующего, гормонозависимого НСМИ у детей (по данным отечественной и зарубежной литературы)

Метод исследования, авторы, годы	Вариант НСМИ, количество детей. Режимы цитостатической терапии НСМИ	Результаты: продолжительность ремиссии, частота рецидивов в %
Kitano Y. и соавт. (1990) контролируемое исследование	Стероидозависимый, часто рецидивирующий НСМИ (n=17) Циклоспорин 3-5 мг/кг/сут – 6 мес. и постепенная отмена	Рецидивы в 40% в течение 1 мес. 16/17 рецидивы в течение 1 года
R.Tanaka и соавт. (1993)	Часто рецидивирующий, стероидозависимый НСМИ (n=18) Циклоспорин 3-5 мг/кг/сут – 6 мес, затем 2,5 мг/кг/сут – 12 мес + преднизолон	Рецидивы у 14 из 18 в течение 6 мес после отмены циклоспорина
C. Ponticelli и соавт. (1993) многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование	Стероидозависимый, часто рецидивирующий НСМИ (n=18) Циклоспорин 5-6 мг/кг/сут-9 мес, снижение через 3 мес, 1,5-2,5 мг/кг/сут-8 нед	Рецидивы в 25 % в течение 2 лет
М.С.Игнатова и соавт. (2000) многоцентровое контролируемое исследование (Москва, Самара, Екатеринбург, Алма-Ата)	Циклоспорин 5 мг/кг/сут-6мес + преднизолон(n=30)	Полная ремиссия рецидивирующего гормоночувствительного НС у 30 больных. В 100%, рецидивы за 24 мес.

щих цитостатиков (хлорбутина или циклофосфана), так как возможно развитие токсичности.

В нашем наблюдении 70 детей и подростков с рецидивирующим и часто рецидивирующим, гормонозависимым, со стероидной токсичностью НСМИ, получивших цитостатическую терапию хлорбутином. У 25 возникли последующие рецидивы [3,11,12]. Из них у 25 детей с НСМИ, имеющих рецидивы после цитостатической терапии хлорбутином, выявлено повышение специфического Ig E к пищевым, бытовым, пылевым аллергенам. Прослежена сезонность рецидивов у 12 детей с НСМИ с повышением специфического Ig E к пылевым аллергенам [24].

В диагностическом и терапевтическом плане всем пациентам с НСМИ целесообразно определять в иммуноферментных тест-системах специфический Ig E к аллергенам.

Многолетний опыт показал, что гормонозависимость и временная гормонорезистентность НСМИ у детей до и после назначения алкилирующих цитостатиков может возникнуть при наложении вирусной, бактериальной, микотической инфекции. Целенаправленная терапия инфекционных осложнений приводит к восстановлению гормоночувствительности [3,5].

Процент последующих рецидивов НСМИ, возможные осложнения алкилирующих цитостатиков ограничивают показания к их широкому применению при НСМИ у детей.

Ингибитор транскрипции ДНК – Циклоспорин А (сандиммун-неорал)

Циклоспорин считают селективным иммуносупрессантом, относящимся к группе ингибиторов

транскрипции ДНК. Влияние циклоспорина А на иммунный ответ обусловлено подавлением активности Т-хелперов в момент представления антигена, подавлением Т-клеточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИФН – γ), экспрессии мембранных ИЛ-2 рецепторов на Т-лимфоцитах. Основными клетками-мишенями для циклоспорина являются CD4+ Т клетки. Циклоспорин метаболизируется в печени и элиминируется из организма через желчные пути.

Показания к назначению циклоспорина: рецидивирующий и часто рецидивирующий НСМИ с развитием стероидной зависимости, резистентности, токсичности, отмечаемых после терапии алкилирующими цитостатиками, или при наличии противопоказаний к проведению лечения алкилирующими цитостатиками.

Циклоспорин А (сандиммун-неорал) рассматривается педиатрами-нефрологами как перспективный препарат при НСМИ в случае частых рецидивов со стероидной зависимостью и токсичностью, отмечаемых после курса хлорбутина или циклофосфана [3–13].

М.С. Игнатова, Э.Г. Курбанова рекомендуют назначать циклоспорин детям с НС при устойчивости к терапии стероидами и/или алкилирующими агентами, а также при развитии осложнений этой терапии, приводящих к невозможности ее продолжения, и в дебюте НС при наличии противопоказаний к применению стероидов и алкилирующих агентов [13,25].

По мнению Т.Н. Красновой, абсолютным показанием к назначению циклоспорина А является рецидивирующий стероидочувствительный НС у детей [26].

