

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛИ И ГИПЕРТОНИЯ
Salt intake and hypertension

ПРОБЛЕМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ
Problems of diabetic nephropathy

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
Hemorrhagic fever with renal syndrome

ОКСИД АЗОТА И ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ
Nitric oxide and glomerulonephritis

АЛЬБУМИН И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК
Albumin and renal pathology

ПОЧКИ И БЕРЕМЕННОСТЬ
Kidneys and pregnancy

БОЛЕЗНЬ И СМЕРТЬ АЛЕКСАНДРА III
Disease and death of Alexander III

ИНФОРМАЦИЯ. ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Information. Other materials

1

2002 ТОМ 6
VOL. 6

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2002

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.M.Ermolenko,
N.A.Mukhin, A.Sh.Rumyantsev, N.N.Smirnova, 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), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), A.V.Papayan (St.Petersburg, Russia), 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), N.A.Yaitsky (St.Petersburg, Russia)

Volume 6 • № 1 • 2002

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПбГМУ
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ЛЕВША»
ST.PETERSBURG • 2002

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.М.Ермоленко, Н.А.Мухин, А.Ш.Румянцев,
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), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), А.В.Папаян (Санкт-Петербург, Россия), 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), Н.А.Яицкий (Санкт-Петербург, Россия)

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 20.02.2002. Подписан в печать 20.03.2002.
Формат бумаги 60x90^{1/8}. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 7.
Тираж 550 экз.

197376, Санкт-Петербург, Аптекарский пр., 6,
тел./факс (812) 234-54-36. E-mail: levsha@omnisp.ru

Оригинал-макет и печать издательства «Левша. Санкт-Петербург».

© НЕФРОЛОГИЯ, 2002

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.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	9	
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ		LEADING ARTICLE
ШАНАР Ж. Почечные детерминанты соль-чувствительности артериальной гипертензии	11	CHANARD J. Renal determinants of salt sensitivity of blood pressure
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
ДОБРОНРАВОВ В.А. Эпидемиология диабетической нефропатии: общие и региональные проблемы	16	DOBRONRAVOV V.A. Epidemiology of diabetic nephropathy: general and regional problems
АГАПОВ Е.Г., ЛУЧАНИНОВА В.Н. Влияние оксида азота на функционирование гломерулярного мезангиума и его значение в патогенезе гломерулонефрита	23	AGAPOV E.G., LUCHANINOVA V.N. Influence of nitric oxide on the glomerular mesangium function and its role in pathogenesis of glomerulonephritis
СИРОТИН Б.З., ТЕН Т.К. Патология гипофиза при геморрагической лихорадке с почечным синдромом	29	SIROTIN B.Z., TEN T.K. Pathology of hypophysis in hemorrhagic fever with renal syndrome
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
Клинические исследования		Clinical investigations
ШУТОВ А.М., КОНДРАТЬЕВА Н.И., СПЕРАНСКАЯ С.М., ИВАШКИНА Т.Н. Артериальная податливость у больных с хронической почечной недостаточностью и гипертонической болезнью с сохранной функцией почек	35	SHUTOV A.M., KONDRATIEVA N.I., SPERANSKAYA S.M., IVASHKINA T.N. Arterial compliance in hypertensive patients with chronic renal failure and patients with essential hypertension and preserved renal function
МИХЕЕВА Ю.С., ВАСИЛЬЕВА И.А., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Копинг-стратегии и качество жизни больных с нарушениями ритма сердца, находящихся на лечении хроническим гемодиализом	40	MIKHEEVA Yu.S., VASILIEVA I.A., RUMYANTSEV A.Sh. Coping strategies and quality of life in hemodialysis patients with arrhythmias
ЗУБИНА И.М., КУЛИКОВА А.И., ТУГУШЕВА Ф.А. Особенности растворимости сывороточного альбумина больных хроническим гломерулонефритом при его выделении путем высаливания с сульфатом аммония	46	ZUBINA I.M., KULIKOVA A.I., TUGUSHEVA F.A. Peculiarities of solubilization of serum albumin in patients with chronic glomerulonephritis in the course of albumin purification with the help of a salting-out procedure using ammonium sulphate
КАЗАКОВА И.А. Клиническая оценка эффективности применения гликозаминогликана Вессел Дуэ Ф у больных хронической почечной недостаточностью	54	KAZAKOVA I.A. Clinical estimation of the effectiveness of using glycosaminoglycan Vessel Due F in patients with chronic renal failure
КУЛИКОВА А.И., ЗУБИНА И.М., ТУГУШЕВА Ф.А. Состояние альбумина сыворотки крови уремических больных при лечении регулярным гемодиализом	59	KULIKOVA A.I., ZUBINA I.M., TUGUSHEVA F.A. The state of serum albumin in uraemic patients treated with chronic haemodialysis
ВОЛЧЕГОРСКИЙ И.А., ПОПОВ А.Н. Предоперационное психометрическое прогнозирование атаки острого пиелонефрита после чрескожной нефролитотомии (психометрическое прогнозирование пиелонефрита)	68	VOLCHEGORSKY I.A., POPOV A.N. Preoperative psychometrical prognosis of an attack of acute pyelonephritis after percutaneous nephrolithotomia (psychometrical prognosis of pyelonephritis)

ЗАПОРОЖАН В.Н., ГОЖЕНКО А.И., ДОЛОМАТОВ С.И.,
ЯКИМЕНКО Л.В., МОСКАЛЕНКО Т.Я.,
АМБРОСИЙЧУК Е.В., ДОЛОМАТОВА Е.А.
Функциональное состояние почек у женщин
при нормальном и патологическом течении
беременности в условиях водно-солевой нагрузки

71

ЗАПОРОЖАН В.Н., ГОЖЕНКО А.И.,
АМБРОСИЙЧУК Е.В., ДОЛОМАТОВ С.И.,
МОСКАЛЕНКО Т.Я., ЯКИМЕНКО Л.В.
Особенности осморегулирующей функции
почек при анемии беременных в условиях
водно-солевой нагрузки

75

ГОЖЕНКО А.И., ЯКИМЕНКО Л.В.,
ДОЛОМАТОВ С.И., МОСКАЛЕНКО Т.Я.,
АМБРОСИЙЧУК Е.В., ДОЛОМАТОВА Е.А.
Особенности реакции почек на водно-солевую
нагрузку при физиологической беременности
и хроническом пиелонефрите

79

Экспериментальные исследования

ДОЛОМАТОВ С.И., ГОЖЕНКО А.И.,
КЛЫКОВ О.В., КАЛИСТРАТОВА В.С.,
МИГУР Г.Н., КАРЧАУСКАС В.Ю.
Состояние канальцевого транспорта натрия
белых крыс, подвергшихся воздействию
радиоактивного йода

82

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

КАЮКОВ И.Г., ЕСАЯН А.М.
Современные методы функциональной
диагностики заболеваний почек: диагностика
нарушений водно-солевого гомеостаза

87

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ЗИМИН И.В., ЛУКИЧЕВ Б.Г., КЛЕЧИКОВ В.З.
История болезни и смерти императора
Александра III

101

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

СМИРНОВ А.В.
Каковы современные принципы использования
статинов у больных гломерулонефритом?

108

КАЮКОВ И.Г.
Может ли введение изотонического раствора
хлорида натрия вызвать гипернатриемию?

111

ДИСКУССИИ И ИНФОРМАЦИЯ

ХАН Х., ШУТОВ А.М.
Сердечно-сосудистая патология у больных
на перитонеальном диализе (по материалам
IX Конгресса Международного общества по
перитонеальному диализу, Монреаль,
26 – 29 июня 2001 г.)

113

ZAPOROZHAN V.N., GOZHENKO A.I.,
DOLOMATOV S.I., YAKIMENKO L.V., MOSKALENKO T.Ya.,
AMBROSIJCHUK E.V., DOLOMATOVA E.A.
Functional state of the kidneys in women with normal
and pathological course of pregnancy under
conditions of water-salt loading

ZAPOROZHAN V.N., GOZHENKO A.I.,
AMBROSIJCHUK E.V., DOLOMATOV S.I.,
MOSKALENKO T.Ya., YAKIMENKO L.V.
Specific features of osmoregulating function in the
pregnant with anemia under conditions of water-salt
loading

GOZHENKO A.I., YAKIMENKO L.V., DOLOMATOV S.I.,
MOSKALENKO T.Ya., AMBROSIJCHUK E.V.,
DOLOMATOVA E.A.
Specific reactions of the kidneys to water-salt loading
in physiological pregnancy and chronic
pyelonephritis

Experimental investigations

DOLOMATOV S.I., GOZHENKO A.I., KLYKOV O.V.,
KALISTRATOVA V.S., MIGUR G.N.,
KARCHAUSKAS V.Yu.
The state of tubular transport of sodium in white
rats exposed to the action of
radioactive iodine

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

KAYUKOV I.G., ESSAIA A.M.
Current methods of functional diagnosis of renal
diseases: diagnosis of disturbances of water-salt
homeostasis

THE HISTORY OF MEDICINE

ZIMIN I.V., LUKICHEV B.G., KLECHIKOV V.Z.
The history of disease and death of Emperor
Alexander III

QUESTIONS AND ANSWERS

SMIRNOV A.V.
What are the modern principles of using statins in
glomerulonephritis patients?

KAYUKOV I.G.
Can infusions of isotonic solution of sodium chloride
induce hypernatremia?

DISCUSSIONS AND INFORMATION

KHAN Kh., SHUTOV A.M.
Cardiovascular pathology in patients on peritoneal
dialysis (by the materials of the IX Congress
of the International society on peritoneal
dialysis, Montreal,
June 26-29, 2001)

Вниманию врачей!

КУРС КЛИНИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА
Факультета последипломного обучения СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова

План сертификационных циклов на 2002 г.

Название цикла	Сроки проведения цикла	Контингент слушателей
ТУ “Клиническая нефрология и диализ”	25.03-29.04	Для врачей нефрологических и диализных отделений
ТУ “Клиническая нефрология и диализ”	16.09-20.10	Для терапевтов и нефрологов поликлиник и стационаров
ТУ “Избранные вопросы терапии с основами нефрологии”	18.11-22.12	Для врачей терапевтических отделений, больниц и поликлиник

Проводятся также индивидуальные курсы повышения квалификации:

- ОУ “Клиническая нефрология” (первичная специализация, 576 ч.);
- Обучение на рабочем месте (от 72 до 288 часов) для врачей нефрологических отделений, отделений диализа, реанимации;
- Морфология заболеваний почек;
- Функциональные методы исследования почек для врачей-лаборантов
- Цикл тематического усовершенствования для медицинских сестер диализных и нефрологических отделений (72 часа)

Наш адрес: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17
Курс клинической нефрологии и диализа при кафедре
пропедевтики внутренних болезней
Руководитель курса – проф. А.М.Есаян
Телефон: (812) 234-91-91; (812) 234-01-65
Факс: (812) 234-91-91; (812) 234-65-30
E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

Всероссийская научно-практическая конференция “Нефрология и диализ”

первое извещение

(Всероссийское общество нефрологов, Российское диализное общество, Ассоциация нефрологов Северо-Запада России, НИИ нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова)

Уважаемые коллеги!

Всероссийская научно-практическая конференция “Нефрология и диализ”, посвященная 30-летию диализа в Северо-Западном регионе России, состоится 27 – 29 января 2003 г. в г. Санкт-Петербурге. На конференции пройдет обсуждение широкого круга проблем современной нефрологии и заместительной почечной терапии с участием ведущих специалистов в этой области. Оргкомитет конференции просит присылать тезисы докладов (публикуются бесплатно в отдельном приложении к журналу “Нефрология”). Основные темы конференции – сердечно-сосудистая патология, метаболические нарушения, анемия, инфекционные осложнения у больных на диализе, трансплантация почки, эпидемиология почечной недостаточности, прогрессирование почечной патологии в додиализном периоде, терапия почечных заболеваний, экономические аспекты заместительной почечной терапии, острая почечная недостаточность.

Правила оформления тезисов доклада: инициалы, фамилии авторов, название доклада, название учреждения, город (область), основной текст. Тезисы доклада должны быть представлены на дискете 3.5 дюйма. Их следует набирать в редакторе Word, сохранив в формате RTF. К дискете необходимо приложить 1 экземпляр тезисов доклада на бумаге формата А4. Тезисы должны быть отпечатаны шрифтом 12 через 1,5 интервала. Общий объем тезисов доклада не должен превышать 2 страницы формата А4. **Срок получения тезисов доклада до 1 ноября 2002 г.**

Организационный взнос для участия в конференции составляет 300 рублей. Оплата может быть произведена:

1. По безналичному расчету путем перевода суммы взноса со счета организации, оплачивающей участие в конференции, на расчетный счет Северо-Западной ассоциации нефрологов и врачей диализа с формулировкой назначения платежа: “Взнос за участие в конференции (ФИО)”.

Реквизиты:

Адрес: 197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17

Идентификационный номер (ИНН): 7813094079

Р/с 40703810200001149727 в ЗАО “Балтийский Банк”, г. Санкт-Петербург,

к/с 30101810100000000875, БИК 044030875

Код отрасли по ОКОНХ: 98400, 95120, 95514

Код отрасли по ОКПО: 44306912

2. Почтовым переводом (по нижеуказанному адресу)

3. Наличными в кассу Ассоциации по прибытии на конференцию

Адрес организационного комитета: 197089 С.-Петербург, ул. Льва Толстого, 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, НИИ нефрологии, Ольге Николаевне Бересневой.

Телефоны: (812)-2340165, 2344000

Факс: (812)-2346530

Электронная почта: nd2003@spmu.rssi.ru

Наш сайт: <http://www.spmu.runnet.ru/spmu/nd2003>

ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ!

Научно-практическому журналу «Нефрология» исполнилось пять лет. За это время журнал достиг определенной популярности среди нефрологов как России, так и стран ближнего зарубежья, получил признание официальных структур, в частности ВАК РФ.

В то же время нельзя было не заметить недостатков, свойственных изданию. В первую очередь – издавалось мало лекций, методических указаний и других материалов, которые интересны практикующему нефрологу. Очень слабо был представлен раздел дискуссий. Уровень ряда оригинальных и обзорных статей далеко не всегда соответствовал современным требованиям.

В связи с этим в руководстве журнала произведены значительные изменения. Решением учредителей главным редактором журнала утвержден директор Научно-Исследовательского Института нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета (СПбГМУ) им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук профессор А.В. Смирнов. Заместителями главного редактора назначены руководитель курса нефрологии и диализа факультета последипломного обучения СПбГМУ доктор медицинских наук А.М. Есаян и профессор этого же курса, заведующий лабораторией клинической физиологии почек НИИ Нефрологии СПбГМУ доктор медицинских наук И.Г. Каюков. В состав редколлегии вошли такие авторитетные ученые и врачи, как академик РАМН профессор Н.А. Мухин и заведующий кафедрой нефрологии Российской академии последипломного образования, председатель правления Общества нефрологов России, доктор медицинских наук профессор В.М. Ермоленко. Кроме того, членами редколлегии утверждены профессор и доктор медицинских наук: С.Х. Аль-Шукри, А.Л. Арьев, Р.В. Бабаханян, Н.Н. Смирнова, А.Ш. Румянцев, О.Д. Ягмуров. При формировании нового состава редколлегии учредители и главный редактор стремились ввести в ее состав видных специалистов в разных областях нефрологии: оперативной, гериатрической, детской и др., а также патологии и патоморфологии почек, что, безусловно, должно повысить качество издания.

Ответственным секретарем журнала стала кандидат медицинских наук И.И. Трофименко.

Существенно расширен состав Редакционного Совета журнала за счет введения в него новых членов, широко известных своими достижениями в области нефрологии.

Изменился издатель журнала «Нефрология». С 2002 г. он будет издаваться издательством СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова в сотрудничестве с Санкт-Петербургским издательством «Левша», располагающим мощной собственной современной полиграфической базой.

Новая команда руководителей журнала предполагает значительно усилить внимание к проблемам практического врача. Вводится новый раздел – «Вопросы и ответы». В нем ведущие специалисты будут отвечать на любые вопросы, возникающие у практикующих нефрологов. Первый опыт публикации этой рубрики представлен в настоящем номере. Редколлегия приглашает врачей-практиков направлять свои вопросы в наш журнал.



Профессор А.В.Смирнов –
главный редактор журнала «Нефрология»



Профессор А.М.Есаян –
заместитель главного редактора
журнала «Нефрология»



Профессор И.Г.Каюков –
заместитель главного редактора
журнала «Нефрология»

Материалы рубрики «Программа непрерывного последипломного образования по нефрологии» будут публиковаться в каждом номере. В этом же разделе будут помещаться пособия для врачей, методические рекомендации и указания, одобренные МЗ РФ, органами здравоохранения или Учеными советами вузов.

Будет усилено внимание к публикациям обзоров и лекций ведущих отечественных и зарубежных нефрологов. В частности, в данном номере представлена работа одного из ведущих нефрологов Франции профессора Ж. Шанара, посвященная вопросам соль-чувствительной гипертензии. Для повышения качества и увеличения числа публикаций, предназначенных практикующим нефрологам, редколлегия намерена заключать договора с крупными специалистами, соответственно оплачивая их труд.

Предполагается улучшить качество информационных материалов и усилить внимание к распространению публикаций журнала через интернет. Планируется также периодически публиковать расширенные рефераты наиболее интересных статей из таких авторитетных международных журналов как *Kidney International*, *Nephrology Dialysis Transplantation*, *Nephron* и др.

Безусловно, не все проблемы удастся решить сразу. Но мы уверены, что журнал станет добрым другом и надежным помощником всех нефрологов России. Ждем новых материалов от наших авторов, вопросов, замечаний и предложений от наших читателей.

*А.В. Смирнов
А.М. Есаян
И.Г. Каюков*

С 17 по 21 июня 2002г. в Санкт-Петербурге проводится X ежегодный Санкт-Петербургский нефрологический семинар. Проводимый с 1993 г., семинар традиционно место встречи как российских нефрологов, так и специалистов из стран СНГ и дальнего зарубежья.

Программа X семинара включает 20 лекций и программных докладов, к которым привлечены как отечественные, так и зарубежные нефрологи.

Впервые будут проведены 10 нефрологических практикумов для врачей различных специальностей: организаторов здравоохранения, нефрологов, терапевтов, врачей отделений гемодиализа и перитонеального диализа и гравитационной хирургии, анестезиологов-реаниматологов, педиатров, геронтологов, клинических морфологов, лаборантов-биохимиков, врачей ультразвуковой диагностики.

Результаты научно-практических исследований участников семинара будут представлены в стендовых докладах и опубликованы в сборнике семинара. Тезисы докладов, объемом не более 2 машинописных страниц, принимаются Оргкомитетом до 15 апреля 2002 г. (печатный вариант + магнитный носитель почтой или электронной почтой).

Заявки на участие в семинаре следует направлять в адрес Оргкомитета до 15 мая 2002 г.

Организационный взнос для участников семинара (500 рублей) оплачивается почтовым переводом по адресу: 188710 Ленинградская область г. Всеволожск-4, а/я 01, Н.Н.Кулаевой.

Официальный адрес Оргкомитета: 195009, Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д.4, Городская больница № 12 – Центр гемокоррекции

Председатель Оргкомитета – проф. К.Я. Гуревич

Тел./факс (812)- 542-30-88

E-mail: Center@NDTE.energo.ru; borovoy@online.ru

Информация о семинаре в интернете: ndte.energo.ru (sic – без www !!!)