Таблица 4

Частота рецидивов и доза мизорибина у пациентов с часто рецидивирующим нефротическим синдромом (по M.Honda, 2002: Pediatrics International 2002 [35–39])

Авторы	Доза мизорибина мг/кг/сут	Пациенты	Частота рецидивов (до → во время лечения)
1. Y.Igarashi (1994)	3,8 мг/кг	4	2,0 → 1,5 (год)
2. MTCH (2002)	5,0 мг/кг	32	1,7 → 0,4 (24 недели)
3. Multicenter studi(1989-1992)	2-5 мг/кг-24-48 нед	34	2,7 → 1,5 (48 недель)
4. Controled Study (2000)	4мг/кг –48 нед.	197	2,3/1,9 (48 недель; плацебо/мизорибин)

При НСМИ лечение циклоспорином начинают с дозы 2,5–5 мг/кг в сутки, разделенной на 2 приема. Терапия циклоспорином может проводиться в комбинации с преднизолоном и изолированно без преднизолона. Ответ на лечение циклоспорином выражается в наступлении ремиссии НСМИ, отмечаемой в 80%-100%. Ремиссию НСМИ удается достичь быстро, за 4-12 недель терапии циклоспорином.

Продолжительность терапии НСМИ у детей варьирует 3-6-12 мес. Рекомендуют снижать дозу циклоспорина на 25% каждые 2 недели.

Следует проводить контроль во время всего курса лечения циклоспорином: ежедневно измерение артериального давления, каждые 2 недели определение в сыворотке крови креатинина, мочевины, калия, натрия, альбумина, печеночных трансаминаз, билирубина, определение функционального состояния почек по клиренсу эндогенного креатинина, КОС. Индуцированное циклоспорином сужение приводящей артериолы клубочка почки является механизмом острой нефротоксичности.

Побочные эффекты и осложнения терапии циклоспорином: гиперплазия десен, гастроинтестинальные нарушения, артериальная гипертензия, острая и хроническая нефротоксичность, гепатотоксичность. Нефротоксичность проявляется повышением креатинина, снижением скорости клубочковой фильтрации, канальцевым ацидозом, артериальной гипертензией, а также морфологическими признаками [28,29].

Y. Inoue и соавт. из 13 детей со стероидозависимым НСМИ, леченных циклоспорином в течение 2 лет и имевших нормальные показатели сывороточного креатинина и мочевой экскреции микроглобулина, при морфологическом исследовании биоптатов почек определили признаки хронической нефротоксичности у 7 [29].

У детей с НСМИ, леченных циклоспорином, возможны продолжительные и непродолжительные ремиссии после отмены, рецидивы при снижении дозы или отмене терапии – циклоспориновая зависимость, развитие острой и хронической циклоспориновой нефротоксичности. Доказанные циклоспориновая зависимость, острая и хроническая нефротоксичность

ставят вопрос о подборе минимальных терапевтических доз и продолжительности терапии циклоспорином НСМИ у детей и подростков.

Исследование Н. Matsumoto и соавт. подтверждает быструю ремиссию НСМИ у 11 взрослых пациентов, индуцированную очень низкими дозами циклоспорина от 1,5 до 3,1 мг/кг (в среднем 2,4 мг/кг). Как отмечают авторы, в режиме монотерапии циклоспорином полная ремиссия НСМИ у 8 пациентов достигнута через 44 дня [30].

На наш взгляд назначение циклоспорина А (неорала-сандиммуна) в более низких дозах 1,5-2,5 мг/кг/сут позволит снизить риск циклоспориновой нефротоксичности и более широко его применять при НСМИ у детей.

Показанием к отмене неорала (циклоспорина А) у пациентов с НСМИ считают не корригируемую острую или хроническую нефротоксичность, отсутствие эффекта от лечения в течение 6 мес.

Эффективность терапии циклоспорином оценена в рамках контролируемых исследований, результаты которых носят неоднозначный характер [4, 25,27,31] (табл.3).

Ингибитор синтеза нуклеотидов – мизорибин, mizoribine

Мизорибин – иммуносупрессивный препарат, применяемый при резистентном нефротическом синдроме с 1984 г.

Эффект мизорибина объясняют селективным ингибированием инозин монофосфат синтетазы и гуанозин монофосфат синтетазы, приводящим к ингибированию синтеза гуанин-нуклеотида [33]. Мизорибин блокирует Т-клеточную пролиферацию гуанин нуклеотид – зависимым механизмом [34].

Первые сообщения о лечении детей с НСМИ представлены в японской литературе с 1992 г. Накопленный за 10-летний период опыт лечения мизорибином НСМИ у детей обобщен М. Honda [35].

Y. Kobayshi и соавт. оценили эффект мизорибина, назначаемого в дозе 5 мг/кг продолжительностью 24 нед., у 32 пациентов в возрасте от 3 до 26 лет с часто рецидивирующим НСМИ. Частота рецидивов НСМИ, сравниваемая в течение 48 нед до и после лечения мизорибином, снизилось с 2,4 + 1,2 до 1,2 + 1,2 [36].

Y. Igarashi и соавт. сообщили о лечении 4 детей с часто рецидивирующим НСМИ иммуносупрессивным препаратом mizoribine 3,8 + 0,8 мг/кг /сут. В течение 2 лет после отмены препарата у троих детей сохранялась ремиссия НСМИ. Авторы считают, что для детей с часто рецидивирующим НСМИ мизорибин – безопасный иммуносупрессивный препарат с минимальным токсическим и максимальным терапевтическим эффектом [37].

T. Namasaki и соавт. при стероидозависимом НСМИ у 9 детей подтвердили эффективность и безопасность терапии мизорибин в дозе 3 мг/кг/сут, разделенной на 3 приема (не более 150 мг/сут.), в течение 1 года. Авторы ни у одного из 9 пациентов, леченных мизорибин, не выявили признаков токсичности [38].

Многоцентровое исследование (1989 по 1992) эффективности мизорибина в дозе 2-4 мг/кг проведено у 34 пациентов в возрасте от 3 до 26 лет с часто рецидивирующим НС. Частота рецидивов НСМИ, сравниваемая в течение 48 нед. до и после лечения мизорибин, снизилось с 2,7 + 0,9 до 1,5 + 2,0 [35].

Контролируемое сравнительное исследование эффективности мизорибина и плацебо проведено K. Yoshioka и соавт. Из 197 пациентов с часто рецидивирующим НС в возрасте от 2 до 19 лет получали мизорибин в дозе 4 мг/кг 99 (39 с подтвержденными биопсией минимальными изменениями) и плацебо 98 (38 с подтвержденными биопсией минимальными изменениями). Частота рецидивов НС у пациентов с плацебо и мизорибин, сравниваемая в течение 48 нед после лечения, составила 2,9 и 1,9 соответственно [39].

M. Honda [35] приведены частота последующих после лечения рецидивов и доза мизорибина у пациентов с часто рецидивирующим НС, по данным контролируемых исследований [35–39] (табл. 4).

Результаты проведенных исследований демонстрируют уменьшение числа рецидивов НСМИ у детей, леченных мизорибин. Однако лечение мизорибин, также как и другими цитостатическими препаратами, приводит к снижению частоты рецидивов и дает небольшой процент продолжительной ремиссии НСМИ у детей.

Ингибитор синтеза нуклеотидов – микофенолат мофетил (ММФ)

Микофенолат мофетил (ММФ) обратимо ингибирует иозинмонофосфатдегидрогеназу, подавляя синтез гуанозиновых нуклеотидов.

Иммуносупрессивное действие ММФ осуществляется через подавление функций Т- и В-клеток, снижение цитотоксических Т-лимфоцитов и продукции антител [32,40].

ММФ применяется в трансплантологии. Появились результаты первых исследований эффективности ММФ у детей с нефротическим синдромом [40, 41].

A. Tendron и соавт. указывают на возможную гемато-, гастроинтестино-, пульмоно- токсичность ММФ [32].

Многоцентровое исследование эффективности ММФ у 32 детей со стероидозависимым (19%) и часто рецидивирующим (81%) нефротическим синдромом предпринято R. Hogg и соавт. [41]. ММФ назначали детям с НС в дозе 600мг/м² в течение 24 нед. В одном случае констатирована выраженная нейтропения. Из 32 детей, леченных ММФ, отмечены у 24 (75%) ремиссия в течение 6 мес., у 8 (25%) рецидив на терапии, у 12 (37%) рецидив после отмены препарата. R. Hogg и соавт. считают, что ММФ дает положительный эффект, позволяет снизить дозу преднизолона при стероидозависимом и часто рецидивирующем нефротическом синдроме [41].

Таким образом, стратегия цитостатической терапии рецидивирующего и часто рецидивирующего НСМИ у детей в педиатрических нефрологических центрах имеет отличия. В настоящее время у детей и подростков с рецидивирующим и часто рецидивирующим течением НСМИ применяют алкилирующие цитостатики (хлорбутин, циклофосфан), ингибиторы транскрипции ДНК (циклоспорина, сандиммун-неорала), ингибиторы синтеза нуклеотидов (мизорибин, микофенолат мофетил).