© Ж.Шанар, 2002
УДК [616.12-008.331.1:577.128]:611.61

Ж. Шанар

ПОЧЕЧНЫЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ СОЛЬ-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

J. Chanard

RENAL DETERMINANTS OF SALT SENSITIVITY OF BLOOD PRESSURE

Отделение нефрологии, университетский больничный центр, госпиталь Мэзон Бланш, Реймс, Франция

Ключевые слова: артериальное давление, солевая чувствительность, гипертензия, почки, потребление соли.
Key words: arterial pressure, salt sensitivity, hypertension, kidneys, salt intake.

ВВЕДЕНИЕ

Взаимосвязь между потреблением соли с пищей и развитием гипертензии все еще остается предметом горячих споров. Несмотря на большое число эпидемиологических, экспериментальных и клинических наблюдений, связь между потреблением хлорида натрия и артериальным давлением (АД), по крайней мере у здоровых людей, давление у которых находится в пределах нормы, достаточно надежно не установлена. Нарастание АД в результате повышенного потребления поваренной соли у нормотоников зарегистрировано не во всех случаях, и если оно наблюдалось, то часто оказывалось пограничным. Напротив, уменьшение содержания соли в пище не всегда достаточно для снижения АД. Если не рассматривать нормотоников, общепринятым в настоящее время является положение, что у людей с постоянной гипертензией повышение АД обычно усугубляется потреблением большого количества соли.

Данный обзор посвящен рассмотрению доказательств гетерогенности уровня АД у человека по отношению к изменениям баланса натрия и внеклеточной жидкости. В нем будут суммированы данные о транспорте натрия в почечных канальцах и генетических основах артериальной гипертензии у людей.

ОСНОВНЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

В недавнем обзоре [5] рассмотрены эпидемиологические исследования, описавшие прямую связь между уровнем АД и потреблением соли. Например, в одной из наиболее известных работ по этой проблеме: the Intersalt Study [10, 14],

суммированы данные по 52 популяционным выборкам из 32 стран, показаны позитивные межпопуляционные взаимоотношения между суточным выделением натрия с мочой и уровнем АД, подчеркнута важность количества потребляемой соли, как детерминанты возрастного нарастания кровяного давления. В этих популяциях, при сопоставлении 25-летних испытуемых с 55-летними, было выявлено, что с возрастом повышение систолического АД становится на 10 мм рт.ст. меньше при снижении экскреции натрия на каждые 100 ммоль/сут.

Ряд мета-анализов [7,12,18] показал, что среднее уменьшение выделения натрия с мочой на 129 ммоль/сут связано со снижением систолического/диастолического АД в среднем на 4.5/2.3 мм рт.ст. соответственно у гипертоников с медианой возраста 49 лет. В отличие от них, у нормотоников с медианой возраста 27 лет АД в среднем уменьшалось на 1.6/0.4 мм рт.ст. на каждые 165 ммоль снижения суточной экскреции натрия.

Исследование DASH (the Dietary Approaches to Stop Hypertension) показало, что помимо энергетического баланса, потребления хлорида натрия и алкоголя, на величину АД влияют и многие вещества, поступающие с пищей, в частности, калий. Восьминедельная диета с преобладанием фруктов, овощей, обезжиренных молочных продуктов, цельного зерна, домашней птицы, рыбы и орехов, но с пониженным содержанием жиров, красного мяса и сладостей вызывала снижение систолического/диастолического АД на 11/6 мм рт.ст. у гипертоников и на 4/2 мм рт.ст. у нормотоников [1]. В другой работе: The Treatment of Mild Hypertension Study, найдено, что уровни образования и дохода

находятся в обратной зависимости от экскреции натрия и систолического АД [11].

Недавнее исследование: the Multiple Risk Factor Intervention [6], напротив, проверяло гипотезу об отрицательном влиянии потребления натрия на риск смертности. Экскреция натрия с мочой не измерялась. У общего числа 11697 мужчин в возрасте от 42 до 67 лет не найдено статистически достоверного различия в квантилях потребления натрия в зависимости от общей смертности, летальности от острого инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Во всяком случае следует согласиться с тем, что количество соли в рационе положительно связано с уровнем АД. При этом за счет уменьшения суточного потребления натрия, по крайней мере на 50 ммоль, можно достичь снижения АД как у гипер-, так и нормотоников.

КОНЦЕПЦИЯ СОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Роль потребления соли как фактора, определяющего индивидуальный уровень АД, весьма вариабельна. Т. Kawasaki и соавт. [16], а позже М.Н. Weinberger [25] одними из первых распознали гетерогенность ответа АД на потребление соли и развили концепцию солевой чувствительности и солевой резистентности. Условно солевая чувствительность была определена как повышение среднего АД более чем на 10% при высокосолевой диете (порядка 250 ммоль Na в сутки) по сравнению с низкосолевой (порядка 10 ммоль Na в сутки). При этом испытуемые подвергались таким крайне резким изменениям суточного потребления натрия в течение недели. В дальнейшем применяли различные схемы эксперимента, в том числе острую, при которой больные получали солевую нагрузку путем внутривенного вливания физиологического раствора с последующим истощением солевых запасов введением фуросемида [12]. Хотя не все люди соль-чувствительны, но их доля выше у гипертоников, чем у людей с нормальным давлением. Частота соль-чувствительности повышена также у пожилых лиц, негритянского населения и больных с низкорениновой гипертензией, например, диабетиков.

Эта концепция и потенциальная связь факторов риска сердечно-сосудистой патологии с потреблением соли проанализированы в серии блестящих исследований, проведенных на шимпанзе [9]. Животным давали пищу с низким содержанием соли и высоким содержанием калия. Затем половину обезьян продолжали держать

на такой же диете, а остальные в течение 67 недель получали пищу с добавлением хлорида натрия от 5 до 15 г/сут. В группе животных, дополнительно потреблявших соль, АД прогрессивно повышалось, в среднем, на 33/10 мм рт.ст. После прекращения отмены солевой добавки давление быстро возвращалось к уровню, имевшемуся перед этим воздействием.

У человека острые изменения баланса натрия не могут адекватно отражать ситуацию, возникающую при длительных сдвигах в потреблении этого катиона. В острых тестах воспроизводимость определения солевой чувствительности весьма низка, и бимодальное распределение соль-чувствительных и соль-резистентных людей в общей популяции не установлено. Тем не менее, тщательные исследования свидетельствуют о том, что солевая чувствительность – не случайное явление [3, 27].

СОЛЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ: МАРКЕР ПОЧЕЧНОГО И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

У экспериментальных животных солевая чувствительность определенно является фактором риска развивающихся сердечно-сосудистых и почечных осложнений. В экспериментах на нормотензивных и генетически гипертензивных крысах, G. Kimura и В.М. Brenner [17] впервые, а затем и многие другие авторы, продемонстрировали, что солевая чувствительность связана с повышенным риском развития гломерулосклероза и хронической почечной недостаточности. Эта гипотеза была подтверждена и рядом клинических исследований. У больных на высокосолевой диете, у которых развивалась или прогрессировала предсуществовавшая гипертензия, проявлялись факторы риска сердечно-сосудистой патологии: микроальбуминурия [2], резистентность к инсулину, отсутствие ночного снижения АД и увеличенная масса левого желудочка [8]. У соль-чувствительных пациентов увеличен также риск смертности, что зарегистрировано в японском исследовании 156 больных с гипертензией. При 17-летнем наблюдении оказалось, что проблем со стороны сердечно-сосудистой системы не было у 80% соль-резистентных и только 30% соль-чувствительных больных ($p < 0.05$) [19].

ПОЧЕЧНЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ СОЛЕВУЮ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Изменения почечной гемодинамики в связи с солевой чувствительностью элегантно описал А. С. Guyton [13]. Он впервые представил кривую

давление – натриурез у собаки как отражение взаимоотношений между солевым балансом и системным АД. Изменения почечной экскреции натрия при соль-чувствительной гипертензии указывают на неадекватную работу почек, которая может быть результатом многочисленных генетических и приобретенных факторов. Предложены три основных почечных механизма, ведущих к развитию гипертензии: 1) повышение прегломерулярной сосудистой резистентности, 2) уменьшение общей почечной ультрафильтрации, 3) увеличение реабсорбции натрия в канальцах. Как видно из схемы, результаты экспериментальных исследований как на собаках, так и на крысах ведут к общему заключению, что соль-нечувствительная гипертензия связана главным образом с прегломерулярной сосудистой резистентностью (постоянной вазоконстрикцией), тогда как соль-чувствительная гипертензия, возможно, является результатом либо уменьшенной массы нефрона, либо специфических изменений почечной регуляции натрия.



Распространенным последствием длительной гипертензии у человека является нефросклероз. Однако повреждения клубочков всегда связаны и с интерстициальным фиброзом. Патогенез хронических интерстициальных изменений остается пока не ясным. 5 лет назад была подчеркнута роль микрососудистого повреждения и тубулоинтерстициального фиброза в развитии соль-чувствительной гипертензии путем сдвига вправо кривой давление-натриурез [15]. При соль-чувствительной гипертензии, инфузии

ангиотензина II могут привести к микрососудистому и тубулоинтерстициальному повреждению, даже при отсутствии гиперактивности симпатической и ренин-ангиотензиновой системы.

Другой клинической моделью как у экспериментальных животных, так и у человека является трансплантация почки [23]. Результаты исследований этой модели указывают на ключевую роль почки в определении реакции АД на вариации потребления соли. Помимо генетических факторов, ряд гормональных и аутокринных систем участвует в патогенезе соль-чувствительной гипертензии; к ним относятся ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатическая нервная система, инсулин, брадикинин, оксид азота, натриуретические факторы, эндотелин и другие. Общепринято положение о том, что при невозможности модулировать ренин-ангиотензиновую систему АД становится соль-зависимым. Ясно, что у больных с гипертензией, у которых рениновая система неадекватно угнетена, АД повышается еще больше в ответ на высокосолевую пищу. Наоборот, слабая реакция ренина на ограничение соли коррелирует с пониженной почечной вазодилатацией [26]. В качестве дополнительного аргумента может рассматриваться хорошо известный факт - при первичном гиперальдостеронизме гипертензия является соль-чувствительной. Более точное определение почечного транспорта натрия с использованием клиренса лития для оценки его проксимальной реабсорбции, представило доказательства наличия изменений в канальцах у больных с гипертензией. А. Chiolerio и соавт. [4] изучали состояние проксимальной реабсорбции натрия на высоконатриевой диете. Те больные с гипертензией, которые при повышенном потреблении натрия увеличивали фракционную экскрецию лития, оказались страдающими соль-резистентной гипертензией, те же, кто не могли адаптировать свою проксимальную реабсорбцию натрия к высоко- или низконатриевому рациону, были соль-чувствительными.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КОМПОНЕНТЫ СОЛЕВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ

Гипертензия – это сложный, многофакторный синдром. Анализируя семейные группы случаев гипертензий, генетики полагают, что в так называемой “первичной гипертензии” существует около 30% генетического наследования. Основываясь на экспериментах, рассматриваются многочисленные кандидаты на роль генов

гипертензии, но в отношении людей об этом известно очень мало. Имеющиеся скудные данные получены в основном из исследований моногенных заболеваний, которые вызывают редкие формы гипертензии (таблица).

Локусы генома человека, возможно, ассоциированные с гипертензией

Хромосома	Исследование
1q23-1q32	Mansfeld (1997)
2q23.2	Kruskkal (1999)
5q31.1-5q ^{ter}	Kruskkal (1999)
7q21-22	Xu (1999)
8q22	Curnow (1993)
1p	Rice (2000)
2p13-2p16	Kruskkal (1999)
7q	Rice (2000)
15q25.1-15q26.1	Kruskkal (1999)
17q	Julier (1997)
	Baima (1999)
	Mansfeld (1997)
	Levi (2000)

В настоящее время проведено несколько исследований у гипертензивных больных с целью определения роли различных генотипов белков ангиотензиноген-ренин-ангиотензивной и альдостероновой систем. Изучены, например, мутация A530T гена ангиотензиногена, микросателлитная повторность, связанная с геном ангиотензин-конвертирующего фермента, генотипические изменения предсердного и церебрального натрийуретических факторов. Многие из этих работ не пролили свет на генетические механизмы, определяющие гипертензию, что свидетельствует о более сложных комбинациях и взаимодействии генов [22]. Большой интерес вызывает также такой подход, как исследование насосов, транспортеров и каналов, регулирующих ионный транспорт. Например, хорошо известно, что натрий, поступающий в форме хлорида, вызывает более выраженный гипертензивный эффект, чем тот же катион в составе других химических соединений. В связи с этим, клонирование эпителиального натриевого канала, присутствующего в дистальном отделе нефрона, и анализ его роли в физиологии почек открывают новые пути понимания патогенеза нарастания АД [24].

Эпителиальный натриевый канал состоит из трех субъединиц: α , β и γ . С мутациями этих белков, в особенности β -субъединицы, связан синдром Лиддля, включающего гипертензию, гипокалиемию и метаболический алкалоз при угнетении секреции ренина и альдостерона. При этом

заболевании, так же, как и при таких редких патологических состояниях, как кажущийся избыток минералокортикоидов и излечиваемый глюкокортикоидами альдостеронизм, повышенная реабсорбция натрия в канальцах, приводящая к соль-чувствительной форме гипертензии, подтверждает важность изменений почечного транспорта этого катиона в патогенезе нарастания АД. Недавно выявлена связь повышения АД с мутацией в β -субъединице у больного с отсутствием полной картины синдрома Лиддля [20].

Многие гены и комбинации генов изучаются в настоящее время в эпидемиологических исследованиях. У этих исследований есть ряд ограничений, главным образом связанных с исходами, которые должны включать и летальный. Полученные данные указывают, что для понимания механизмов становления гипертензии необходим анализ как взаимодействий генов, так и роли внешних факторов, в том числе потребления соли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чувствительность к натрию контролирует, по крайней мере частично, АД у здоровых людей. Уровень адекватного потребления натрия трудно определить; он зависит от культурных и экономических условий. В странах Запада считается, что содержание соли в рационе должно быть менее 50 ммоль/сут, чтобы обеспечить защиту от гипертензивного эффекта высоконатриевой диеты у чувствительных к ней людей. Однако на практике это, по-видимому, не всегда осуществимо. Для выявления больных с высоким риском соль-зависимого повышения АД многообещающими являются исследования взаимоотношений между особенностями диеты и генетически детерминированными вариантами гипертензии. До сих пор все генетические (моногенные) формы гипертензии с доказанной молекулярной основой оказались соль-зависимыми. Возможно, что дисфункция эпителиального натриевого канала участвует в вовлечении гормонов и рецепторов, регулирующих натрий-минералокортикоидную ось. До сих пор не завершены и требуют более обоснованных исследований дискуссии о том, должно или не должно общественное здравоохранение рекомендовать пониженное потребление натрия. Однако существует согласованное мнение о том, что у больных с нарушением функции почек, даже связанным со старением, содержание соли в пище вносит вклад в развитие гипертензии и должно быть ограничено до возможно более низкого уровня.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Appel L.J., Moore T.J., Obarzanek E. et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure//N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1117-1124.
2. Bigazzi R., Bianchi S., Baldari D. et al. Microalbuminuria in salt-sensitive patients. A markers for renal and cardiovascular risk factors//Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 195-199.
3. Campese V.M. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications//Hypertension. – 1994. – Vol. 23. – P. 531-550.
4. Chiolerio A., Maillard M., Nussberger J. et al. Proximal sodium reabsorption: an independent determinant of the blood pressure response to salt//Hypertension. – 2000. – Vol. 36. P. 631-637.
5. Chobanian A.V., Hill M. National heart, lung and blood institute workshop on sodium and blood pressure//Hypertension. – 2000. – Vol.35. – P. 858-863.
6. Cohen J.D., Grandis G., Cutler J.A. et al. Dietary sodium intake and mortality: MRFIT follow-up study results//Circulation. – 1999. – Suppl.1. – P. S1-S24.
7. Cutler J.A., Follmann D., Allender P.S. Randomized trials of sodium reduction: an overview// Am. J. Clin. Nutr. – 1997. – Vol. 65 (suppl.). – P. 6435-6515.
8. De la Sierra A., Lluich M.M., Pare J.C. et al. Increased left ventricular mass in salt-sensitive patients//J. Hum. Hypertens. – 1996. – Vol. 10. – P. 795-799.
9. Denton D., Weisinger R., Mundy N.I. et al. The effect of increased salt intake on blood pressure of chimpanzees//Nature med. – 1995. – Vol.1. – P. 1003-1016.
10. Elliott P., Stamper J., Nichols R. et al. Intersalt revisited: further analyses of 24 hour sodium excretion and blood pressure within and across populations// Brit. med. J. – 1996. – Vol. 312. – P. 1249-1253.
11. Ganguli M.C., Grimm R.H., Svendsen K.H. et al. Higher education and income are related to a better Na: K ratio in blacks: baseline results of the treatment of mild hypertension study (TOMHS) data//Am. J. Hypertens. – 1997. – Vol. 10. – P. 979-984.
12. Graudal N.A., Galloe A.M., Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol and tryglyceride: a meta-analysis// J. Am. Med. An. – 1998. – Vol. 279. – P. 1383-1389.
13. Guyton A.C. Dominant role of the kidneys and accessory role of the whole-body autoregulation in the pathogenesis of hypertension//Am. J. Hypertens. – 1989. – Vol. 2. – P. 575-585.
14. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion on blood pressure: results for 24-hour urinary sodium and potassium excretion//Brit. med. J. – 1988. – Vol. 297. – P. 319-328.
15. Johnson R.J., Schreiner G. Hypothesis: is essential hypertension an acquired tubulointerstitial renal disease?//Kidney Int. – 1997. – Vol. 52. – P. 1169-1179.
16. Kawasaki T., Delea C.S., Bartter F.C., Smith H. The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension//Am. J. Hypertens. – 1989. – Vol. 2. – P. 575-585.
17. Kimura G., Brenner B.M. A method for distinguishing salt-sensitive from non-salt-sensitive forms of human and experimental hypertension//Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 1993. – Vol. 2. – P. 341-349.
18. Midgley J.P., Mettew A.G., Greenwood C.M., Logan A.G. Effects of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials// J. Am. Med. An. – 1996. – Vol. 275. – P. 1590-1597.
19. Morimoto A., Uzu T., Fuji T. et al. Sodium sensitivity and cardiovascular events in patients with essential hypertension// Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1734-1737.
20. Persu A., Babry P., Bassilana F. et al. Genetic analysis of the beta subunit of the epithelial Na⁺ channel in essential hypertension//Hypertension. – 1998. – Vol. 32. – P. 129-137.
21. Sacks F.M., Svetkey L.P., Volmer W.M. et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet//N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 3-10.
22. Scheinman S.J., Guay-Woodford L.M., Trakker R.V. et al. Genetic disorders of renal electrolyte transport//N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 340. – P. 1177-1187.
23. Uber A., Rettig R. Pathogenesis of primary hypertension. Lessons from renal transplantation studies//Kidney Int. – 1996. – Vol. 49, Suppl. 55. – P. S.42-S.45.
24. Warnock D.G. Genetic forms of human hypertension// Current Opinion Nephrol. Hypertension. – 2001. – Vol. 10. – P. 493-499.
25. Weinberg M.H. Salt sensitivity of blood pressure in humans//Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 481-490.
26. Williams G.H., Hollenberg N.K. Non-modulating hypertension. A subset of sodium-sensitive hypertension// Hypertension. – 1991. – Vol. 17, Suppl.1. – P. 181-185.
27. Zoccali C., Malla Maci F., Cuzzola F., Leonardi D. Reproducibility of the response to short-term low salt intake in essential hypertension//J. Hypertens. – 1996. – Vol. 14. – P. 1455-1499.