Практика показывает, что «золотой стандарт» в отношении выбора цитостатического препарата, дозы и продолжительности лечения при НСМИ у детей и подростков с течением времени может меняться. Врачебный выбор цитостатика для детей с рецидивирующим и часто рецидивирующим НСМИ в каждом случае должен быть дифференцированным и хорошо продуманным.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. International Study of Kidney Disease in Children. The nephrotic syndrome in children: prediction of histopathological from clinical and laboratory characteristics of time of diagnosis. *Kidney Int* 1978; 13:159
2. APN Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie. Short versus standard prednisolone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. *Lancet* 1988; 1: 380-383
3. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста*. СОТИС, СПб; 1997
4. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis. Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999; 55 [Suppl 70]: 3-16
5. Савенкова НД, Папаян АВ. *Нефротический синдром в практике педиатра*. Эскулап, СПб, 1999; 256
6. International Study of Kidney Disease in Children. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of

patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. *J Pediatr* 1981; 98 (4): 561-564

7. Barratt TM, Clark G. Minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatric nephrology*. Baltimore et al. 1994; 767-787

8. Clark A, Barratt TM. Steroid – responsive nephrotic syndrome. In: Barratt TM, Avner ED, Harman WE. *Pediatric nephrology* 1998; 731-747

9. Brodehl J. Conventional therapy for minimal change nephrotic syndrome. *Clin Nephrol* 1991; 35 (1): 8-15

10. Калиничева ЕО, Папаян АВ. Функциональная активность гипофизарно-гонадной и гипофизарно-надпочечниковой систем у детей с нефротическим синдромом с минимальными изменениями. Материалы I конгресса педиатров-нефрологов России, 17-19 сентября 1996, СПб; 113-121

11. Савенкова НД. Терапия дебюта рецидивирующего гормонзависимого, гормонорезистентного и со стероидной токсичностью вариантов нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей (лекция). Материалы I конгресса педиатров-нефрологов России, 17-19 сентября 1996, СПб.; 153-164

12. Савенкова НД, Папаян АВ. Современная стратегия нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. Материалы Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии». Москва 2002; 45-49

13. Игнатова МС, Курбанова ЭГ. Иммуносупрессивная терапия нефротического синдрома у детей. Novartis M. 2000;103

14. Grup W, Makker SP, Ingelfinger JR. Chlorambucil treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1976; 295: 746-749

15. Pennisi AJ, Grushkin CM, Lieberman E. Cyclophosphamide in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics* 1976; 57: 948-951

16. International Study of Kidney Disease in Children: Prospective, controlled trial of cyclophosphamide therapy in children with the nephrotic syndrome. *Lancet* 1974; 2: 423-427

17. Argeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie: Cyclophosphamide treatment of steroid dependent nephrotic syndrome: Comparison of eight week with 12 week course. *Arch Dis Child* 1987; 62: 1102-1106

18. Ueda N, Kuno K, Ito S. Eight and 12 week courses of cyclophosphamide in nephrotic syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 85: 1147-1150

19. Takeda A, Ohgushi, Minura F. Long-term effect of immunosuppressant in steroid – dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1998; 12(9): 746-750

20. Kemper MJ, Altrogge H, Ludwig K et al. Unfavorable response to cyclophosphamide in steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(8-9): 772-775

21. Vester U, Kranz B, Zimmermann S, Hoyer P. Cyclophosphamide in frequently relapsing and steroid dependent nephrotic syndrome: Abstracts The 12 the Congress of the International Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol* 2001; 16(8): 258

22. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332

23. Насташева ТЛ, Ситникова ВП, Шешинская ЕВ, Стахурлова ЛИ. Иммуносупрессивная терапия гломерулонефрита у детей цитостатическими препаратами алкилирующего действия. *Нефрология и диализ* 2000; 2(4): 291-292

24. Батракова ИВ. Особенность рецидивов нефротического синдрома у детей, имеющих повышение специфического Ig E к аллергенам. Материалы III Конгресса педиатров-нефрологов России. 2003; СПб: 95-96

25. Игнатова МС. Сандиммун – неорал при лечении нефротического синдрома у детей. В: *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии*, том 3 Нефрология, Медпрактика-М, М., 2003; 78-84

26. Краснова ТН. Особенности течения и лечения нефротического синдрома у больных гломерулонефритами. ООО «Издательство Триада», Тверь, 2003; 40

27. Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicenter randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1326-1332

28. Rinaldi S, Sesto A, Barsotti P et al. Long-term cyclosporine treatment in children with steroid-dependent nephrotic syndrome a clinical and histologic analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 4]: 262

29. Inou Y, Iijima K, Nakamura H, Yoshikawa N. Two-year cyclosporin treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 13: 33-38

30. Matsamoto H, Hakao T, Okada T et al. Initial remission inducing effect of very low-dose cyclosporin monotherapy for minimal-change nephrotic syndrome in Japanese adults. *Clin Nephrol* 2001; (55)2: 143-148

31. Tanaka R, Yoshikawa N, Kitano Y. Long-term cyclosporin treatment in children with steroid dependent nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 7:249-252: 33-38

32. Tendron A, Gouyon J, Decramer S. In utero exposure to immunosuppressive drugs: experimental and clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(2): 121-130

33. Yocota S. Mizoribine: Mode of action and effects in clinical use. *Pediatrics Int* 2002; 44:196-198

34. Dayton JS, Turka LA, Thompson CB, Mitchell BS. Comparison of the effects of mizoribine with those of azathioprine, 6-mercaptopurine and mycophenolic acid on T lymphocyte proliferation and purine ribonucleotide metabolism. *Mol Pharmacol* 1992; 41: 671-6

35. Honda M. Nephrotic syndrome and mizoribine in children. *Pediatrics Int* 2002; 44:196-198

36. Kobayashi Y, Kamiyama Y, Honda M et al. The effect of mizoribine in children frequent relapsing nephrotic syndrome. *Jpn J Nephrol* 1992; 34:537

37. Igarashi Y, Moro Y, Kondo Y, Inoue CN. Steroid-sparing effect of mizoribine in long-term nephrotic syndrome of children. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 396-7

38. Hamasaki T, Mori M, Kinoshita Y. Mizoribine in steroid-dependent nephrotic syndrome of childhood. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 625-7

39. Yoshioka K, Ohashi Y, Sacai T et al. A multicenter trial of mizoribine compared with placebo in children in frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 2000; 58: 317-24

40. Ulinski T, Ranchin B, Said M-H et al. Switch from cyclosporin A (Cy A) to mycophenolate mofetil improves kidney function in children with nephrotic syndrome and Cy A-induced nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 [Suppl 4]: 261

41. Hogg R, Fizgibbons L, Bruick J et al. Multicenter trial of mycophenolate mofetil (MMF) in children with steroid dependent (SD) or frequent relapsing (FR) nephrotic syndrome (NS). Report of the southwest pediatric nephrology study group. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 [Suppl 4]: 261

Поступила в редакцию 11.03.2004 г.

© Н.Н.Смирнова, 2004
УДК 547.994:661.842

Н.Н. Смирнова

МОЖНО ЛИ ДИАГНОСТИРОВАТЬ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКУЮ НЕФРОПАТИЮ (ОКСАЛУРИЮ) ПРИ ОБНАРУЖЕНИИ КРИСТАЛЛОВ ОКСАЛАТА КАЛЬЦИЯ В РАЗОВЫХ ПОРЦИЯХ МОЧИ?

N.N. Smirnova

IS THE DIAGNOSIS «DISMETABOLIC NEPHROPATHY» COMPETENT IF CALCIUM OXALATE CRYSTALS ARE FOUND IN SOLITARY URINE SPECIMENS?

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

Ключевые слова: оксалатно-кальцевая кристаллурия, нефропатия.
Key words: calcium oxalate crystals, nephropathy.

Вопрос:

Спрашивает *педиатр-нефролог Консультативно-диагностического центра для детей (Санкт-Петербурга) О.В.Силина:*

Можно ли поставить диагноз «Обменная нефропатия – оксалурия» при обнаружении в разовых порциях мочи большого количества кристаллов оксалата кальция?

Ответ:

Отвечает доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова *Н.Н.Смирнова*

Нет, нельзя. Присутствие кристаллов оксалата кальция в общем анализе мочи или повышенная экскреция оксалата кальция в суточной моче сами по себе не диагноз. Дело в том, что при значениях pH, характерных для реакции мочи, то есть близких к нейтральной, растворимость оксалата кальция ничтожно мала: всего 0,67 мг на 100 мл воды. Таким образом моча практически всегда представляет собой насыщенный раствор оксалата кальция. В этих условиях степень преципитации зависит от ряда факторов. 1. От соотношения кальция/оксалат. Больные с гиперкальциурией выделяют больше оксалатов, чем здоровые люди. 2. Присутствие солей магния увеличивает растворимость оксалата кальция. 3. Избыточное образование и всасывание в кишечнике повышает экскрецию оксалата кальция с мочой.

Оксалурия – наиболее частый вариант дисметаболической, или обменной, нефропатии. Обмен-

ные нефропатии в широком смысле – заболевания, связанные с тяжелыми нарушениями водно-солевого обмена и других видов обмена всего организма. Эта многочисленная группа заболеваний подразделяется на первичные – результат поражения почек продуктами измененного обмена во всем организме, и вторичные – связанные с нарушением ферментных систем в самих почках [1, 2].