Поступила в редакцию 09.09.2001 г.

© В.А.Добронравов, 2002
УДК [616.379-008.64-06:616.613]-036.2

В.А.Добронравов

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: ОБЩИЕ И РЕГИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

V.A.Dobronravov

EPIDEMIOLOGY OF DIABETIC NEPHROPATHY: GENERAL AND REGIONAL PROBLEMS

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

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, эпидемиология, распространенность.
Key words: diabetic nephropathy, epidemiology, incidence.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ЗАМЕЧАНИЯ

Согласно современным представлениям о диабетической нефропатии (ДН), болезнь имеет продолжительную естественную эволюцию, приводя в большинстве случаев к неотвратимому развитию существенной протеинурии, а затем и почечной недостаточности (ПН). В свою очередь, развитию явной или протеинурической стадии ДН предшествует так называемая скрытая стадия болезни, проявляющая себя микроальбуминурией (МАУ) [9]. Частота встречаемости стадии ДН с постоянной МАУ, так же как и протеинурической ее стадии, существенно варьирует в различных регионах, что, вероятно, отражает наличие национально-географических особенностей болезни [18]. Микроальбуминурическая стадия ДН не является непосредственной причиной, способной привести к "почечной" смерти, однако она тесно ассоциирована с повышением общей смертности больных сахарным диабетом (СД) [18]. Что же касается частоты встречаемости клинической нефропатии, то уточнение ее распространенности необходимо прежде всего для планирования развития нефрологической службы и, в частности, методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Именно из этих больных непосредственно формируется контингент пациентов с ПН, в том числе и требующий проведения диализа и трансплантации почки. Таким образом, очевидно, что необходимость исследования эпидемиологических аспектов ДН связана с определением объема и структуры медицинских, социальных и экономических ресурсов для решения данной проблемы.

Существенный интерес представляет также изучение распространенности артериальной ги-

пертензии (АГ) среди больных СД, особенно при инсулинзависимом его типе (ИЗСД), поскольку известно, что развитие АГ в этом случае связано с появлением признаков диабетического гломерулосклероза в ткани почек. С другой стороны, АГ является одним из главных факторов, влияющих на прогрессирование почечной патологии и продолжительность жизни [60].

Абсолютное число почечных осложнений СД зависит от распространенности и заболеваемости этой патологией в популяции, а также продолжительности течения болезни. Частота развития ИЗСД может значительно варьировать в зависимости от национально-географической зоны, составляя от 2 – 3 до 35 случаев на 100 000 детей в возрасте от 0 до 14 лет [1,77,38,51]. Заболеваемость ИЗСД в течение последних 30 – 40 лет имеет устойчивую тенденцию к росту, что привело к увеличению числа новых случаев заболевания в следующем поколении в два раза [76]. По сравнению с ИЗСД инсулиннезависимый тип сахарного диабета (ИНЗСД) имеет значительно большую распространенность в популяции, составляя около 85% от всех случаев СД и встречаясь у 5 – 7% людей в популяции. Считают, что в настоящее время в мире около 100 миллионов имеет ИНЗСД, при этом значительная его доля, достигающая 50%, остается недиагностированной [87,50].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДН ПРИ ИНСУЛИНЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Наиболее высокая распространенность микроальбуминурической стадии ДН выявлена в США и составляет 52% [68,84]. В странах Евро-

пы распространенность МАУ при ИЗСД колеблется в широких пределах - от 3,7% в Великобритании до 43% в Австрии среди диабетиков без протеинурии [59,48,25,44]. Полученные недавно предварительные данные показывают, что суммарная распространенность ДН при ИЗСД среди городского населения в России составляет 33% [1]. По данным исследования EURODIAB, микроальбуминурическая стадия регистрируется у части больных с небольшими сроками СД - у 18% при длительности течения диабета до 5 лет, у 6% - до 3 лет [32]. Частота АГ растет параллельно с развитием ДН, составляя при нормоальбуминурии 19%, при МАУ - 30%, а при протеинурии увеличивается до 65% [59]. Аналогичный рост наблюдают и в отношении других осложнений СД - пролиферативной ретинопатии, нейропатии [59,46].

Впервые эпидемиология протеинурической стадии ДН при ИЗСД была описана датскими исследователями в начале 80-х, ее кумулятивная частота достигала 45% к 40-му году течения СД при общей распространенности 41% [9,12]. В других исследованиях, проведенных впоследствии в конце 80-х и 90-х годов, в том числе в той же Дании, частота встречаемости протеинурии была значительно ниже - 16-19,7% [39,59,69,64]. Частота выявления ДН находится в тесной зависимости от продолжительности ИЗСД. Так, доля больных с ДН со сроками течения диабета до 10 лет составляет 5-6%, до 20 лет - 25-30%, до 30 лет - 35-40%. По данным европейских исследований, пик развития ДН приходится на период от 15 до 20 лет от начала СД [32].

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДН ПРИ ИНСУЛИННЕЗАВИСИМОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Распространенность МАУ у больных ИНЗСД, по данным большинства крупных исследований, проведенных с 1991 по 1999 гг. в США и Европе, составляет от 20 до 42% среди больных без явной протеинурии [81,37,23]. Более высокие цифры получены в Австрии - 59% [71], более низкие - в Германии и Италии [67,61].

Протеинурия регистрируется у меньшей части больных. Ее распространенность наиболее высока в США, как считают, за счет значительной доли лиц африканской и испанской национальности - 20-24,6% [10,80]. Сопоставимые цифры получены в Германии и Италии - 17,6-22% [29,69]. Среди других контингентов европейского населения протеинурия выявляется в 5,4-17,6% [55,58,86]. По предварительным

данным анализа медицинской документации в Москве, суммарная распространенность ДН при ИНЗСД составила 25% [8].

При ИНЗСД, как и при СД 1-го типа, прослеживается тенденция к увеличению частоты развития ДН при увеличении сроков заболевания. Однако есть данные о том, что рост распространенности ДН снижается после 10-летнего течения ИНЗСД [29]. Следует отметить, что на точность эпидемиологических данных при ИНЗСД оказывает влияние ряд факторов, среди которых - далеко не всегда известное время начало заболевания.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ПН У БОЛЬНЫХ СД

Диабетическая нефропатия в настоящее время является одной из наиболее частых причин развития терминальной ПН. Последние данные наиболее крупных почечных регистров показали, что от 21,7 до 32,4% всех случаев терминальной ХПН связано с ДН [72].

Рост числа больных ДН в стадии ПН, требующих проведения ЗПТ, достаточно существенен - в 1984 г. доля вновь поступивших в отделения диализа больных СД составила 11% в Европе и 27% в США. Через 10 лет эти цифры составляли 17 и 36%, в то время как в 1976 году только 3% поступающих на диализ больных были диабетиками [30,78,79]. Увеличение количества пациентов с хронической ПН связывают с увеличением частоты самого СД, в первую очередь в более старших возрастных группах. Так, с 1980 по 1992 годы число новых больных СД с ХПН в возрасте 25 - 44 лет увеличилось в 2 раза. За это же время число больных СД с почечной недостаточностью в возрасте более 65 лет возросло в 10 раз [42]. Вследствие этого частота развития терминальной ПН у больных с разными типами СД стала сопоставимой и составляет при ИНЗСД от 5 до 47, при ИЗСД - 5 - 12,2 на миллион населения [65]. Во всех европейских странах, даже в тех, где распространенность ДН относительно низка, в 90-х годах зарегистрирован постоянный рост числа больных СД на диализе, что связывают не только с нарастанием частоты самого сахарного диабета, в основном 2-го типа за счет общего постарения популяции, но и со снижением смертности от сердечно-сосудистых осложнений [65].

Средний интервал между установлением диагноза диабета и развитием постоянной протеинурии составляет около 20 лет. Предполагают, что если нынешние темпы роста количества диабетиков с ХПН сохранятся, как

это произошло в Америке, то через 10 – 15 лет во многих других странах может резко увеличиться количество больных, требующих проведения дорогостоящей ЗПТ – диализа, трансплантации почки - со всеми вытекающими отсюда экономическими и медицинскими последствиями [62,45]. Медицинские последствия заключаются в значительно меньшей эффективности ЗПТ у больных СД с ДН, чем при другой почечной патологии в связи с более низкой выживаемостью, качеством жизни и социальной адаптацией [36], в основном на фоне повышенной частоты сердечно-сосудистых осложнений [43,41]. Экономические последствия связаны с необходимостью увеличения расходов на дорогостоящие методы ЗПТ, которые только в США и только для описываемой категории больных составляют около 2 миллиардов долларов ежегодно.

В России же обеспеченность методами ЗПТ - гемодиализом, перитонеальным диализом и трансплантацией почки, в 3 – 10 раз ниже, чем в других европейских странах [66]. В условиях необходимости проведения искусственного отбора больных для ЗПТ доля диабетиков в отделениях диализа оказывается очень небольшой и составляет в Санкт-Петербурге около 1,5% [5]. Эпидемиологические данные о реальной распространенности ПН среди больных СД в России отсутствуют.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ДН В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Микроальбуминурическая стадия ДН. У 120 больных ИЗСД и 177 больных ИНЗСД с отсутствием явной протеинурии, т.е. не превышающей 500 мг/сутки, была исследована суточная экскреция альбумина с мочой. В обследованной группе больных мужчин было 34,1%, женщин - 65,9%. Средний возраст составил 41 год (от 16 до 74 лет), продолжительность СД до момента обследования на МАУ - 18 лет (от 2 до 41 года). МАУ была выявлена всего у 26 больных, что составило 22%. Пациенты с нормоальбуминурией (НАУ) и МАУ существенно не различались по возрасту в момент дебюта СД ($24,5 \pm 13,8$ года и $20,2 \pm 14,6$ года, $p=0,12$), при этом средняя продолжительность СД в группах больных с МАУ была даже несколько меньшей по сравнению с нормоальбуминурическими больными - $14,9 \pm 8,0$ лет и $18,7 \pm 9,3$ лет ($p=0,036$).

По нашим данным, распространенность МАУ среди пациентов с ИНЗСД составила 14,7% [3]. Средняя продолжительность СД в группах больных с НАУ и МАУ была практи-

чески одинаковой и составила соответственно $12,45 \pm 6,21$ и $12,15 \pm 7,58$ лет. Не было выявлено различий и в возрасте больных в момент выявления СД (НАУ - $49,7 \pm 10,6$ года, МАУ - $50,8 \pm 8,1$ лет). Частота развития МАУ среди пациентов, получающих пероральные препараты и инсулинотерапию, также существенно не отличалась, так же как и сроки продолжительности СД и возраст больных [3].

Частота развития протеинурии и артериальной гипертензии. Среди пациентов с ИЗСД, заболевших в период с 1956 по 1997 гг., состоящей из 3104 человек, исследовали кумулятивную распространенность протеинурии и артериальной гипертензии [4]. Кумулятивная распространенность протеинурии к 5-му году заболевания составила 4,05%, к 10-му году - 7%, к 20-му - 10,8%, к 30-му - 13,8% и к 40-му - 16,5%. При этом основная масса случаев развития протеинурии приходилась на больных ИЗСД, имеющих значительную продолжительность заболевания. Так, среди пациентов с длительностью течения СД более 10 лет протеинурию обнаружили в 22,4% случаев, при длительности же СД 20 лет и более - в 30,1% случаев. Кумулятивная частота развития АГ была 9,9% к 5-му году болезни, а через 10, 20 и 30 лет течения СД составила соответственно 13, 19 и 25%. Суммарная распространенность АГ во всей группе обследованных больных составила 25,6%.

Аналогичное исследование было проведено среди 1820 пациентов с ИНЗСД, заболевших в период с 1959 по 1997 гг. Кумулятивная доля больных с протеинурией к 5-му году заболевания составила 4,7%, к 10-му году - 7,1%, к 20-му - 8,3%, к 30-му - 9,0% и к 35-му - 9,8%. Из всех больных с протеинурией 57,8% имели продолжительность СД до 10 лет, у остальных (42,2%) протеинурию регистрировали при более длительном течении СД. У половины пациентов с ИНЗСД в обследованной группе к моменту установления диагноза СД уже была АГ. Через 5 лет ее кумулятивная частота составила 52%, а через 10, 20 и 30 лет составила соответственно 57,5, 62,3 и 62,7% [22].

Таким образом, при ИЗСД распространенность явной ДН увеличивается при увеличении продолжительности течения СД. В отличие от этого при ИНЗСД более половины всех случаев ДН приходится на первые 10 лет течения СД и существенного увеличения распространенности этого осложнения в последующем не наблюдается, хотя темпы роста кумулятивной частоты протеинурической стадии ДН в первые 10 лет

одинаковы при разных типах диабета. АГ практически отсутствует в дебюте ИЗСД, в дальнейшем ее частота прогрессивно увеличивается, достигая четвертой части от всех случаев этого типа диабета. Напротив, у половины пациентов с ИНЗСДАГ уже имеет место в момент установления диагноза. Кривая прироста ее частоты в дальнейшем соответствует кривой прироста распространенности протеинурии.

Отличается ли распространенность различных стадий ДН в Санкт-Петербурге от других регионов мира? Результаты мета-анализа. Средняя распространенность МАУ при ИЗСД составила 29,5% (95% ДИ, доверительный интервал, – 20,6-38,4%), а протеинурии – 26,1% (95% ДИ – 15,4-36,7%) (см. таблицу). Таким образом, приведенные эпидемиологические данные о распространенности МАУ и протеинурии у больных с ИЗСД в Санкт-Петербурге, находясь в пределах доверительного интервала, существенно не отличаются от данных, полученных в других регионах мира. Распространенность же МАУ – 14,7% – у больных с ИНЗСД в данном регионе несколько ниже, чем, в среднем, по общемировым данным (29,8%, 95% – ДИ 23,9-35,7%). Также более низкой оказалась в Санкт-Петербурге и кумулятивная частота клинической нефропатии у этих больных – 9,8% – по сравнению с другими странами, где она, в среднем, составила 14,7% (95% – ДИ 10,9-18,6%).

Распространенность различных стадий диабетической нефропатии (%)

Регионы	%	Источник данных
ИЗСД		
МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ		
Италия	25.8	[29]
Ирландия	30.7	[25]
Италия	18.0	[44]
США	52.0	[84]
Дания	22.5	[59]
Бельгия	21.0	[20]
Австрия	43.0	[71]
Дания	33.0	[53]
Германия	19.6	[61]
Англия	3.7	[48]
Санкт-Петербург	22.0	данные автора
ПРОТЕИНУРИЯ		
Дания	45	[9]
Дания	44.8	[12]
Дания	19.7	[39]
Дания	18.8	[59]
Англия	2.1	[31]
Англия	8.6	[47]
Германия	16.3	[69]
Дания	18	[64]
Исландия	14.0	[16]
Санкт-Петербург	16.5	[4]

ИНЗСД		
МИКРОАЛЬБУМИНУРИЯ		
Австрия	59.0	[71]
Франция	33.4	[73]
Бельгия	28.0	[20]
Дания	31.3	[27]
Нидерланды	42.0	[81]
США	22-29.2	[37]
Германия	27.0	[35]
Финляндия	27-29	[86]
Финляндия	33.0	[54]
Испания	23.5	[23]
Италия	31.2	[14]
Италия	13.0	[67]
Германия	17.2	[61]
Франция	21.8	[19]
США – Европа	20-36	[21]
8 исследований		
США	31.0	[80]
Санкт-Петербург	14.7	[3]
ПРОТЕИНУРИЯ		
США	24.6	[10]
Дания	13.5	[27]
Израиль	7.0	[55]
Дания	13.8	[58]
Германия	22.0	[69]
Индия	18.7	[83]
Таиланд	18.7	[75]
Ю.Корея	14.0	[40]
Финляндия	5.4	[86]
Финляндия	10.2	[54]
Италия	17.6	[14]
Испания	5.4	[23]
США	20.5	[80]
Санкт-Петербург	9.8	[22]

Сколько больных в Санкт-Петербурге имеют ДН? По данным Городского Бюро Статистики на 01.01.1999 г. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 10 466 больных ИЗСД и 75 740 больных ИНЗСД. Согласно полученным нами данным, около 1700 пациентов с ИЗСД (16,5%) и 7300 пациентов с ИНЗСД (9,8%) имеют развернутую (протеинурическую) стадию ДН и являются той группой больных, из которой будет формироваться контингент нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии. Среди оставшихся больных ИЗСД и ИНЗСД (без явной протеинурии) в настоящее время, соответственно около 1900 и 10 000 находятся в микроальбуминурической стадии ДН.

Согласно данным, полученным нами в результате прижизненного морфологического исследования, недиабетические нефропатии могут определяться у 28,3% больных СД с протеинурией [6]. Близкие цифры приведены и другими авторами [34,74,85]. Эта доля больных, существенно не влияя на общую эпидемиологическую обстановку, тем не менее заставляет проявлять определенную настороженность и рекомендовать обязательное проведение дифференциальной диагностики случаев сочетания СД и протеинурии совместно с нефрологом.

Исследования распространенности ДН в Санкт-Петербурге, Москве и мета-анализ аналогичных работ показывают, что в России эта проблема является не менее острой, чем в развитых странах Америки, Азии и Европы [72]. Распространенность МАУ и протеинурической стадии ДН достаточно высока и при ИЗСД оказалась сравнимой с распространенностью этих стадий ДН в других регионах мира, составив, соответственно, 22 и 16,5%. Согласно полученным в этом исследовании данным, кумулятивная частота развития АГ увеличивается параллельно с увеличением кумулятивной частоты ДН, к 40-му году течения ИЗСД почти на 10% опережая последнюю. Как известно, АГ при ИЗСД почти всегда связана с развитием нефропатии [15,24]. Следовательно, различие в распространенности АГ и ДН при ИЗСД приблизительно отражает определенную долю недиагностированных случаев ДН, а именно – больных с МАУ. Распространенность протеинурии и МАУ у больных ИНЗСД в Санкт-Петербурге значительно ниже по сравнению со другими странами, что, очевидно, связано с более низкой продолжительностью жизни населения.

Проведенные расчеты показывают, что суммарное количество больных с клинической и доклинической стадией ДН в Санкт-Петербурге составляет около 16000-18000 человек. Из них 6 – 7 тысяч больных находятся в стадии протеинурии, являя тот контингент, из которого непосредственно будет формироваться пул пациентов с ПН, требующих проведения ЗПТ. Среди них около 2000 больных с ИЗСД и 5000 – 6000 – с ИНЗСД. По нашим данным, средние сроки развития начальной ПН – 5 – 7 лет, а около 50% больных в течение 10 лет достигают терминальной почечной недостаточности [33]. Доля больных с СД 2-го типа, у которых развивается терминальная ПН, значительно меньше, поскольку основной причиной их гибели является сердечно-сосудистая патология, тесно ассоциированная с ДН. В среднем только у 5 – 6% больных ИНЗСД непосредственной причиной смерти является уремия [52,70]. Если условно принять 2001 г. за нулевую точку отсчета времени, то через 10 лет 1000 больных ИЗСД и 250 – 300 больным ИНЗСД в Санкт-Петербурге понадобится диализ или трансплантация почки. Вместе с тем, общее количество больных, лечатся гемодиализом (основным методом ЗПТ в регионе), в настоящее время составляет 1044. Доля больных СД среди них составляет только 1,5%, что связано с недостаточным развитием ЗПТ в России и необходимостью

проведения искусственного отбора больных с хронической ПН [5]. В то же время в европейских странах количество больных СД на диализе составляет от 14 до 28% [42]. Эти данные делают необходимым проведение широкомасштабных мероприятий по предотвращению развития ДН и замедлению ее прогрессирования, наряду с расширением возможностей службы диализа.

Значительная часть пациентов с СД находится в микроальбуминурической стадии ДН, которая, не представляя непосредственной угрозы функциональному состоянию почек, тем не менее, является независимым фактором, значительно увеличивающим риск общей смертности диабетиков [82,21,80]. Кроме того, лечение, начатое в данной стадии ДН, является наиболее эффективным в отношении стабилизации процесса и замедления его прогрессирования до хронической ПН [63], вследствие значительно менее выраженных, чем при развитии протеинурии, изменений почечной ткани [17,57]. Ожидаемый экономический эффект раннего начала лечения в этой группе больных будет значительно выше, чем у больных с более выраженными стадиями ДН. Следовательно, данная категория диабетиков требует своевременной диагностики и не меньшего внимания, чем больные СД в стадии протеинурии или хронической ПН.

Другой аспект ведения больных с диабетической нефропатией связан с распространенностью сердечно-сосудистых осложнений, увеличивающейся по мере прогрессирования почечных осложнений СД. Так, по нашим данным, доля больных ИЗСД с ИБС увеличивается от 4% в стадии МАУ до 24% у больных с хронической ПН, частота сердечной недостаточности (СН) возрастает с 2,3 до 41%, макроангиопатии нижних конечностей (МАНК) – с 2,9 до 21%. В исследованной нами группе больных с ИНЗСД отмечена такая же закономерность. При прогрессировании ДН от появления МАУ до хронической ПН частота ИБС выросла с 66 до 83%, СН – с 44 до 83%, а МАНК – с 9 до 50%. В свете этих данных, подтверждающих наблюдения других авторов [27], следует признать целесообразность совместного ведения этих больных диабетологами, нефрологами и кардиологами. Это может повысить их общую выживаемость, а также улучшить прогноз у диабетиков на ЗПТ.

Выражаю благодарность АОЗТ “Меделен” за поддержку в выполнении данной работы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. и др. Государственный регистр сахарного диабета. Распространенность инсулинзависимого диабета и его осложнений // Клин. эндокринология. - 1997. - Т.43. - С. 10-13.
2. Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В. и др. Эпидемиология инсулиннезависимого сахарного диабета // Клин. эндокринология. - 1998. - Т.44. - С. 45-49.
3. Добронравов В.А., Карпова И.А., Ковалева И.Г. и соавт. Частота развития микроальбуминурии у больных сахарным диабетом II типа // Нефрология. - 1999. - Т.3. - С. 41-42.
4. Добронравов В.А., Карпова И.А. Частота протеинурии и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 1 типа в Санкт-Петербурге // Нефрология. - 1998. - Т.2, №2. - С.78-80.
5. Рябов С.И. Состояние нефрологической службы в Северо-Западном регионе России // Нефрология. - 1999. - Т.3. - С.7-10.
6. Рябов С.И., Клемина И.К., Ракитянская И.А., Добронравов В.А. Протеинурия при сахарном диабете: все ли случаи обусловлены диабетическим гломерулосклерозом? // Нефрология. - 2001. - Т.4, N 1 - С. 81-82.
7. Сунцов Ю.И. Государственный регистр сахарного диабета и скрининговые исследования: Сахарный диабет: принципы медико-социальной защиты больных / Ред. И.И. Дедов. - М., 1997. - С. 126-129.
8. Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В. Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. - 1998. - N 1. - С.41-44.
9. Andersen A.R., Christiansen J.S., Andersen J.K. et al. Diabetic nephropathy in Type 1 (insulin-dependent) diabetes: an epidemiological study // Diabetologia. - 1983. - Vol.25, N 6. - P.496-501.
10. Bollard D.J., Humphrey L.L., Melton L.J. 3d et al. Epidemiology of persistent proteinuria in type II diabetes mellitus. Population-based study in Rochester, Minnesota // Diabetes. - 1988. - Vol.37, N 4. - P.405-412.
11. Borch-Johnsen K., Deckert T. Complications of diabetes: the changing scene // International Textbook of Diabetes Mellitus / Ed. K.G.M.M. Alberti, P.Zimmer, R.A.DeFronzo. - John Wiley & Sons Ltd., 1997. - Vol.2. - P.1283-1291.
12. Borch-Johnsen K., Kreiner S., Deckert T. Diabetic nephropathy-susceptible to care? A cohort-study of 641 patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes // Diabetes Res. - 1986. - Vol.3, N8. - P.397-400.
13. Brocco E., Fioretto P., Mauer M. et al. Renal structure and function in non-insulin dependent diabetic patients with microalbuminuria // Kidney Int. - 1997. - Vol. 52, Suppl.63. - P.S40-S44.
14. Bruno G., Cavallo-Perin P., Barger G. et al. Prevalence and risk factors for micro- and macroalbuminuria in an Italian population-based cohort of NIDDM subjects // Diabetes Care. - 1996. - Vol.19, N1. - P.43-47.
15. Chavers B.M., Bilous R.W., Ellis E.N. et al. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria // New Engl. J. Med. - 1989. - Vol.13, (320), N15. - P. 966-970.
16. Danielsen R., Jonasson F., Helgason T. Prevalence of retinopathy and proteinuria in type 1 diabetes in Iceland // Acta Med. Scand. - 1982. - Vol.212, N 5. - P.277-280.
17. Dedov I.I., Mukhin N.A., Shestakova M. V. Renal functional reserve in diabetic patients without clinical nephropathy: comparisons with renal morphology // Diab. Med. - 1991. - Vol.8. - P.S43-S47.
18. Deferrari G., Repetto M., Calvi C. et al. Diabetic nephropathy: from micro- to macroalbuminuria // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol.13, Suppl.8. - P.11-15.
19. Delcourt C., Vauzelle-Kervroedan F., Cathelineau G., Papoz L. Low prevalence of long-term complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus in France: a multicenter study. CODIAB INSERM ZENCA Pharma Study Group // J. Diabetes Complications. - 1998. - Vol.12, N 2. - P.88-95.
20. Descamps O., Buysschaert M., Ketelslegers J.M. et al. Etude de la microalbuminurie dans une population de 653 patients diabetiques de type 1 et 2 // Diabete Metab. - 1991. - Vol.17, N5. - P.469-475.
21. Dinneen S.F., Gerstein H.C. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature // Arch. Intern. Med. - 1997. - Vol.14, Suppl.157, N 13. - P.1413-1418.
22. Dobronravov V. Cumulative rate of overt proteinuria and arterial hypertension in patients with diabetes mellitus in Saint-Petersburg // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol.13, N6. - A107 (abstract).
23. Esmatjes E., Castell C., Gonzalez T. et al. Epidemiology of renal involvement in type II diabetes (NIDDM) in Catalonia. The Catalan Diabetic Nephropathy Study Group // Diabetes. Res. Clin. Pract. - 1996. - Vol.32, N 3. - P.157-163.
24. Ferriss J.B. The causes of raised blood pressure in insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes // J. Hum. Hypertens. - 1991. - Vol.5, N 4. - P. 245-254.
25. Fiad T.M., Freaney R., Murray B., McKenna M.J. The prevalence of microalbuminuria and associated risk factors in a population with insulin-dependent diabetes mellitus // Ir. J. Med. Sci. - 1993. - Vol.162, N 8. - P.318-320.
26. Gall M.A., Hougaard P., Borch-Johnsen K., Parving H.H. Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: prospective, observational study // Br. Med. J. - 1997. - Vol.314, N 7083. - P.783-788.
27. Gall M.A., Rossing P., Skott P. et al. Prevalence of micro- and macroalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and large vessel disease in European type 2 (non-insulindependent) diabetic patients // Diabetologia. - 1991. - Vol.34. - P.655-661.
28. Gambaro V., Mecca G., Remuzzi G., Bertani T. Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes // J. Am. Soc. Nephrol. - 1993. - Vol.3. - P.1458-1466.
29. Garancini P., Gallus G., Calori G. et al. Microalbuminuria and its associated risk factors in a representative sample of Italian type II diabetics // HNO. - 1988. - Vol.2, N 1. - P.12-15.
30. Geiss L.S., Herman W.H., Goldschmid M.G. et al. Surveillance for diabetes mellitus - United States, 1980-1989 // MMWR. - 1993. - Vol.42. - P.1-20.
31. Gill G.V. How common is diabetic nephropathy? // Diabetes Res. - 1989. - Vol.10, N 4. - P.197-198.
32. Hamman R.F. Epidemiology of microvascular complications // International Textbook of Diabetes Mellitus / Ed. by K.G.M.M. Alberti, P.Zimmer, R.A.DeFronzo. - John Wiley & Sons Ltd. - 1997. - Vol.2. - P.1293-1313.
33. Hasslacher C., Ritz E., Wahl P., Michael C. Similar risk of nephropathy in patients with type I and type II diabetes mellitus // Nephrol. Dial. Transplant. - 1989. - Vol.4. - P.859-863.
34. Hironaka K., Makino H., Ikeda S. et al. Nondiabetic renal disease complicating diabetic nephropathy // J. Diabet. Complications. - 1991. - Vol.5. - P.148-149.
35. Jungmann E., Carlberg C., Schallmayer M., Schumm-Draeger P.M. Urinary albumin excretion by patients with type 2 diabetes mellitus. Effect of blood pressure and metabolic regulation // Med. Klin. - 1995. - Vol. 15, N 90(7). - P.383-389.
36. Khan I., Gatto G.R.D., Edward N. et al. Influence of coexisting disease on survival on renal replacement therapy // Lancet. - 1993. - Vol.341. - P.415-418.
37. Klein R., Klein B.E., Moss S.E. Prevalence of gross microalbuminuria in older-onset diabetes // Diabetes Care. - 1993. - Vol.16. - P.1325-1330.
38. Kocova M., Trucco M., Konstantinova M. et al. A cold spot of IDDM incidence in Europe: Macedonia // Diabetes Care. - 1993. - Vol.16. - P.1236-1240.
39. Kofoed-Enevoldsen A., Borch-Johnsen K., Kreiner S. et al. Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin-dependent) diabetic patients in Denmark // Diabetes. - 1987. - Vol.36, N 2. - P.205-209.
40. Lee K.U., Park J.Y., Kim S.W. et al. Prevalence and associated features of albuminuria in Koreans with NIDDM // Diabetes Care. - 1995. - Vol.18, N 6. - P.793-799.
41. Lemmers M.J., Barry J.M. Major role of arterial disease in morbidity and mortality after kidney transplantation in diabetic recipients // Diabetes Care. - 1991. - Vol. 329. - P.295-301.
42. Lippert G., Ritz E., Schwarzbeck A., Schneider P. The rising tide of end-stage renal failure from diabetic nephropathy type II - an epidemiological analysis // Nephrol. Dial. Transplant. - 1995. - Vol.10. - P.462-467.
43. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in haemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation

- of death rate between facilities// *Amer.J.Kidney Dis.* - 1990. - Vol.115. - P.458-482.
44. Mangili R., Deferrari G., Di Mario U. et al. Arterial hypertension and microalbuminuria in IDDM: the Italian microalbuminuria study// *Diabetologia.* - 1994. - Vol.37, N 10. - P.1015-1024.
 45. Mallick N.P., de Caestecker M.P. The changing population on renal replacement therapy: its clinical and economic impact in Europe// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol.11, Suppl.2. - P.2-5.
 46. Mathiesen E.R., Ronn A., Storm B. et al. The natural course of microalbuminuria in insulin dependent diabetes: a 10 year prospective study// *Diabetic Med.* - 1995. - Vol.12. - P.482-487.
 47. McNally P.G., Burden A.C., Swift P.G. et al. The prevalence and risk factors associated with the onset of diabetic nephropathy in juvenile-onset (insulin-dependent) diabetics diagnosed under the age of 17 years in Leicestershire 1930-1985// *Quart. J. Med.* - 1990. - Vol.76, N 280. - P.831-844.
 48. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Microalbuminuria in type I diabetic patients. Prevalence and clinical characteristics// *Diabetes Care.* - 1992. - Vol.15, N 4. - P.495-501.
 49. Microalbuminuria Collaborative Study Group. Intensive therapy and progressive to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria// *BMJ.* - 1995. - Vol.311. - P.973-977.
 50. Muggeo G., Verlato G., Bonora E. et al. The Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all cause mortality// *Diabetologia.* - 1995. - Vol.38. - P.318-325.
 51. Muntioni S., Songini M. Sardinian Collaborative Group of IDDM. High incidence rate of IDDM in Sardinia// *Diabetes Care.* - 1995. - Vol.18. - P.1600-1601.
 52. Nabarro J.D.N. Diabetes in the United Kingdom: A personal series// *Diabetic Med.* - 1991. - Vol.8, N 1. - P. 59-68.
 53. Niaz S., Feldt-Rasmussen B., Deckert T. Microalbuminuria in insulin-dependent diabetes: prevalence and practical consequences// *HNO.* - 1987. - Vol.1, N 3. - P.76-80.
 54. Niskanen L.K., Penttilä I., Parviainen M., Uusitupa M.I. Evolution, risk factors, and prognostic implications of albuminuria in NIDDM// *Diabetes Care.* - 1996. - Vol.19, N 5. - P.486-493.
 55. Norymberg C., Shenkman L. Prevalence of overt diabetic nephropathy in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus// *Isr. J. Med. Sci.* - 1991. - Vol.7, N 3. - P.124-130.
 56. Nosadini R., Brocco E. Relationships among microalbuminuria, insulin resistance and renal-cardiac complications in insulin dependent and non insulin dependent diabetes// *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* - 1997. - Vol.105, Suppl 2. - P.1-7.
 57. Osterby R. Lessons from kidney biopsies// *Diab. Metab. Rev.* - 1996. - Vol. 12. - P. 151-174.
 58. Parving H.H., Gall M.A., Skott P. et al. Prevalence and causes of albuminuria in non-insulin diabetic patients// *Kidney Int.* - 1992. - Vol.41. - P.758-762.
 59. Parving H.H., Hommel E., Mathiesen E. et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes// *Brit. Med. J. (Clin. Res. Ed.).* - 1988. - Vol.16; Suppl.296, N 6616. - P.156-160.
 60. Peterson J., Adler S., Burkart J. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease// *Ann. Intern. Med.* - 1995. - Vol. 123. - P. 754-762.
 61. Piehlmeier W., Renner R., Schramm W. et al. Screening of diabetic patients for microalbuminuria in primary care. The PROSIT-Project. Proteinuria Screening and Intervention// *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* - 1999. - Vol.107, N 4. - P.244-251.
 62. Raine A.E.G. The rising tide of diabetic nephropathy - the warning before the flood?// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1995. - Vol.10. - P.460-461.
 63. Ravid M., Lung R., Rachmani R., Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus// *Arch. Intern. Med.* - 1996. - Vol.156. - P.286-289.
 64. Rossing P., Rossing K., Jacobsen P., Parving H.H. Diabetic nephropathy. Unchanged occurrence in patients with insulin-dependent diabetes mellitus// *Ugeskr Laeger.* - 1996. - Vol.158, N 42. - P.5940-5943.
 65. Rychlik I., Miltenberger-Miltenyi G., Ritz E. The drama of continuous increase in end-stage renal failure in patients with type II diabetes mellitus// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol.13, Suppl.8. - P.6-10.
 66. Rutkowski B. Changing pattern of end-stage renal disease in central and eastern Europe// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2000. - Vol.15. - P.156-160.
 67. Saffioti S., Cheli V., Pontremoli R. et al. Prevalence of microalbuminuria in non insulin-dependent diabetes mellitus in Genoa, Italy// *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 43. - P.762A.
 68. Savage S., Nagel N.J., Estacio R.O. et al. Clinical factors associated with urinary albumin excretion in type 2 diabetes// *Am. J. Kidney Dis.* - 1995. - Vol. 25. - P.836-844.
 69. Schmechel H., Heinrich U. Retinopathy and nephropathy in 772 insulin-treated diabetic patients in relation to the type of diabetes// *Diabet. Metab.* - 1993. - Vol.19, N 1, Pt 2. - P.138-142.
 70. Schmitz A. The kidney in non-insulin-dependent diabetes// *Acta Diabetol.* - 1992. - Vol.29. - P.47-69.
 71. Schnack C., Scheithauer W., Gisinger C. et al. Prevalence of microalbuminuria in maturity onset primarily non-insulin-requiring diabetes mellitus: effect of disease duration, glycemic control, and mean systemic blood pressure// *HNO.* - 1987. - Vol.1, N 4. - P.132-136.
 72. Schena F.P. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy// *Kidney Int.* - 2000. - Vol.57, Suppl.74. - P.S39-S45.
 73. Suraniti S., Daligaud L., Chameau A.M. et al. Effect of pre-existing hypertension on the prevalence and incidence of microalbuminuria in non insulin-dependent diabetic patients// *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* - 1991. - Vol.84, N 8. - P.1097-1100.
 74. Taft J.L., Billson V.R., Nankervis A. et al. A clinical-histological study of individuals with diabetes mellitus and proteinuria// *Diabet. Med.* - 1990. - Vol.7. - P.215-221.
 75. Thai Multicenter Research Group on Diabetes Mellitus. Vascular complications in non-insulin dependent diabetics in Thailand// *Diabetes Res. Clin. Pract.* - 1994. - Vol.25, N 1. - P.61-69.
 76. Trevisan R., Vedovato M., Tiengo A. The epidemiology of diabetes mellitus// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol.13, Suppl.8. - P.2-5.
 77. Tuomilehto J., Podar T., Brigis G. et al. Comparison of the incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in childhood among five baltic populations// *Int. J. Epidemiol.* - 1992. - Vol.21. - P.518-527.
 78. US Renal Data System. USRDS Registry Annual Data Report. Incidence and causes of treated renal disease// *Am.J.Kidney Dis.* - 1994. - Vol.24, Suppl.2. - P. S48-S56.
 79. Valderrabano F., Jones E., Mallick N. Report on management of renal failure in Europe XXIV, 1993// *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1995. - Vol.10, Suppl.5. - P.1-25.
 80. Valmadrid C.T., Klein R., Moss S.E., Klein B.E. The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with older-onset diabetes mellitus// *Arch. Intern. Med.* - 2000. - Vol.24, N 160(8). - P.1093-1100.
 81. Verhoeven S., van Ballegooie E., Casparie A.F. Impact of late complications in type 2 diabetes in a Dutch population// *Diabet. Med.* - 1991. - Vol.8, N 5. - P.435-438.
 82. Viberti G-C. Pathophysiology of diabetic nephropathy// *Medicographia.* - 1997. - Vol.19. - P.116-121.
 83. Vijay V., Snehalatha C., Ramachandran A., Viswanathan M.J. Prevalence of proteinuria in non-insulin dependent diabetes// *Assoc. Physicians. India.* - 1994. - Vol.42, N 10. - P.792-794.
 84. Warram J.H., Gearin G., Laffel L., Krolewski A.S. Effect of duration of type I diabetes on the prevalence of stages of diabetic nephropathy defined by urinary albumin/creatinine ratio// *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1996. - Vol.7, N 6. - P.930-937.
 85. Wirta O., Helin H., Mustonen J. et al. Renal findings and glomerular pathology in diabetic subjects// *Nephron* - 2000. - Vol.84. - P. 236-242.
 86. Wirta O.R., Pasternack A.I., Oksa H.H. et al. Occurrence of late specific complications in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus// *J. Diabetes. Complications.* - 1995. - Vol.9, N 3. - P.177-185.
 87. Yki-Jarvinen H. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus// *Lancet.* - 1994. - Vol.343. - P.91-95.