Дисметаболическая нефропатия в узком смысле – полигенно наследуемая нефропатия в связи с патологией обмена щавелевой кислоты и проявляющаяся в условиях генетически обусловленной нестабильности клеточных мембран.

Источник большей части оксалатов – эндогенные процессы. Предшественники оксалатов – глицин, фенилаланин, тирозин, триптофан, треонин, аспарагин и аскорбиновая кислота. Крупный эндогенный источник оксалатов – этаноламин, входящий в состав фосфатидилэтаноламина, располагающегося на наружной стороне клеточной мембраны. Дополнительные условия эндогенной гиперпродукции оксалатов – дефицит витаминов А, D, В₆ и таурина. Все предшественники превращаются в щавелевую кислоту через глиоксиловую кислоту. Определенное значение имеет повышенная абсорбция оксалатов в кишечнике. Биохимически различают 2 типа первичного дефекта метаболизма щавелевой кислоты. Оба типа наследуются аутосомно-рецессивно. Первый связан с дефицитом карболигазы глиоксиловой кислоты, катализирующей превращение глиоксилата в углекислый газ и муравьиную кислоту. Кофактор этой реакции – тиамин. С мочой в таких случаях выделяется большое количество щавелевой, гликолевой

и глиоксиловой кислот. Второй тип проявляется дефектом в ферментной системе D-глицерат-дегидрогеназы. С мочой такие больные экскретируют большие количества щавелевой и глицериновой кислот. Клинически эти биохимические варианты не различимы. У родственников часты поражения почек. В акушерском анамнезе матери нередко эпизоды мертворождения и невынашиваемости. В зависимости от степени выраженности биохимического дефекта различают оксалоз и гипероксалурию с нефролитиазом. В обоих случаях прогноз плохой – раннее наступление хронической почечной недостаточности. Единственный реальный, но трудно выполнимый способ лечения – пересадка блока почка-печень. К счастью, первичная оксалурия – редкий дефект.

Как правило, наличие кристаллов оксалата кальция в разовых порциях мочи и экскреция оксалата кальция в суточной моче, превышающая 1 мг на 1 кг массы тела ребенка, – одно из проявлений синдрома нестабильности клеточных мембран. Надо учесть, что активация фосфолипаз, отщепляющих этанол в наружном слое клеточной мембраны, – неотъемлемый компонент реакции воспаления. В результате очень короткой метаболической цепочки этаноламин превращается в оксалат, соединяется с ионами кальция и выделяется в виде кристаллов. Таким образом, оксалатно-кальциевую кристаллурцию можно расценивать как один из признаков активности воспаления в мочевой системе. Поэтому оценивать истинную степень кристаллурии или гипероксалурии можно только по достижении клинико-лабораторной ремиссии инфекций мочевой системы. Нестабильность клеточных мембран с повышенной активностью

фосфолипаз может быть врожденным, наследственно обусловленным состоянием. Она может усиливаться из-за дефицита в организме мембраностабилизирующих факторов – витаминов Е, А, С, В₆, солей магния и янтарной кислоты (сукцинатов). Надо иметь в виду, что у лиц, страдающих различными формами атопических аллергозов и бронхиальной астмой, при обострении основного процесса резко усиливается экскреция оксалатов и оксалатно-кальциевая кристаллурия.

Для улучшения стабильности клеточных мембран в комплексе терапии надо предусмотреть введение антиоксидантов, витаминов Е, В₆, А, и аскорбиновой кислоты в возрастных терапевтических дозах. Бытующее среди педиатров представление о необходимости ограничения аскорбиновой кислоты у пациентов с оксалурией справедливо только для первичной оксалурии, когда доказан дефект уже упомянутых печеночных ферментов. Кроме витаминотерапии в качестве мембраностабилизаторов рекомендуется назначение курсов дифосфонатов (ксидифон или димефосфон в виде 2% раствора по 3 мг/кг 2 раза в день в течение двух недель). Полезны препараты янтарной кислоты, например, шипучие таблетки «ЯНА». Курсы мембраностабилизаторов проводятся два раза в год – весной и осенью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. СОТИС, СПб., 1997, гл. 11
2. Игнатова МС, Вельтищев ЮЕ. *Детская нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, Л, 1989; гл. 14 и 15

Поступила в редакцию 14.02.2004 г.

© А.В.Вязова, 2004
УДК 616.24:616.61

А.В. Вязова

НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

A.V. Vyazova

NEPHROLOGICAL PROBLEMS IN A PULMONOLOGICAL PATIENT

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения СО РАМН, Россия

Ключевые слова: сочетанная патология, хронический бронхит, почки.