Поступила в редакцию 11.10.2001 г.

© Е.Г.Агапов, В.Н.Лучанинова, 2002
УДК 616.611-002-092:661.98

Е.Г. Агапов, В.Н. Лучанинова

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО МЕЗАНГИУМА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

E.G. Agapov, V.N. Luchaninova

INFLUENCE OF NITRIC OXIDE ON THE GLOMERULAR MESANGIUM FUNCTION AND ITS ROLE IN PATHOGENESIS OF GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра педиатрии № 2 Владивостокского государственного медицинского университета, Россия

Ключевые слова: оксид азота, гломерулярный мезангиум, гломерулонефрит, патогенез.
Keys words: Nitric oxide, glomerular mesangium, glomerulonephritis, pathogenesis.

В сосудистых клубочках почечных телец, между субэндотелиальной и субэпителиальной мембраной находится ткань, названная мезангиумом [49], состоящая из клеток – мезангиоцитов и межклеточного вещества – матрикса [2]. Основными компонентами матрикса являются адгезивный белок ламинин, коллаген, образующий тонкофибриллярную сеть, и компоненты эластических волокон – фибрин-1, эмилин, микрофибрилл – ассоциированный гликопротеин-1,2 (MAGP-1,2), латентный фактор роста – связывающий протеин-1 (LTBP-1) [44]. Установлено, что синтез всех перечисленных компонентов матрикса мезангиальными клетками контролируется факторами роста, например, трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) [44]. Выделяют три типа (популяции) мезангиоцитов: гладкомышечный, макрофагический (резидентные макрофаги) и транзиторный (моноциты из кровотока) [2]. Мезангиоциты гладкомышечного типа способны синтезировать все компоненты матрикса, а также сокращаться под влиянием ангиотензина, гистамина, вазопрессина и таким образом регулировать почечный кровоток. Мезангиоциты макрофагического типа, составляющие примерно 15% мезангиального клеточного пула [42], несут на своей поверхности Fc-рецептор, необходимый для фагоцитарной функции, а также Ia-антиген. Благодаря этому создается возможность для локальной реализации в клубочках иммунореактивной реакции [2]. Мезангиальные клетки (МК) – отростчатые, с плотным ядром, хорошо развитыми органеллами и большим

количеством филаментов (в том числе сократительных), расположенных в периферических участках цитоплазмы [2], главным образом в отростках [7]. Последние связаны с гломерулярной базальной мембраной (ГБМ) непосредственно или через интерпозицию внеклеточных микрофибрилл [28]. Цитоплазма клеток мезангиума богата белками основного и кислого характера, SH-группами, тирозином, триптофаном и гистидином, полисахаридами, РНК и гликогеном [7,10]. Богатство пластического материала объясняет высокие фагальные и пролиферативные потенции мезангиальных клеток, способность реагировать на те или иные воздействия коллагенообразованием [13], что имеет огромное значение в патологии почек [7].

В норме мезангий содержит 2 – 3 клетки, занимающих центральную область каждой гломерулярной дольки [11]. На электронных микрофотограммах МК образуют сеть, тесно связанную с базальной мембраной капилляров и окутывающую последние наподобие футляра, поддерживая его достаточный тонус [28]. Таким образом, мезангий соединяет капиллярные петли клубочка друг с другом и подвешивает их как брыжейка к гломерулярному полюсу [7]. Мезангий топографически тесно связан не только с указанными структурами, но и с клетками юктагломерулярного аппарата, которые, в свою очередь, контактируют с эпителиоидными клетками приводящей артериолы [11]. Подобное тесное взаимоотношение данных структур обуславливает важную роль мезангия в регуляции клубочкового кровотока и движе-

нии макромолекул из периферической зоны [11,31].

Мезангиальные клетки имеют рецепторы 1а типа ангиотензина 2 (АТ2), регулирующего почечный кровоток и уровень артериального давления (АД) [10]. Ангиотензин 2 вызывает сокращение мезангиальных клеток через фосфолипидный C - инозитол-1,4,5-трифосфатный путь [6,36], причем этот эффект подавляется сосудорасширяющим предсердным натрийуретическим фактором (ПНУФ) или введением нитропрусида натрия - донатора NO [6]. Исследования последних лет показали также, что АТ2 играет важную роль в сохранении структуры и функции мезангиума посредством увеличения синтеза компонентов мезангиального матрикса, усиливающего связь между мезангиальными клетками и ГБМ [25]. Кроме этого, МК содержат рецепторы ПНУФ, повышающего скорость клубочковой фильтрации и увеличивающего натрийурез и вазопрессина, стимулирующего сокращение мезангиальных клеток [1], и рецепторы эстрогенов (ER α и ERSS). Последние уменьшают деградацию мезангиального матрикса, стимулируя экспрессию мРНК матричной протеиназы-9, и тем самым замедляют при ряде патологических состояний гломерулосклероз [38].

Функциями мезангиальных клеток являются:

- фагоцитоз (поглощают макромолекулы, накапливающиеся при фильтрации, в том числе иммунные комплексы, участвуют в обновлении гломерулярной базальной мембраны) [1];

- синтез компонентов межклеточного вещества, присутствующего между капиллярами. Кроме того, МК синтезируют PAF – фактор активации тромбоцитов, который играет важную роль в патогенезе гломерулонефрита [1];

- регуляция концентрационной функции почек (в МК обнаружен второй тип Na-K-Cl - котранспортера - BSC2/NKCC1, который играет важную роль в реабсорбции NaCl в толстом восходящем колоне петли Генле и в собирательных протоках [26];

- благодаря сокращению микрофиламентов МК способны уменьшать площадь поверхности стенки капилляров, капиллярный ультрафильтрационный коэффициент [6,12], а следовательно, и скорость клубочковой фильтрации [1].

МК могут не только сокращаться под влиянием гормональных стимулов, но и расслабляться, подобно гладкомышечным клеткам, под действием негормональных

мессенджеров, таких как оксид азота (NO). Механизм его релаксирующего действия заключается в следующем: NO быстро связывается с геминовой простетической группой цитозольной гуанилатциклазы, образуя нитрозил-геминовый комплекс, являющийся активатором гуанилатциклазы [5], которая, в свою очередь, из ГТФ вырабатывает 3', 5' - циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Он снижает уровень свободного кальция и активирует киназу легкой цепи миозина, вызывая расслабление клетки [5]. При этом сокращение мезангиальных клеток может быть заблокировано NO, выделяемым эндотелием [6], и цитокинами, что не зависит от простагландинов [6,37]. Кроме этого, оксид азота в macula densa модулирует синтез ангиотензина 2, предотвращая, тем самым, его пролиферативное действие на мезангий и интиму сосудов [20,21,34,39].

Установлено, что мезангиальные клетки выполняют ряд функций, характерных для макрофагов: продуцируют эйкозаноиды, цитокины, различные факторы роста и кислородные радикалы [6,36]. Как и макрофаги, мезангиальные клетки экспрессируют индуцибельную NO-синтазу, продуцирующую большое количество оксида азота [6]. Есть основания полагать, что отмеченные особенности МК могут играть существенную роль в патогенезе гломерулонефрита, хотя инфильтрация макрофагами клубочков при этом имеет не менее важное значение. Это было продемонстрировано при нефрите Neumann - модели мембранозного гломерулонефрита [6]. N.Uhlenius и соавт. [47], изучая значение NO при данном типе экспериментального нефрита, показали, что длительное ингибирование NO-синтазы вызывает прогрессирование заболевания, увеличивает степень артериальной гипертензии и протеинурии [47]. При быстро прогрессирующем нефротоксическом нефрите (НТН) у крыс экспрессия iNOS значительно увеличена в гладкомышечных клетках сосудов, активированных интерлейкином-1 макрофагах, нейтрофилах и не стимулированных этим лимфокином мезангиальных клетках через 6 ч после индукции гломерулонефрита, достигая максимума через 24 часа, что совпадает с началом формирования иммунных комплексов. Увеличенная экспрессия iNOS сохраняется до 7-го дня болезни, когда фаза мезангиолиза переходит в фазу мезангиальной пролиферации [15].

Известно, что оксид азота, синтезированный эндотелиальной NOS (eNOS), участвует в регуляции сосудистого тонуса, ингибирует агрега-

цию тромбоцитов и прилипание лейкоцитов к эндотелию сосудов и таким образом оказывает противовоспалительное действие [6,23]. На модели мембранозного гломерулонефрита у крыс с генетическим недостатком функционального гена eNOS отмечена высокая азотемия, выраженное оседание фибрина на ГБМ, гломерулярный тромбоз и нейтрофильная инфильтрация, а также развитие гломерулярной эндокапиллярной гиперплазии с формированием полулуний. Сделан вывод, что NO, генерированный eNOS, играет защитную роль при нефрите [23]. Появилась концепция, что конститутивный синтез NO необходим для компенсации увеличенной вазоконстрикции в поврежденных клубочках [14]. В этом контексте интересны также следующие данные. При экспериментальном антимиелопероксидазно - ассоциированном некротическом с полулуниями гломерулонефрите (AMPNCGN) у крыс показано, что в норме eNOS экспрессируется в артериолах и отходящих от них гломерулярных и интерстициальных перитубулярных капиллярах, а также мезангиальных клетках. Через 24 часа после индукции гломерулонефрита, активность eNOS значительно уменьшается, что ассоциируется с массивной агрегацией тромбоцитов. Позже экспрессия eNOS в поврежденных клубочках полностью прекращается. Индуцибельная NOS обнаруживается с 1-го до 10-го дня эксперимента в инфильтрирующих воспалительных клетках – нейтрофилах и моноцитах. Пик экспрессии iNOS наблюдается через четыре дня после индукции гломерулонефрита, что совпадает с усилением синтеза супероксидного аниона и нитротирозина. Таким образом, прекращение образования оксида азота eNOS и усиление активности iNOS оказывает повреждающее действие на ткани почек [24].

Известно, что пролиферация мезангиальных клеток и расширение зоны мезангия за счет гиперпродукции мезангиального матрикса является одним из основных признаков большинства морфологических форм гломерулонефрита [3]. Остановимся на некоторых из них. Мезангио-пролиферативный гломерулонефрит (МЗПГН), по данным различных авторов, составляет от 2 до 43% всех морфологических типов первичного гломерулонефрита у детей [8] и 41,6% у взрослых [11]. Диагностическими критериями МЗПГН являются: увеличение числа мезангиоцитов и объема мезангиального матрикса, отчетливо видимого при постановке ШИК-реакции, нормальная толщина и плотность ГБМ, отсутствие инфильтративных изменений интерстиция

и артериол. Уровень мезангиальной пролиферации может варьировать от 5 – 6 клеток в сегменте (слабая степень) до более значительной (умеренная, сильная степень) [8]. При этом электронно-микроскопически на ГБМ не выявляются плотные депозиты. Они встречаются только в мезангии примерно у 50% больных с данной формой ГН и состоят из IgM, IgG, (реже – из IgA), C3, фибриногена и фибрина [11]. Недавно обнаружены отложения компонентов комплемента в мезангии у людей с МЗПГН без иммуноглобулинов. Установлено наличие экспрессии гена C3 в человеческих мезангиальных клетках, при этом интерлейкин -1 (ИЛ-1) увеличивает его транскрипцию и, следовательно, синтез C3 фракции комплемента [33]. Таким образом, нельзя исключить, что иммунные комплексы образуются при МЗПГН *in situ*, это может частично объяснить отсутствие гипокомплементемии C3 и его высокую активность в плазме у пациентов с мезангио-пролиферативными процессами в почках [11,35].

Как уже говорилось, фибрин часто обнаруживается в мезангиальной зоне в активной стадии мезангио-пролиферативных вариантов ГН.

Установлена экспрессия V фактора свертывающей системы, преобразующего протромбин в тромбин посредством Ха фактора в мезангиальных клетках человека, что ведет к интрамезангиальной коагуляции [30]. Кроме того, МК при их стимуляции цитокинами синтезируют PAF – фактор активации тромбоцитов [1]. В этом контексте уместно будет сказать, что в патогенезе гломерулонефрита немаловажную роль играет гиперкоагуляция. Следует отметить взаимодействие системы L-аргинин – оксид азота с другими соединениями, влияющими на процессы воспаления и тромбообразования. Как и простациклин, известный в качестве мощного эндотелиального антиагрегантного фактора, оксид азота обладает таким же эффектом. Он сдерживает проагрегационное действие тромбосана A2, способствующего склеиванию и адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке [9,27,32]. Следует помнить и об участии тромбоцитов в процессах воспаления и репарации в качестве источника тромбоцитарных факторов роста, стимулирующих пролиферацию эндотелия и ингибирующих коллагеназы. Это, в свою очередь, способствует накоплению коллагена – важнейшего молекулярного источника фиброплазии, то есть склерозирования [4, 9]. Кроме того, установлено, что тромбоцитарный фактор роста ингибирует, а фактор роста фиброблас-

тов активизирует экспрессию iNOS, а следовательно, и синтез NO в мезангиальных клетках при экспериментальном гломерулонефрите у крыс. Последовательная активация этих факторов, а также интерлейкин-1 определяют количество продуцируемого оксида азота и тем самым регулируют NO-индуцированные изменения гломерул [29]. Таким образом, оксид азота влияет не только на выраженность воспалительного процесса, но и на его исход [9].

Состояние МК при МЗПГН оценивается как активное в связи с сильным развитием каналов гранулярной эндоплазматической сети и митохондрий. В цитоплазме некоторых из них могут выявляться капли липидов и довольно многочисленные лизосомы [8]. Одним из основных компонентов липидов в МК является сложный нейтральный липид, обладающий рядом функций [42]. В частности он вызывает высоко специфичный хемотаксис моноцитов крови, осаждение различных макромолекул из плазмы в мезангий, а также сокращение МК в ответ на стимуляцию их Fc рецепторов. Именно постоянно присутствующие и мигрировавшие в мезангиальную зону мезангиальные фагоциты выделяют различные вещества, которые реконструируют мезангиальную матрицу, стимулируют мезангиальную пролиферацию, изменяют проходимость гломерулярной базальной мембраны и регулируют капиллярный кровоток [42].

Обнаружено много факторов, регулирующих пролиферацию клеток и продукцию компонентов внеклеточного матрикса, среди которых сильный митоген - эндотелиальный фактор роста (EGF), рецепторы которого выявлены в мезангиальных клетках [45], цитокины: ИЛ-1 и фактор некроза опухоли- α и β (TNF- α и β), эндотелин-1 (ЭТ-1). Последние два вещества стимулируют образование коллагена III и IV типов, не свойственных нормальному мезангию [16]. Кроме этого, доказана роль липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в стимуляции мезангиальной пролиферации, а в последующем и клеточного апоптоза через усиление экспрессии мРНК RSG-2 – маркерного гена активной гибели клетки – в ходе развития гломерулосклероза [43]. Стимуляция мезангиальных клеток иммунными комплексами и провоспалительными цитокинами типа TNF- α и β или ИЛ-1 приводит к увеличению образования различных факторов роста, хемокинов, адгезивных молекул (типа ламинина), NO и кислородных радикалов. Последние, по крайней мере частично, активируют синтез ядерного фактора каппа В, усиливающего внутриклеточное взаимодействие

факторов роста и цитокинов [22,41]. В то же время гломерулярные МК сами могут вырабатывать TNF- α , β и ЭТ, обладающие, как уже говорилось, мезангиопролиферативными свойствами [16].

Изучено взаимодействие между уровнями экскреции эндотелина-1 и оксида азота и клинико-патогенетическими вариантами гломерулонефрита (ГН) у людей. Установлено, что у пациентов с первичным мезангио - пролиферативным ГН и клиникой нефротического синдрома уровень экскреции эндотелина-1 был выше, а NO - ниже, по сравнению со здоровыми и больными людьми с клиникой нефритического синдрома. При этом отношение эндотелин-1/оксид азота положительно коррелирует со степенью протеинурии. Сделан вывод, что повышенная экскреция эндотелина-1 связана с пролиферацией мезангиальных клеток. Таким образом, дисбаланс между эндотелином-1 и оксидом азота может участвовать в патогенезе первичного мезангио-пролиферативного гломерулонефрита и возникновении протеинурии [17].

Недавно продемонстрирована тесная связь между окислительным липопротеином (ОЛП) малой плотности и прогрессией гломерулярного повреждения. Мезангиальные клетки могут быть потенциальной мишенью для повреждения их ОЛП и NO. В эксперименте показано, что ОЛП не уменьшают синтез оксида азота путем изменения транскрипции гена iNOS в культуре мезангиальных клеток, что, в свою очередь, способствует прогрессированию гломерулярного повреждения [48].

Кроме повышенной экспрессии iNOS при гломерулонефрите отмечено увеличение образования секреторных фосфолипаз A2 в мезангиоцитах, стимулированное интерлейкином-1 β . При этом образующийся при этом оксид азота еще больше стимулирует экспрессию мРНК секреторной фосфолипазы A2 и образование этого фермента, разрушающего клеточные мембраны. Сделан вывод, что взаимодействие между этими воспалительными медиаторами может поддерживать и способствовать прогрессированию воспалительного процесса в почках [40].

Наиболее неблагоприятным в отношении прогноза морфологическим вариантом ГН является фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). При этом заболевании гломерулосклероз также сочетается с усиленной пролиферацией мезангиальных клеток и разрастанием мезангиального матрикса [8,19]. Патогенез ФСГС до конца неясен. В механизмах его разви-

тия обсуждается роль иммунологических, метаболических и дисциркуляторных нарушений [8]. Определенная роль в развитии и прогрессировании ФСГС отводится гиперлипидемии и гиперлипидурии [8,19]. Имеются сведения, что гиперлипидемия уменьшает вазодилататоров, таких как, простагландин и оксид азота, и увеличивает продукцию вазоконстрикторов, таких как тромбоксан А₂ и эндотелин-1 [8]. Захват липидов осуществляют макрофаги и МК, имеющие рецепторы. Липопротеидные комплексы располагаются в мезангии, субэпителиально, в интерстиции [8,19].

В последние годы в прогрессировании склеротических процессов большое значение придается компоненту экстрацеллюлярного матрикса – фибронектину, увеличенное количество которого обнаружено при мезангио-капиллярном ГН и ФСГС [8]. При этом интенсивность отложения фибронектина в петлях капилляров клубочков и в мезангии находится в прямой зависимости от выраженности мезангиальной пролиферации и распространенности гломерулосклероза [8]. Недавно обнаружен специфический рецептор фибронектина в мезангиальных клетках - $\alpha 8 \beta 1$ -интегрин, опосредующий взаимодействие мезангиальных клеток и компонентов матрикса. Установлено, что стимуляция МК трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) при экспериментальном гломерулонефрите приводит к увеличению экспрессии мРНК рецептора $\alpha 8 \beta 1$ -интегрина [18]. Кроме этого, у больных с ФСГС был выделен циркулирующий фактор (ФСГС-фактор), который *in vitro* увеличивает проницаемость гломерулярной базальной мембраны для альбумина и блокирует экспрессию iNOS и синтез оксида азота в мезангиальных клетках [46].