Key words: combined pathology, chronic bronchitis, kidneys.

Насколько актуальна сегодня проблема сочетанной патологии?

Хронический бронхит, как известно, сопровождается гипоксией, воспалительной и гнойной интоксикацией, метаболическими нарушениями, что создает для почек условия естественной «нагрузочной» пробы [1]. Возникающие нарушения не могут оставить почку функционально интактной и должны приводить к компенсаторным изменениям отдельных почечных функций [2, 3]. Задача клинициста – предвидеть у больных с заболеваниями органов дыхания «пульмоногенный профиль» нефропатий. Пациенты с хроническим бронхитом предрасположены к уролитиазу – гипоксемия, нарушения макро- и микрогемодинамики, нарушение почечного кровотока. Несмотря на правомерность широкой постановки данной проблемы, она относится к малоизученным.

Отсутствие клинических симптомов характерно для большинства «терапевтических» нефропатий. Те симптомы, с которыми больной обращается к врачу, обычно не несут точной диагностической информации. В этой специфике нефропатий и кроется очень сложная их дифференциальная диагностика [4]. При хронических почечных заболеваниях понижение величины ренальных функций, значительно предшествует даже ретенции азотистых шлаков, а тем более нарушениям гомеостаза. Совершенство функционирования почек и заключается в способности к коррекции даже незначительных сдвигов со стороны ренально регулируемых компонентов внутренней среды, что достигается значительной вариабельностью почечных функций и обеспечивающих их процессов. Данное обстоятельство ролевое для выявления респираторно-ренальных нарушений почечных функций.

Легкие – это первая линия защиты в поддержании кислотно-основного гомеостаза. Реакция почек на изменение кислотно-щелочного состояния более медленная, чем соответствующая реакция легких. Кроме того, происходит компенсаторная адаптация почек к изменяющимся условиям, и эти изменения носят длительный характер. Легкие представляют собой наиболее крупную биологическую мембрану организма, внешняя поверхность которой постоянно контактирует с O_2 , а также с такими активными инициаторами перекисного окисления, как озон и двуокись азота – наиболее распространенными оксидантами атмосферы. Аэрогематический барьер этой мембраны обеспечивается структурной организацией фосфолипидов и липопротеидов. Образование свободных радикалов тесно связано с метаболизмом кислорода. В результате ферментативных или спонтанных процессов образуются промежуточные продукты, обладающие повышенной окисляющей способностью: супероксид-анион, синглетный кислород и гидроксильные радикалы. Субстратами для свободных радикалов, в первую очередь в гидрофобной части мембраны, являются ненасыщенные жирные кислоты. Перекисное окисление – неспецифический процесс, является ответной реакцией на любой стресс в адаптационной перестройке клетки на воздействие внешних факторов. Фотохимический смог, оксиды азота и серы, озон, различные полимеры, химизация продуктов питания, определенный уровень радиации способствуют активации перекисного окисления липидов и накоплению свободных радикалов. Интенсификация перекисного окисления липидов имеет особое значение для функционирования системы органов дыхания. Активация перекисного окисления ведет

к искажению передачи информации от внеклеточных регуляторов к внутриклеточным эффекторным системам. Нарушение антиоксидантной системы является важным патогенетическим фактором болезней органов дыхания. Перекисное окисление липидов является одним из механизмов обновления фосфолипидов биомембран, приводит к нарушению соотношения его с антиоксидантами, а интенсификация перекисного окисления в мембранных липидах вызывает изменение функциональных свойств мембраносвязанных ферментов, рецепторной функции клетки и, следовательно, извращает ответ клетки или органа на воздействие внешних факторов. Активные формы кислорода образуются не только за счет экзогенных факторов, но и эндогенным путем: цепь переноса электронов, метаболизм пуринов, активация гексозомонофосфатного шунта в фагоцитирующих клетках. Легкое и сурфактант содержат весь набор антиоксидантов, как ферментативных, так и неферментативных, т. е. легкое снабжено мощной антирадикальной защитой. При различных патологических состояниях одним из повреждающих факторов является активация перекисного окисления и нарушение в системе перекисного окисления липидов – антиоксидантная защита, приводящие к истощению антиоксидантных средств. Высокая и пролонгированная интенсификация процессов перекисного окисления липидов, деградация фосфолипидов и связанные с ней структурные перестройки мембран оказывают влияние на физико-химические свойства клетки, приводят к усилению мембранной проницаемости для кальция, что способствует еще большему повреждению клеток

[4]. Подобные изменения наблюдаются во всех мембранных структурах, в том числе и мембранах почечного фильтра [5]. Внимание к процессам перекисного окисления липидов в нефрологии обусловлено их связью с воспалением и деструкцией цитомембран [6]. Одним из источников реактивных продуктов кислорода являются интерстициальные макрофаги, обязательно присутствующие при прогрессирующей болезни почек.

Необходимость написания этого раздела продиктована общими положениями, из которых строится само представление о болезни. Для больных хроническим бронхитом необходимо проводить обследование почек, равно как у больных с заболеваниями почек следует уделять внимание состоянию органов дыхания, предупреждать обострения заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кириллов ММ, Шашина ММ, Бочаров АВ и др. Патология почек при хронических неспецифических заболеваниях легких. *Пульмонология* 2000; 2: 84-87
2. Ратнер МЯ. Гомеостатические почечные функции при хронических диффузных нефропатиях. *Клин мед* 1987; 8: 25-30
3. Гриппи МА. *Патофизиология легких*. ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский Диалект», М-СПб, 2000
4. Шулуто БИ. *Нефрология 2002. Современное состояние проблемы*. Ренкор, СПб, 2002
5. Рябов СИ, Наточин ЮВ. *Функциональная нефрология*. Лань; СПб, 1997
6. Тугушева ФА. Процессы перекисного окисления липидов и защитная роль антиоксидантной системы в норме и у больных с хроническим гломерулонефритом. Часть II. *Нефрология* 2001; 5 (2): 20-43

Поступила в редакцию 27.01.2004 г.

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
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения
- Дискуссия и информация (дискуссионные статьи, 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.)
- Материалы для последипломного образования по нефрологии
- Реклама.

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в двух экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата А4 (210х295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (ТХТ или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т.д.). Все выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10 – 15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров – 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки

даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические списки не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и *включать четыре обязательные рубрики:* а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200 – 250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы – для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упомина-

нию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии – на глянцева бумага). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть указаны: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала

(после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов – № тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК. *Болезнь и здоровье: две стороны приспособления*. Медицина, М., 1998; 5-17
2. Ноздрачев АД. *Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы*. В: Чазов ЕИ, ред. *Болезни органов кровообращения*. Медицина, М., 1997; 8-89
3. Ringsven MK, Bond D. *Gerontology and leadership skills for nurses*, 2nd ed. Delmar Publishers, Albany (N.Y.), 1996; 44-50
4. Phillips SY, Whisnant YP. Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM, eds. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd ed. Raven Press, New York, 1996; 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. *Тер Арх* 1999; (6): 45-49
2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA. Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460
3. Zucchelli P, Zuccala A. Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков – **45861**; для предприятий и организаций – **45860**; годовая подписка – **47959**.

Абонемент на журнал газета НЕФРОЛОГИЯ		индекс издания 45861	
наименование издания		количество комплектов:	
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____			
Кому _____ фамилия, инициалы _____			

Доставочная карточка на журнал газета НЕФРОЛОГИЯ		индекс издания 45861	
наименование издания		количество комплектов	
Стоимость подписки руб. коп. _____		Количество комплектов _____	
на 200 год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____			
Кому _____ фамилия, инициалы _____		Телефон: _____	

Абонемент на журнал газета НЕФРОЛОГИЯ		индекс издания 45860	
наименование издания		количество комплектов:	
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____			
Кому _____ фамилия, инициалы _____			

Доставочная карточка на журнал газета НЕФРОЛОГИЯ		индекс издания 45860	
наименование издания		количество комплектов	
Стоимость подписки руб. коп. _____		Количество комплектов _____	
на 200 год по месяцам			
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____			
Кому _____ фамилия, инициалы _____		Телефон: _____	

Абонемент на газету журнал 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">1</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">2</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">3</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">4</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">5</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">6</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">7</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">8</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">9</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">10</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">11</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">12</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес _____ Кому _____ фамилия, инициалы _____	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													Доставочная на газету журнал 47959 индекс издания НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 30%; text-align: center; vertical-align: top;"> Стоимость подписки на 200_ год по месяцам </td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: top;"> руб. </td> <td style="width: 10%; text-align: center; vertical-align: top;"> коп. </td> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: top;"> Количество комплектов </td> </tr> </table> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">1</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">2</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">3</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">4</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">5</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">6</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">7</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">8</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">9</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">10</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">11</td> <td style="width: 5%; font-size: x-small;">12</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table> Куда почтовый индекс _____ адрес _____ Кому _____ фамилия, инициалы _____ Телефон: _____	Стоимость подписки на 200_ год по месяцам	руб.	коп.	Количество комплектов	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12												
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																										
Стоимость подписки на 200_ год по месяцам	руб.	коп.	Количество комплектов																																																		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																										