Известно, что в развитии гломерулярной гипертрофии, мезангиальной пролиферации и склероза имеют значение процессы гиперfiltrации и гиперперфузии [8], которые могут вызываться гиперпродукцией оксида азота [14]. Поэтому, каков бы ни был источник повышенного образования NO в клубочках, два возникающих при этом изменения имеют непосредственное отношение к патогенезу гломерулонефрита: цитотоксическое действие NO и опосредуемая им клубочковая гиперfiltrация, возможно, через расслабление мезангиальных клеток [36]. Не исключено, что торможение вызываемого цитокинами образования NO в клубочках является одним из механизмов терапевтического эффекта глюкокортикоидов и циклоспорина А при заболеваниях почек [36].

Таким образом, мезангиальные клетки обладают фагоцитарной, синтетической, сократительной функцией. Они участвуют в регуляции концентрационной функции почек и локальных эффектах некоторых химических мессенджеров, под действием которых могут сокращаться и расслабляться, регулируя тем самым почечный кровоток и скорость клубочковой filtration. Многочисленные материалы, имеющиеся в настоящее время, указывают на важную роль оксида азота в функционировании мезангии как в норме, так и при патологии почек, в частности при гломерулонефрите. Мезангиоциты содержат eNOS и iNOS. Быстро пролиферируют под действием различных цитокинов и факторов роста, а также стимулируют миграцию макрофагов, экспрессирующих большое количество iNOS. NO-синтазы выделяют оксид азота, который в повышенных количествах обладает прямым цитотоксическим действием. Кроме того, NO самостоятельно или через взаимодействие с цитокинами, различными факторами роста, вазоактивными веществами вызывает воспаление в почечном клубочке, пролиферацию мезангиоцитов и компонентов межклеточного вещества. В то же время NO, синтезированный конститутивными изоформами NOS, оказывает противовоспалительное действие, обладая спазмолитическим, антикоагулянтным и дезагрегантным действием и блокируя прилипание лейкоцитов к эндотелию сосудов. Этот газ регулирует почечный кровоток, клубочковую filtration и реабсорбцию натрия в начальных стадиях нефрита. Недостаток синтеза оксида азота эндотелиальной NOS способствует тромбообразованию, эндотелиальной гиперплазии, задержке натрия хлорида и жидкости, а следовательно, артериальной гипертензии, что приводит к прогрессированию поражения почек. Избыток NO вызывает расслабление мезангиальных клеток и сосудов, а тем самым – процессы гиперfiltrации и гиперперфузии, способствующие, в свою очередь, гломерулярной гипертрофии и склерозу. Следовательно, как избыток, так и недостаток оксида азота, синтезированного eNOS и iNOS, имеют значение в генезе гипертензии и могут способствовать прогрессированию заболеваний почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гистология: Введение в патологию /Ред. Э.Г. Улумбеков, Ю.А.Челышев. – М.: ГЭОТАР, Медицина, 1998. – 947с.
2. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник для вузов /Ред. Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрына. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1999. – 745с.
3. Иванов А.А., Гладских Е.М., Шилов Е.П. и др. Влияние цитокинов на пролиферацию внеклеточного матрикса при анти-ГБМ - нефрите // Вест. РАМН. – 1998. - №5. – С.56-59.
4. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. – М.: Медицина, 1974. – 248с.

5. Малкоц А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (часть 1). // Нефрология и диализ. – 2000. – Т.2. – №1-2. – С. 69-75.
6. Марков Х.М. Окись азота в физиологии и патологии почек // Вест. РАМН. – 1996. – №7. – с. 73-78.
7. Основы нефрологии. В 2-х томах, Т.1. / Ред. Е.М. Тареев. - М.: Медицина, 1972. – 552с.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: Сотис, 1997. – 718с.
9. Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Марков Х.М. и др. Патогенетическая роль тромбоцитарного оксида азота в формировании нефропатий у детей // Нефрология и диализ. – 2000. – Т.2. – №1-2. – с. 48-51.
10. Серов В.В., Уфимцева А.Г. Сравнительная характеристика ферментативной активности различных отделов нефрона (гистохимическое исследование) // Бюл. эксперимент. биологии. – 1967. – №5. – С. 113.
11. Шулюк Б.И. Патология почек. – Л.: Медицина, 1983. – 296с.
12. Baylis C., Mitruka B., Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol.90, №1. – P. 278-281.
13. Bencosme S.A., Morrin P.A. Ultrastructural pathology of the glomerulus // Ultrastructural pathology of the kidney / Ed. A. J. Dalton, F. Hagnenau. – New York – London, – 1967. – P.143.
14. Cattell V. Nitric oxide and glomerulonephritis // Semin. Nephrol. – 1999. – Vol.19, N 3. – P.277-287.
15. Cook H., Ebrahim H., Jansen A. et al. Expression of the gene for inducible nitric oxide synthase in experimental glomerulonephritis in the rat // Clin Exp. Immunol. – 1994. – Vol.97, N 2. – P.315-320.
16. Dong B., Zou W.Z., You J.F. A study on the proliferative and sclerosing mechanism of glomerular mesangium // Zhonghua. Bing. Li Xue Za Zhi. – 1994 – Vol.23, N 1. – P. 10-13.
17. Duan S., Liu F., Luo J., Peng Y. Assessment of urinary endothelin-1 and nitric oxide levels and their relationship with clinical and pathologic types in primary glomerulonephritis // Yonsei. Med. J. – 1999. – Vol.40, N 5. – P. 425-429.
18. Hartner A., Schocklmann H., Prols F. et al. Alpha8 integrin in glomerular mesangial cells and in experimental glomerulonephritis // Kidney Int. – 1999. – Vol. 56, N 4. – P. 1468-1480.
19. Hattori M., Ito K., Kawaguchi H. et al. Treatment with a combination of low-density lipoproteins with drug-resistant nephrotic-syndrome due to focal-segmental glomerulosclerosis // Pediatric nephrology – 1993. – Vol. 7, N 2. – P. 196-198.
20. Hayakawa H., Coffee K., Raij L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy // Circulation. – 1997. – Vol.96, N 7. – P.2407-2413.
21. Hayakawa H., Raij L. Nitric oxide synthase activity and renal injury in genetic hypertension // Hypertension – 1998. – Vol.31, N 1 (Pt.2). – P.266-270.
22. Hayashi M., Yamaji Y., Nakazato Y., Saruta T. The effects of calcium channel block's on nuclear factor kappa B activation in the mesangium cells // Hypertens. Res. – 2000. – Vol.23, N 5. – P.521-525.
23. Heeringa P., van Goor H., Itoh-Lindstrom Y. et al. Lack of endothelial nitric oxide synthase aggravates murine accelerated anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis // Am. J. Pathol. – 2000. – Vol. 156, N 3. – P.879-888.
24. Heeringa P., van Goor H., Moshage H. et al. Expression of iNOS, eNOS, and peroxynitrite-modified proteins in experimental anti-myeloperoxidase associated crescentic glomerulonephritis // Kidney Int. – 1998. – Vol.53, N 2. – P.382-393.
25. Inokuchi S., Kimura K., Sugaya T. et al. Angiotensin II maintains the structure and function of glomerular mesangium via type 1a receptor. What we have learned from null mutant mice minus the angiotensin II type 1a receptor gene // Virchows. Arch. – 1998 – Vol.433. – P.349-357.
26. Kaplan M.R., Plotkin M.D., Brown D. et al. Expression of the mouse Na-K-2Cl cotransporter, mBSC2, in the terminal inner medullary collecting duct, the glomerular and extraglomerular mesangium, and the glomerular afferent arteriole // J. Clin. Invest. – 1996 – Vol.98, N 3. – P.723-730.
27. Knowels P., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals // Biochem. J. – 1994. – Vol.298. – P.819-820.
28. Kriz W., Elger M., Lemley K., Sakai T. Structure of the glomerular mesangium: a biomechanical interpretation // Kidney Int. Suppl. – 1998. – Vol.30, N 5. – P.828-836.
29. Kunz D., Walker G., Eberhardt W. et al. Platelet-derived growth factor and fibroblast growth factor differentially regulates interleukin 1beta- and cAMP-induced nitric oxide synthase expression in rat renal mesangial cells // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol.100. – P.2800-2809.
30. Liu N., Ono T., Suyama K. et al. Mesangial factor V expression colocalized with fibrin deposition in IgA nephropathy // Kidney Int. – 2000. – Vol.58, N.2. – P.598-606.
31. Michael A.F., Keane W.F., Raij L. et al. The glomerular mesangium // Kidney. Int. – 1980. – Vol.12, N 2. – P.141-154.
32. Moncada S., Higgs A. The L-arginine - nitric oxide pathway // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol.329. – P.2002-2012.
33. Montinaro V., Serra L., Perissutti S. et al. Biosynthesis of C3 by human mesangial cells. Modulation by proinflammatory cytokines // Kidney Int. – 1995. – Vol.47. – P.829-836.
34. Persson A., Gutierrez A., Pittner J. et al. Renal NO production and the development of hypertension // Acta Physiol. Scand. – 2000. – Vol.168, N 1. – P.169-174.
35. Petterson E.E., Bhan A.K. et al. Glomerular – C3 receptors in human renal disease // Kidney Int. – 1978. – Vol. 13, N 3. – P.245-252.
36. Pfeilschifter J., Kunz D., Muhi H. et al. Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesangial cells // Nephron. – 1993. – Vol. 64, N 4. – P.518-528.
37. Pfeilschifter J., Rob P. et al. Interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha induce a macrophage-type of nitric oxide synthase in rat renal mesangial cells // Europ. J. Biochem. – 1992. – Vol. 203, N 1-2. – P.251-255.
38. Potier M., Elliot S.J., Tack I. et al. Expression and regulation of estrogen receptors in mesangial cells: Influence on matrix metalloproteinase-9 // J. Am. Soc. Nephrol. – 1997. – Vol. 4, N 10. – P.67-73.
39. Raij L. Nitric oxide in hypertension: relationship with renal injury and left ventricular hypertrophy // Hypertension – 1998. – Vol.31, N 1. (Pt 2). – P.189-193.
40. Rupprecht G., Scholz K., Beck K. et al. Cross talk between group IIA-phospholipase A2 and inducible NO-synthase in rat renal mesangial cells // Brit. J. Pharmacol. – 1999. – Vol.127, N 1. – P.51-56.
41. Schlondorff D. Roles of the mesangium in glomerular function // Kidney Int. – 1996. – Vol.49, N 6. – P.1583-1585.
42. Schreiner G.F. The mesangial phagocyte and its regulation of contractile cell biology // J. Am. Soc. Nephrol. – 1992. – Vol.2, Suppl. 10. – P.74-82.
43. Sharma P., Reddy K., Franki N. et al. Native and oxidized low-density lipoproteins modulate mesangial cell apoptosis // Kidney Int. – 1996. – Vol.50, N 5. – P.1604-1611.
44. Sterzel R.B., Hartner A., Schlotzer-Schrehardt U. et al. Elastic fiber proteins in the glomerular mesangium in vivo and in cell culture // Kidney Int. – 2000. – Vol.58, N 4 – P.1588-1602.
45. Thomas S., Vanuystel J., Gruden G. et al. Vascular endothelial growth factor receptors in human mesangium in vitro and in glomerular disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol.11, N 7. – P.1236-1243.
46. Trachtman H., Futterweit S., Singhal P. et al. Circulating factor in patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis postrenal transplantation inhibits expression of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production by cultured rat mesangial cells // Invest. Med. – 1999. – Vol.47, N 3. – P.114-120.
47. Uhlenius N., Tikkanen I., Tikkanen T. et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthase in Heymann nephritis // Nephron – 1996. – Vol.74, N 1. – P.144-149.
48. Wu Z., Liang M., Qiu L. Oxidized low-density lipoprotein decreases the induced nitric oxide synthesis in rat mesangial cells // Cell. Biochem. Funct. – 1998. – Vol.16, N 3. – P.153-158.
49. Zimmerman K.W. Über den Bau des Glomerulus der Säugerniere. // Z. mikr.-anat. Forsch. – 1933. – Bd.32. – S.176.

Поступила в редакцию 24.07.2001 г.

© Б.З.Сиротин, Т.К.Тен, 2002
УДК 616.61-002.151:616.432-008.6

Б.З. Сиротин, Т.К. Тен

ПАТОЛОГИЯ ГИПОФИЗА ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

B.Z.Sirotin, T.K.Ten

PATHOLOGY OF HYPOPHYSIS IN HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

Кафедра факультетской терапии Дальневосточного Государственного медицинского университета, г. Хабаровск, Россия

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС), гипофиз, аутопсия, гормоны.
Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome, hypophysis, autopsy, hormones.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является природно-очаговым заболеванием, довольно широко распространенным на земном шаре. Его возбудителями являются вирусы Хантаан, Пуумала, Сеул, Добrava-Белград, которые передаются человеку мышевидными грызунами. Наиболее тяжелая форма заболевания, связанная с вирусом Хантаан, наблюдается на Дальнем Востоке России, а также в КНР, КНДР и Республике Корея. В КНР число заболевших достигает в среднем 50 тысяч, а в России в разных регионах 5 – 6 тысяч в год. Летальность колеблется в среднем от 2 – 5%.

Все исследователи, занимавшиеся изучением патоморфологии ГЛПС, почти единодушно рассматривают заболевание, как острый тубулоинтерстициальный нефрит. Этому соответствует и клиническая картина в виде острой почечной недостаточности (ОПН), адекватно отражающая поражение тубулоинтерстициальной ткани почек.

Довольно широкие масштабы ГЛПС, в отличие от сравнительно более редких случаев острого интерстициального нефрита иной этиологии, позволяют рассматривать это заболевание как возможность изучения различных аспектов острого интерстициального нефрита человека.

Уникальной особенностью, свойственной данному заболеванию, является поражение гипофиза. Согласно данным американского морфолога A. Steer [36], располагавшего наибольшим числом аутопсий при этом заболевании, “аутопсии почти всегда позволяют выявить триаду: кровоизлияние в ушко правого предсердия, геморрагии или некроз или то и другое в передней доле гипофиза и изменения почек”.

Как показывает анализ литературы, морфологическое исследование головного мозга, гипофиза при ГЛПС разными авторами выявляет патологические изменения, частота которых приведена нами в таблице. Как показывают ее данные, у лиц, погибших от ГЛПС, наблюдается высокая частота поражения гипофиза.

Частота поражения гипофиза при ГЛПС
(по данным аутопсий)

Автор	Год	Частота поражений
А.И.Резников	1940	100%
Л.С.Лейбин	1941	100%
В.Г.Чудаков	1952	11 из 12
K.Brown	1954	80%
A.Knudsen	1954	80%
R.J.Lukes	1954	72%; у умерших после 9-го дня болезни почти в 100% случаев
W.H.Kessler и соавт.	1954	75%
A.Steer	1955	58% у умерших в стадии шока, 100% у умерших в стадии олигурии и полиурии
А.Г.Кестнер	1960	Как правило
И.И.Гец	1965	8 из 9
Y.I.Kim и соавт.	1972	Все аутопсии
В.И.Захарченко	1978	31 из 37
А.И.Зеленский	1979	38,1%
М.И.Петричко	1980	5 из 12
В.А.Фигурнов	1981	12 из 30
Ю.А.Клебанов	1990	75,5%
Б.З.Сиротин	1994	10 из 21
Л.Б.Новикова и соавт.	1996	14 из 37
Е.И.Гермаш	1998	11 из 13
А.Н.Евсеев	1998	6 из 62
В.С.Осинцева	1998	3 из 24
И.М.Загидуллин	2001	11 из 13

Следует отметить, что подобные морфологические изменения в гипофизе встречаются только при ГЛПС и являются ее специфической особенностью. Не описаны при других геморрагических лихорадках [34] и не упоминаются в сообщениях о сравнительно недавно выявленном в США и других странах Американского континента хантавирусном легочном синдроме [52, 55, 64].

Морфологические изменения в гипофизе являются довольно характерными: расширение мелких кровеносных сосудов, особенно капилляров и венул, выраженный отек, а также нередко значительные кровоизлияния, некрозы, анемические инфаркты [8, 9, 11, 12, 14, 21, 23, 25, 27, 33, 42, 46, 55, 58]. В одной трети случаев отмечают очаговый или субтотальный некроз передней доли гипофиза. При ранней смерти в передней доле гипофиза, наряду с отмеченными изменениями, обнаруживают скопления нейросекреторных веществ в питуицитах. В дальнейшем клетки гипофиза теряют способность воспринимать различную окраску, наступает клеточное опустошение гипофиза, в котором обнаруживается больше клеток стромы, чем секретирующих клеточных элементов [13]. Согласно имеющимся наблюдениям, при почти постоянных изменениях в передней доле гипофиза задняя доля почти не страдает, хотя имеются отдельные случаи, в которых некрозу подвергается не только передняя доля, но и весь гипофиз.

Тесные функционально-анатомические связи гипофиза с гипоталамусом: наличие двухстороннего кровотока, богатая васкуляризация данной области [1, 56] обуславливают поражение гипоталамуса при ГЛПС. В гипоталамусе отмечается отек, кровоизлияния, лимфоиднополинулеарные периваскулярные инфильтраты, множественные тромбозы сосудов [9, 15, 20].

Несмотря на довольно закономерное и частое поражение у погибших от тяжелого течения ГЛПС, как почек, так и гипофиза, все же нет оснований считать, что повреждения гипофиза встречаются у всех умерших от этого заболевания [14].

В отдельных случаях при аутопсиях кровоизлияния в гипофиз сочетались с кровоизлияниями и некрозами надпочечников (в 18,4 % [18], у 3 из 21 [33], в 5 случаях из 13 [8, 12]), геморрагическим энцефалитом и отеком вещества головного мозга (в 2 случаях из 12 [27]), геморрагическим инсультом (в 2 случаях из 13 [8], в 7 случаях их 62 [11]). Таким образом, поражение гипофиза встречается гораздо чаще, чем повреждения головного мозга в целом.

Столь значительное поражение преимущественно аденогипофиза связывается с особенностями

его васкуляризации, преобладанием венозного кровообращения в виде большого числа мелких портальных вен. Такая избирательность поражения венул – характерная черта патологии сосудистой системы при ГЛПС [33].

Кровоснабжение гипофиза весьма обильно и осуществляется ветвями внутренней сонной артерии (верхней и нижней гипофизарными артериями), а также ветвями артериального круга большого мозга. Верхние гипофизарные артерии участвуют в кровоснабжении аденогипофиза, а нижние – нейрогипофиза, контактируя при этом с нейросекреторными окончаниями аксонов крупноклеточных ядер гипоталамуса. Первые входят в срединное возвышение гипоталамуса, где рассыпаются в капиллярную сеть (первичное капиллярное сплетение). Эти капилляры (с которыми контактируют терминали аксонов мелких нейросекреторных клеток медиобазального гипоталамуса) собираются в портальные вены, спускающиеся вдоль гипофизарной ножки в паренхиму аденогипофиза, где вновь разделяются на сеть синусоидных капилляров (вторичное капиллярное сплетение). Так, кровь, предварительно пройдя через срединное возвышение гипоталамуса, где обогащается гипоталамическими аденогипофизотропными (рилизинг-гормонами), попадает к аденогипофизу. Отток крови, насыщенной рилизинг-гормонами, из многочисленных капилляров вторичного сплетения осуществляется по системе вен, которые в свою очередь впадают в венозные синусы твердой мозговой оболочки и далее в общий кровоток. Таким образом, портальная система гипофиза с нисходящим направлением тока крови от гипоталамуса является морфофункциональным компонентом сложного механизма нейрогуморального контроля тропных функций аденогипофиза [30].

Кроме этого, сосуды, образующие портальную систему, отличаются повышенной проницаемостью; градиент давления, обеспечивающий кровоток от капилляров срединного возвышения серого бугра в капиллярное русло аденогипофиза, очень низок, и это является причиной большой склонности аденогипофиза к инфаркту [59, 60]. Артериолы, по которым протекает кровь в первичную сеть капилляров аденогипофиза, обладают повышенной контрактильностью и очень чувствительны к сосудосуживающим и сосудорасширяющим средствам; кровоток в портальном русле весьма лабилен и чувствителен к перераспределению массы крови в общей циркуляции [1]. Различные вазомоторные влияния могут приводить к значительным изменениям в аденогипофизе [62, 63], особенно при расстройствах микроциркуляции и реологических свойств крови.

Таким образом, с учетом изложенного, в поражении гипофиза при ГЛПС основную роль играют особенности его кровоснабжения, а именно – наличие системы портальных вен, что обуславливает тропность вируса к этому органу. Важное значение при этом имеет развитие практически у всех тяжелобольных гиповолемического шока и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Не случайно, при рассмотрении сведений, приведенных в таблице от ранних авторов к более современным, можно заметить уменьшение частоты поражения гипофиза у погибших от этого заболевания. Подобная закономерность обусловлена повышением эффективности лечения наиболее тяжелых больных ГЛПС, в том числе коллапсов и инфекционно-токсического (гиповолемического) шока. Отек мозга и повышение внутричерепного давления вследствие неукротимой рвоты на фоне интоксикации могут дополнительно способствовать поражению аденогипофиза.

С учетом значительных патологических изменений гипофиза, выявляемых у погибших, представляют интерес данные о состоянии гипофиза и об уровнях гипофизарных гормонов у больных ГЛПС. Имеющиеся в литературе сведения по этому вопросу весьма немногочисленны.

Так, К.Н. Chang и соавт. [43] при компьютерной томографии турецкого седла у 77% больных ГЛПС выявили отклонения. Имеется сообщение Т.Н. Lim и соавт. [53], в котором при компьютерной томографии, определении гормонов гипофиза и полей зрения у 11 больных ГЛПС установлено прогрессирующее снижение высоты гипофиза у 7 человек и битемпоральная квадрианопсия – у 6.

И. М. Давидович [10] отметил снижение уровня антидиуретического гормона (АДГ) у больных тяжелыми и среднетяжелыми формами заболевания и в раннем реконвалесцентном периоде. J.S. Lee и соавт. [49] описали случай развития несахарного диабета у больного ГЛПС 32 лет.

Г.К. Кустарников и В.В. Трусов [19] у больных ГЛПС наблюдали сниженные уровни ТЗ, Т4 и повышенный уровень ТТГ с восстановлением нормальных показателей через 2 – 3 месяца. У 7 – 10% к этому времени уровни тиреоидных гормонов оставались сниженными.

По данным Л.Л. Гельфанда и соавт. [7], у всех больных с легкой формой ГЛПС в олигурическом периоде уровень АКТГ не отличался от показателей в группе здоровых лиц. При среднетяжелом течении болезни в олигурическом периоде АКТГ увеличивался в 2,2 раза, а в полиурическом периоде показатели АКТГ имели тенденцию к восстановлению.

I.S. Lee и соавт. [50] среди 25 больных тяжелой

формой ГЛПС, используя питуитарный тест в конце олигурической и полиурической фаз, у 8 больных выявили признаки пангипопитуитаризма.

Н.Д. Юшук и соавт. [41] при легкой форме ГЛПС в олигурическом периоде отмечали тенденцию к повышению АКТГ, ТТГ и снижению уровня ТЗ, Т4 по сравнению с контролем. В периоде полиурии концентрация АКТГ и ТТГ снижалась, а содержание ТЗ и Т4 повышалось и нормализовалось к периоду реконвалесценции. Наиболее значительные изменения отмечались при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС. В период олигурии содержание АКТГ и ТТГ было значительно повышено, а концентрация ТЗ и Т4 понижена по сравнению с контролем. В периоде полиурии уровень АКТГ и ТТГ оставался высоким, а содержание ТЗ и Т4 низким.

В нашей клинике изучение спектра многих гормонов, в том числе гипофизарных, в сыворотке крови больных ГЛПС было проведено В.Ф. Быстровским [3, 4, 5]. В первые два периода болезни им отмечались повышение концентрации АКТГ, СТГ, вазопрессина при нормальных значениях ТТГ, ФСГ, ЛГ и снижение ТЗ и Т4. В полиурическом периоде ГЛПС уровень АКТГ нормализовался, вазопрессина – возрастал, а СТГ снижался, ТТГ сохранялся в норме, а ТЗ и Т4 оставались сниженными. В периоде восстановления диуреза содержание гормонов нормализовалось, кроме СТГ, который оставался ниже, чем в контроле.

По данным О.Л. Андриановой и Д.А. Валишина [2], у пациентов с легкой формой ГЛПС в разгар болезни АКТГ у лиц обоего пола в 1,5 раза превышал средние показатели. У больных среднетяжелым течением заболевания обнаружено повышение уровня АКТГ в 4 раза с последующим снижением. Результаты исследования гормональной сферы у пациентов с тяжелой формой ГЛПС свидетельствуют о повышении концентрации АКТГ более, чем в 4,9 раза с последующим снижением в периоде восстановленного диуреза даже ниже контрольных значений. Установлено ярко выраженное нарушение тиреоидного обмена при тяжелом течении – снижение ТЗ более, чем на 40%.

Л.Б. Новикова [25] отмечает снижение ТЗ и Т4 при повышенных уровнях ТТГ и АКТГ в период разгара, коррелирующие со степенью тяжести болезни.

Казалось бы, что обнаруживаемые на аутопсии погибших от ГЛПС изменения гипофиза, а также отклонения в нем и гормональные сдвиги, выявленные у больных, должны были бы иметь и соответствующий эквивалент в клинической картине заболевания.

Впервые о заинтересованности гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе данного заболе-

вания высказывался Ю.А.Клебанов [17], опираясь на результаты клинко-лабораторных и морфологических сопоставлений. Им впервые описана клиническая картина гипопитарной комы, как осложнения ГЛПС [32, 33]. Согласно его наблюдениям, гипопитарная кома является осложнением крайне тяжелого течения ГЛПС. Ее возникновению может способствовать одновременная комбинация трех клинических признаков: выраженного геморрагического диатеза, длительных, особенно повторных, коллапсов, упорных, подчас неукротимых рвот, вызывающих повышение внутричерепного давления. На этом фоне могут возникнуть как общемозговые симптомы в виде сильной головной боли, рвоты, головокружения, оглушенности, сонливости, так и психические нарушения, проявляющиеся дезориентированностью, развитием сопорозного состояния, галлюцинаторными бредовыми явлениями, сменяющимися гипопитарной летаргией. Подобная клиническая картина нередко наблюдается у крайне тяжелых больных ГЛПС и характерна для гипопитарной комы. Не случайно поэтому у погибших от ГЛПС поражение гипофиза обнаруживается столь часто.

Следует отметить, что распознавание такого грозного осложнения как ГЛПС весьма затруднительно. Это обусловлено не только тем, что гипопитарная кома редко встречается в практике и недостаточно знакома врачам, но прежде всего тем, что клиническая картина гипопитарной комы чрезвычайно напоминает клинику уремии интоксикации, характерной для ГЛПС. Традиционное представление о ГЛПС, как о преимущественно почечном страдании, является дополнительным фактором, способствующим укреплению мысли о возможности только ОПН как причине симптоматики, которая может быть связана с поражением гипофизарной системы. Между тем, именно у тяжелых больных, наряду с выраженной картиной ОПН могут быть обнаружены и признаки острой гипопитарной недостаточности.

В литературе, посвященной ГЛПС, имеются немногочисленные описания эндокринных клинических синдромов, которые существуют как переходные между только функциональными нарушениями и такими глубокими поражениями, заканчивающимися фатально, как гипопитарная кома. В пользу такого предположения прежде всего могут свидетельствовать единичные клинические и патоморфологические описания эндокринных расстройств в ближайшие сроки после ГЛПС [6, 61, 65]. I.Zoeckler и J.A.Orbison [65] описан случай смерти больного, умершего на 151-й день болезни при

явлениях выраженного синдрома пангипопитаризма. На вскрытии была обнаружена резкая атрофия гипофиза, а при гистологическом исследовании – фиброз и признаки старых инфарктов.

Учитывая результаты этих наблюдений, можно предполагать, что у лиц, перенесших заболевание, существуют те или иные эндокринные синдромы, связанные с поражением гипофиза, которые, по-видимому, будучи не всегда достаточно выраженными, выявляются только лишь на основании углубленных динамических клинко-инструментальных и лабораторных исследований.

В литературе до настоящего времени имеются лишь единичные наблюдения по углубленному изучению состояния гипофиза у реконвалесцентов ГЛПС.

По данным И. А. Московской [22], у лиц, перенесших ГЛПС, наблюдался диэнцефальный синдром у 6% (полиурия, нарушение сна, импотенция у мужчин и дисменорея у женщин с последующим укорочением менструального цикла, снижение остроты зрения, дисперцептивный синдром, выпадение волос, извращение обонятельных, вкусовых ощущений).

D.C.Gajdusek [44] указывает на развитие легкого гипопитаризма после ГЛПС.

А.И.Чукавина и соавт. [40] выявляли диэнцефальный синдром у реконвалесцентов ГЛПС в 6,2% случаях через 12 месяцев после болезни. У 5,8% обследованных признаки диэнцефального синдрома сохранялись 2 – 3 года и более, а из 77 обследованных через 6 – 8 лет диэнцефальный синдром выявлялся у 11. При исследовании функции гипофиза у 1,2% отмечено снижение уровней АКТГ и СТГ через 6 мес. после болезни.

G.R.Kim и соавт. [47] приводят данные о нарушениях полей зрения и функции гипофиза при компьютерной томографии у 2 обследованных через год после заболевания.

По данным упомянутой ранее работы Т.Н.Lim и соавт. [53], у обследованной ими группы больных ГЛПС дефекты полей зрения не улучшались и спустя 5 недель после болезни, а у двоих сохранялись и спустя год. Из 11 больных с признаками атрофии гипофиза у 5 в дальнейшем обнаружено снижение функционального резерва ФСГ, кортизола, СТГ. Авторы полагают, что эти нарушения являются следствием ишемического некроза гипофиза, возникшего в результате перенесенного заболевания.

I.S.Lee и соавт. [50] при помощи компьютерной томографии и ядерно-магнитного резонанса у отдельных лиц установили различные отклонения в гипофизе, в том числе признаки атрофии,

сохранявшиеся и спустя 1–3 месяца после болезни. У всех этих больных был шок, значительные геморрагии и преходящие нарушения сознания.

К.Н. Lee и соавт. [51] наблюдали 4 случая пангипопитуитаризма по данным исследования гормонов гипофиза, кортизола и компьютерной томографии у реконвалесцентов в возрасте от 32 до 54 лет спустя 6 месяцев, 4, 7, 9 лет после болезни.

По данным Н.Д. Юшук и соавт. [41], в период реконвалесценции концентрация ТТГ, Т3 и Т4 восстанавливалась, в то же время содержание АКТГ и кортизола достоверно снижалось соответственно при тяжелой и среднетяжелой формах заболевания.

В.Ф. Быстровским [5] установлено, что у 80,7% лиц, перенесших ГЛПС, в течение 1 года сохранялся астенический синдром, у 85,0% – гормональные сдвиги, характерные для первичной гипопитуитаризма, у 18,0% была снижена половая потенция, а у 22,0% – нарушения менструального цикла. В течение 2–5 лет был понижен базальный уровень СТГ, концентрация гормонов щитовидной железы нормализовалась в течение года, а уровень остальных гормонов – через 3–5 месяцев после заболевания.

Л.Б. Новикова и соавт. [23, 24] практически у всех реконвалесцентов выявили симптомы вегетативной дисфункции гипоталамического уровня (изменение массы тела, астенизация, нарушения менструального цикла, вегетососудистые пароксизмы), у 27,3% отмечены изменения половых функций (снижение либидо, импотенция).

А.А. Саитгареев и Р.М. Фазлыева [31] наблюдали нарушения овариально-менструального цикла у 42% женщин, перенесших ГЛПС.

Таким образом, поражение гипопитуитарной системы при ГЛПС приобретает теоретический и практический интерес. Следует заметить, что в инфекционной и нефрологической патологии вряд ли найдется еще одно подобное заболевание, где бы поражение гипофиза встречалось с таким удивительным постоянством, как при ГЛПС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акмаев И. Г. Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций // М.: Наука. – 1979. – 228 с.
2. Андрианова О. Л., Валишин Д.А. Гормональные нарушения у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС) // Сб. материалов II съезда нефрологов России. – М., 1999. – С. 9.
3. Быстровский В. Ф. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин. мед. – 1984. – № 5. – С. 97-99.
4. Быстровский В. Ф. Содержание соматотропного и тиротропного гормонов в плазме крови у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом и лиц, перенесших это заболевание // Клин. мед. – 1986. – № 11. – С. 59-62.
5. Быстровский В.Ф. Функциональное состояние эндокринной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (вопросы патогенеза, клиники и лечения): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб, 1996. – 34 с.
6. Винер К. С. Патоморфологические изменения при инфекционном геморрагическом нефрозо-нефрите // Сб. рефер. работ научно-практич. конф. Одесского воен. округа. – Одесса. – С. 38 – 39.
7. Гельфанд Л. Л., Зарипов Р. А., Бегичева Е. В. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Каз. мед. журн. – 1989. – № 3. – С. 177-178.
8. Гермаш Е. И. Клиническое течение и патогенетическая терапия тяжелой формы геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1998. – 28 с.
9. Гец И. И. Материалы к изучению патологической анатомии так называемой тульской геморрагической лихорадки // Тр. ин-та полиомиелита и вирусного энцефалита. – М., 1965. – № 7. – 129-144.
10. Давидович И. М. Гипоталамо-гипофизарная система у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Клин. мед. – 1985. – № 5. – С. 120-123.
11. Евсеев А. Н. Структурные основы патологии почек при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, осложненной острой почечной недостаточностью: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб, 1998. – 24 с.
12. Загидуллин И. М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (эпидемиология, клиника, диагностика, лечение тяжелой формы болезни, осложненной острой почечной недостаточностью): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Уфа, 2001. – 48 с.
13. Захарченко В. И. // Природно-очаговые инфекции на Дальнем Востоке. – Хабаровск, 1978. – С. 4-7.
14. Зеленский А. И., Ковальский Г. С., Константинов А. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на Дальнем Востоке СССР. – Хабаровск, 1979. – 110 с.
15. Кестнер А. Г. Основные вопросы морфологии и патогенеза так называемого геморрагического нефрозо-нефрита // Конфер. патологоанатомов респ. Закавказья, Средней Азии и др. – Тез. докл. – Баку, 1956. – С. 94-96.
16. Кестнер А. Г. О патогенезе так называемого геморрагического нефрозо-нефрита // Архив патол. – 1960. – № 7. – С. 13-20.
17. Клебанов Ю. А. Питуитарная кома в клинике геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Клин. мед. – 1976. – № 11. – С. 51-54.
18. Клебанов Ю. А. Анализ летальных исходов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Клин. мед. – 1990. – № 2. – С. 64-67.
19. Кустарников Г. К., Трусов В. В. Состояние гипоталамико-тиреоидной системы у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. // Природно-очагов. болезни человека. – Омск, 1988. – С. 99-103.
20. Лейбин Л. С. Проблема геморрагического нефрозо-нефрита. Сообщение III. Патологоанатомическая картина так называемого геморрагического нефрозо-нефрита // Архив биол. Наук. – 1941. – Т. 62, № 5. – С. 13-18.
21. Лейбин Л. С. О патоморфологии и патогенезе геморрагического нефрозо-нефрита // Тез. докл. 4-й респ. научно-практич. конф. патологоанатомов и судмедэкспертов. – Карельская АССР, Петрозаводск, 1958. – С. 30-31.
22. Московская И. А. Клиника реконвалесцентного периода геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дисс. канд. ... мед. наук. – М., 1974. – 24 с.
23. Новикова Л. Б., Шакирова Г. Р., Борисова Н. А. Неврология и нейроморфология геморрагической лихорадки с почечным синдромом. // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1996. – № 6. – С. 19-22.
24. Новикова Л. Б., Фазлыева Р. М. Неврологические аспекты геморрагической лихорадки с почечным синдромом. // Сб. материалов II съезда нефрологов России. – 1999. – Москва. – С. 201.
25. Новикова Л. Б. Церебральные нарушения при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в Башкортостане: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Пермь, 2000. – 41 с.

26. Осинцева В. С., Кустарников Г. К., Каменщикова Т. М. и др. Анализ летальных исходов при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Актуальн. проблемы природно-очагов. инфекций. – Сб. матер. II респ. научно-практич. конфер., посвящ. 75-летию инфекц. службы Удмуртии. – Ижевск, 1998. – С. 130-132.
27. Петричко М. И. Острая почечная недостаточность и спонтанные разрывы почек у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Киев, 1980. – 31 с.
28. Пиотрович А. К., Сиротина З. В. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у детей. – М.: Медицина, 1988. – 186 с.
29. Резников А. И. К вопросу о так называемом "инфекционном нефрозо-нефрите" // Воен.-сан. дело. – 1940. – № 6. – С. 25-36.
30. Руководство по клинической эндокринологии (Серия "Практическая медицина") / Ред. Н. Т. Старкова. – СПб.: Питер, 1996. – 544 с.
31. Салтгареев А. А., Фазлыева Р. М. К вопросу об изменениях во внутренних органах реконвалесцентов геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Актуальн. проблемы природно-очагов. инфекций. – Сб. матер. II респ. научно-практич. конфер., посвящ. 75-летию инфекц. службы Удмуртии. – 1998. – Ижевск. – С. 135-136.
32. Сиротин Б. З., Клебанов Ю. А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом // М.: Медицина, 1987. – 110 с.
33. Сиротин Б. З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом. – Хабаровск, 1994. – 302 с.
34. Смородинцев А. А., Казбинцев Л. И., Чудаков В. Г. Вирусные геморрагические лихорадки. – Л.: Медгиз, 1963. – 292 с.
35. Станкевич С. Л., Светлов В. Н., Палагин В. А. и др. Особенности инфекционно-токсического шока при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Актуальн. проблемы природно-очагов. инфекций. – Сб. матер. II респ. научно-практич. конфер., посвящ. 75-летию инфекц. службы Удмуртии. – 1998. – Ижевск. – С. 119-121.
36. Сир А. Патогенез изменений почек при эпидемической геморрагической лихорадке. // Почки: Пер. с англ. / Ред. Ф. К. Мостофи, Д. Е. Смит – М.: Медицина, 1972. – С. 436-450.
37. Фигурнов В. А. Некоторые особенности клинического течения, патогенеза, диагностики и лечения геморрагической лихорадки с почечным синдромом: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – Москва, 1981. – 31 с.
38. Чудаков В. Г. Патологическая морфология геморрагического нефрозо-нефрита. – Л.: 1952.
39. Чудаков В. Г. Современное состояние вопроса о патологической анатомии и патогенезе геморрагического нефрозо-нефрита. // Архив патол. – 1957. – № 10. – С. 69-81.
40. Чукавина А. И., Кустарников Г. К., Трусов В. В. Резидуальные явления после геморрагической лихорадки с почечным синдромом // Сов. мед. – 1985. – № 6. – С. 101-103.
41. Ющук Н. Д., Валишин Д. А., Егоров В. Б., Хунафина Д. Х. Функциональное состояние гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной систем у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом // Тер. архив. – 1996. – № 2. – С. 63-64.
42. Brown K. Epidemic hemorrhagic fever // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1954. – Vol. 48, N2. – P. 105-111.
43. Chang K. H., Han M. C., Kim S. et al. The high resolution CT findings of sella in Korean hemorrhagic fever // Kor. J. Radiology. – 1984. – Vol. 20, N3. – P. 424.
44. Gajdusek D. C. Hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever, epidemic hemorrhagic fever, nephropathia epidemica): A newly recognized zoonotic plague of Eurasian landmass with the possibility of related muroid virus nephropathies on others continents // Viral disease in South East Asia and the Western Pacific / Ed. J. S. Maerenzic. – Sydney; New York; London; Paris; San-Diego; San-Francisco; San-Paulo; Toronto. – 1982. – P. 576-594.
45. Kessler W. H., Ganong W. F., Leedham C. L. Hemorrhagic fever // The military surgeon. – 1954. – Vol. 114, N6. – P. 413-420.
46. Kim Y. I. Pathology of Korean hemorrhagic fever // Korean J. Intern. Med. – 1972. – Vol. 15. – P. 161.
47. Kim G. R., McKee. Pathogenesis of Hantaan virus infection in sucking mice: clinical, virologic and serologic observation // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 1985. – Vol. 34. – P. 388-395.
48. Knudsen A. The pathology of epidemic hemorrhagic fever // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. – 1954. – Vol. 48, N2. – P. 112-118.
49. Lee J., Ahn C., Oh H. et al. Panhypopituitarism and central diabetes insipidus as a complication of hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever) // Seoul J. Med. – 1986. – Vol. 27. – P. 53-58.
50. Lee I. S., Han I. S., Ahn C. et al. Hypopituitarism in the patients with severe hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever): Abstract 2-nd Symposium on Arboviruses in the Mediterranean Countries. – Dubrovnik. – 24 – 29 September 1989. – P. 72.
51. Lee K., Kim D., Lee J. et al. Hypopituitarism as a sequela of hemorrhagic fever with renal syndrome (Korean hemorrhagic fever) // J. Kor. Med. Assoc. 1989. – Vol. 32. – P. 1006-1010.
52. Lee H. W., Schmaljohn C., Calisher C. H. Manual of hemorrhagic fever with renal syndrome and Hantavirus pulmonary syndrome. – Seoul, Korea. – 1998. – 250 p.
53. Lim T. H., Chang K. H., Han M. Ch. et al. Pituitary atrophy in Korean (Epidemic) hemorrhagic fever: CT correlation with pituitary function and visual fields // AJNR. – 1986. – Vol. 7, N 4. – P. 633-637.
54. Lukes R. J. The pathology of thirty-nine fatal cases of epidemic hemorrhagic fever // Am. J. Med. – 1954. – Vol. 16. – P. 639-650.
55. Nolte K. B., Feddersen R. M., Foucar K. et al. Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent // Hum. Pathol. – 1995. – Vol. 26. – P. 110-20.
56. Page R. B., Munger B. L., Bergland R. M. Scanning microscopy of pituitary vascular casts // Am. J. Anat. – 1976. – Vol. 146. – P. 273-302.
57. Sheehan H. L. Post-partum necrosis of the anterior pituitary // J. Pathol. Bacteriol. – 1937. – Vol. 39. – P. 299.
58. Steer A. Pathology of hemorrhagic fever: a comparison of the findings 1951 and 1952 // Am. J. Pathol. – 1955. – Vol. 31. – P. 201-221.
59. Szentagothai J., Rozsos I., Kutas J. Posterior lobe and blood circulation of the anterior pituitary // MTA V. Oszt. Kozl. – 1957. – Vol. 8. – P. 104-106.
60. Szentagothai J. Anatomical consideration // In: Hypothalamic control of the anterior pituitary. Budapest: Acad. Kiado. – 1962. – P. 19-105.
61. Wahle G. H., McKay D. G. Panhypopituitarism following epidemic hemorrhagic fever II; Pathologic findings // Ann. Int. Med. – 1955. – Vol. 43. – P. 1320-1330.
62. Worthington W. C., Jr. Some observations on the hypophyseal portal system in the living mouse // Bull. Johns Hopk. Hosp. – 1955. – Vol. 97. – P. 343-357.
63. Worthington W. C., Jr. Vascular responses in the pituitary stalk // Endocrinology. – 1960. – Vol. 66. – P. 19-31.
64. Zaki S. R., Greer R. W., Coffield L. M. et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease // Am. J. Pathol. – 1995. – Vol. 146. – P. 552-579.
65. Zoeckler S. J., Orbison J. A. Panhypopituitarism following epidemic hemorrhagic fever. I. Clinical features. Report of a case // Ann. Intern. Med. – 1955. – Vol. 43, N6. – P. 1316-1319.

Поступила в редакцию 25.06.2001 г.

© А.М.Шутов, Н.И.Кондратьева, С.М.Сперанская, Т.И.Ивашкина, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12+616.12-008.331.1]:611.13:612.017.2

А.М.Шутов, Н.И.Кондратьева, С.М.Сперанская, Т.И.Ивашкина
АРТЕРИАЛЬНАЯ ПОДАТЛИВОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ
ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ С СОХРАННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

A.M.Shutov, N.I.Kondratieva, S.M.Speranskaya, T.N.Ivashkina
ARTERIAL COMPLIANCE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CHRONIC
RENAL FAILURE AND PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND
PRESERVED RENAL FUNCTION

Кафедра госпитальной хирургии медицинского факультета Ульяновского государственного университета и Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска, Россия

РЕФЕРАТ

Показатель ударный объем/пульсовое артериальное давление (УО/ПАД) отражает состояние общей артериальной податливости (ОАП). Целью исследования было изучение роли почечной недостаточности в снижении ОАП у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Обследованы 92 больных (51 женщина, 41 мужчина, средний возраст 49 ± 18 лет) с додиализной ХПН, не связанной с сахарным диабетом, которые имели артериальную гипертензию, и 90 больных гипертонической болезнью (52 женщины и 38 мужчин, средний возраст 49 ± 11 лет) с сохранной функцией почек. Группы достоверно не различались по полу, возрасту и уровню артериального давления. Больным выполнены эхокардиография и доплерэхокардиография. ОАП определяли по соотношению ударный объем/пульсовое артериальное давление.

Гипертрофия левого желудочка была диагностирована у 76 (82,6%) больных с ХПН и у 68 (75,6%) больных ГБ. Показатель УО/ПАД был ниже у больных ГБ, чем при ХПН (1.0 ± 0.35 против 1.2 ± 0.44 мл/мм рт.ст., соответственно, $p = 0.007$). У больных с ХПН обнаружена прямая корреляционная связь между показателем УО/ПАД и концентрацией гемоглобина ($r = 0.39$; $p = 0.001$).

Больные с ХПН, не связанной с сахарным диабетом, имеют более низкую ОАП, определенную по соотношению УО/ПАД, чем сопоставимые по возрасту, полу и уровню артериального давления больные ГБ с сохранной функцией почек.

Ключевые слова: артериальная податливость, гипертоническая болезнь, хроническая почечная недостаточность, эхокардиография.

ABSTRACT

Stroke volume/Pulse pressure ratio (SV/PP ratio) reflects the condition of total arterial compliance (TAC). The aim of this study was to determine the impact of renal failure in the decreased TAC in patients with pre-dialysis (PD) chronic renal failure. 92 non-diabetic PD patients (51 F, 41 M mean age 49 ± 18 years) with arterial hypertension and 90 patients with essential hypertension (EH) (52 F, 38 M, mean age 49 ± 11 years) with preserved renal function were examined. The groups were similar in age, gender and level of blood pressure. M-mode echocardiography and Doppler echocardiography were made. The total arterial compliance was estimated by the ratio of the echocardiographic stroke volume to pulse pressure (SV/PP ratio). Left ventricle hypertrophy was diagnosed in 76 (82.6%) PD patients with chronic renal failure and in 68 (75.6%) EH patients. SV/PP ratio was lower in PD patients than in EH patients (1.0 ± 0.35 vs 1.2 ± 0.44 ml/mm Hg respectively, $p = 0.007$). The direct correlation was found between SV/PP and the concentration of hemoglobin in PD patients ($r = 0.39$; $p = 0.001$). Hypertensive non-diabetic PD patients with chronic renal failure had lower total arterial compliance determined by SV/PP ratio than the age, gender and blood pressure matched patients with EH.

Key words: arterial compliance, essential hypertension, chronic renal failure, echocardiography.

ВВЕДЕНИЕ

Ремоделирование артериальной системы при хронической почечной недостаточности (ХПН) характеризуется гипертрофией и дилатацией артерий, а также увеличением жесткости аорты и ее крупных ветвей [24]. Для характеристики упругоэластических свойств артерий используются термины: податливость (compliance), растяжимость (distensibility), жест-

кость (stiffness). Податливость (C) характеризуется отношением изменения объема (ΔV) к изменению давления (ΔP), т.е. $C = \Delta V / \Delta P$. Податливость, отнесенная к первоначальному объему, называется растяжимостью, а величина обратная растяжимости – жесткостью [25]. Существуют инвазивные и неинвазивные методы определения артериальной податливости [2,8,15]. Среди них привлекает внимание про-

стой, доступный для широкого клинического использования метод оценки общей артериальной податливости (ОАП) по соотношению ударного объема и пульсового артериального давления (УО/ПАД) [11]. Следует отметить, что установлено прогностическое значение этого показателя для больных с артериальной гипертонией [12,15].

Упругоэластические свойства артерий изменяются в процессе ремоделирования сосудов как при ХПН [23], так и при гипертонической болезни (ГБ) [32]. Можно предположить, что при ХПН на сосудистую стенку влияет не только гемодинамический стресс, но и метаболические, эндокринные и другие нарушения, свойственные ХПН. Так, при уремии миокардиальный фиброз более выражен, чем при ГБ с сопоставимой массой миокарда левого желудочка [27]. Целью настоящего исследования явилась оценка роли почечной недостаточности в снижении ОАП у больных с додиализной ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 92 больных с додиализной ХПН, не связанной с сахарным диабетом, которые имели артериальную гипертонию (≥ 140 и 90 мм рт.ст.). Женщин было 51, мужчин 41. Возраст больных составлял 49 ± 18 (от 19 до 69) лет. Причинами ХПН были: хронический гломерулонефрит – у 58 (63,1%), гипертоническая болезнь – у 15 (16,3%), поликистоз почек – у 6 (6,5%), прочие причины – у 13 (14,1%) больных. При оценке артериального давления придерживались рекомендаций ВОЗ/МОАГ (1999) [20]. Средний уровень систолического артериального давления (САД) в день эхокардиографического исследования составлял $167,2 \pm 30,9$ мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – $99,8 \pm 15,3$ мм рт.ст. Средняя продолжительность артериальной гипертонии была $3,2 \pm 2,4$ года. Уровень креатинина сыворотки крови составлял $0,43 \pm 0,16$ ммоль/л, гемоглобина – $108,3 \pm 19,9$ г/л.

Кроме того обследовано 90 больных ГБ I – III ст. по классификации ВОЗ/МОАГ [20]. Женщин было 52, мужчин – 38. Возраст больных составлял 49 ± 11 (от 25 до 60) лет. У всех больных уровень креатинина сыворотки крови не превышал верхней границы нормы. Средний уровень артериального давления в день эхокардиографии составлял $171,0 \pm 25,8$ мм рт.ст., диастолического артериального давления – $99,3 \pm 13,2$ мм рт.ст. Продолжительность артериальной гипертонии составила $14,2 \pm 10,4$ года.

Больных сахарным диабетом не включали в настоящее исследование, так как у них и без почечной недостаточности отмечается повышение жесткости артерий (снижение артериальной податливости) [14]. Кроме того, исключены больные с клапанными пороками сердца, системными болезнями соединительной ткани, а также пациенты с выраженной сердечной недостаточностью (III – IV класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца). После эхокардиографии исключены больные с выраженной митральной регургитацией ($>20\%$) [21].

Эхокардиография выполнена на аппаратах “Aloka SSD-630” и “Aloka SSD-2000” в М-режиме импульсными датчиками 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [33,35]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка. 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). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux и соавт. [13]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Гипертрофию миокарда левого желудочка диагностировали при ИММЛЖ 134 г/м² и более – у мужчин и 110 г/м² и более – у женщин [4]. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка рассчитывали по формуле: $ОТС = 2 \times ЗСЛЖ / КДР$. Нормальной геометрией левого желудочка считали $ОТС < 0,45$ при нормальном ИММЛЖ, концентрическое ремоделирование диагностировали при $ОТС \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ, концентрическую гипертрофию левого желудочка диагностировали при $ОТС \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ, эксцентрическую ГЛЖ при $ОТС < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ [16].

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

Таблица 1

Результаты эхокардиографии и доплерэхокардиографии у больных с хронической почечной недостаточностью и гипертонической болезнью ($\bar{X} \pm SD$)

Показатель	Больные с ХПН (n = 92)	Больные ГБ (n = 90)	Контрольная группа (n = 20)
МЖП, мм	14,8 ± 2,5*** **	13,6 ± 2,2***	8,8 ± 1,5
ЗСЛЖ, мм	14,3 ± 2,7*** **	13,4 ± 2,3***	8,5 ± 1,6
КДР, мм	48,8 ± 6,1 [†]	46,9 ± 6,3	48,9 ± 4,6
ИММЛЖ, г/м ²	165,5 ± 46,2*** **†	141,6 ± 48,3***	91,1 ± 29,3
ОТС	0,56 ± 0,2***	0,55 ± 0,2***	0,37 ± 0,3
УО, мл	80,1 ± 13,7	78,0 ± 21,9	79,3 ± 18,9
ФВ, %	58,8 ± 8,6*** **†	70,1 ± 12,7	69,9 ± 5,9
ФУ, %	30,3 ± 5,1** **	32,3 ± 4,7	33,2 ± 3,4
Е, м/с	0,71 ± 0,15	0,69 ± 0,19	0,70 ± 0,13
А, м/с	0,64 ± 0,25*	0,67 ± 0,18*	0,49 ± 0,12
Е/А	1,12 ± 0,68***	1,03 ± 0,50***	1,54 ± 0,29
IVRT, мс	107,8 ± 27,2*** †	98,3 ± 29,4***	71,3 ± 16,3
DT, мс	170,2 ± 34,9	178,3 ± 46,9*	155,3 ± 24,4

Примечание: МЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер левого желудочка, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка, УО – ударный объем левого желудочка, ФВ – фракция выброса левого желудочка, ФУ – фракция укорочения левого желудочка, Е – максимальная скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка, А – максимальная скорость наполнения в систолу предсердий, Е/А – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения к максимальной скорости в систолу предсердий, IVRT – время изоволюмического расслабления, DT – время замедления раннего диастолического потока.

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ (сравнение с контрольной группой)

† - $p < 0,05$; †† - $p < 0,01$; ††† - $p < 0,001$ (сравнение между группами ХПН и ГБ)

замедления кровотока раннего диастолического наполнения (DT).

При оценке трансмитрального кровотока придерживались рекомендаций, изложенных в работе G.I.Cohen и соавт. [10].

Двадцать практически здоровых людей (10 женщин и 10 мужчин) в возрасте от 17 до 62 (48 ± 17) лет составили контрольную группу.

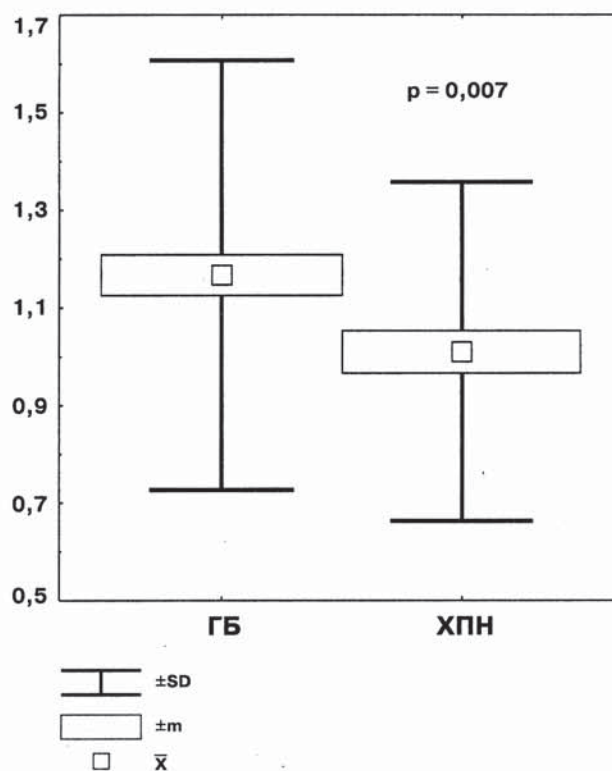
Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента для несвязанных переменных, непараметрического критерия χ^2 , проводился корреляционный анализ (Spearman R). Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 5.0. Показатели представлены как $\bar{X} \pm SD$. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больные с ХПН и ГБ не различались по уровню САД ($167,2 \pm 30,9$ и $171,0 \pm 25,8$ мм рт.ст., соответственно, $p = 0,3$) и ДАД ($99,8 \pm 15,3$ и $99,3 \pm 13,2$ мм рт.ст. соответственно, $p = 0,2$). При этом длительность существования артериальной гипертензии была больше у больных ГБ, чем у больных с ХПН ($14,2 \pm 10,4$ и $3,2 \pm 2,4$ года соответственно, $p < 0,001$).

Данные эхокардиографического исследования у больных с ХПН и ГБ представлены в таблице. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлена у 76 (82,6%) больных с ХПН и у 68 (75,6%) больных ГБ ($\chi^2 = 0,16$; $p = 0,7$). Достоверно не различалась частота концентрической ГЛЖ, которая наблюдалась у 60 (65,2%) больных с ХПН и 57 (63,9%) пациентов с ГБ ($\chi^2 = 0,02$; $p = 0,9$).

У больных с ХПН ОАП была ниже, чем в контрольной группе ($1,0 \pm 0,35$ мл/мм рт.ст. против $1,6 \pm 0,31$ мл/мм рт.ст. соответственно, $p < 0,001$). Больные ГБ также имели более низкий показатель УО/ПАД, чем контрольная группа ($1,2 \pm 0,44$ мл/мм рт.ст. против $1,6 \pm 0,31$ мл/мм рт.ст. соответственно, $p < 0,001$). Показатель УО/ПАД (см. рисунок) достоверно меньше у больных с ХПН ($1,0 \pm 0,35$ мл/мм рт.ст.), чем у больных ГБ ($1,2 \pm 0,44$ мл/мм рт.ст., $p = 0,007$). У больных с ХПН отмечено наличие прямой корреляционной связи между концентрацией гемоглобина и величиной



Показатель ударный объем/пульсовое артериальное давление (УО/ПАД), характеризующий общую артериальную податливость, у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и гипертонической болезнью с сохранной функцией почек (ГБ).

показателя УО/ПАД ($r = 0,39$; $p = 0,001$). Наблюдалась обратная корреляционная связь между показателем УО/ПАД и ОТС как у больных с ХПН ($r = -0,40$; $p < 0,001$), так и у больных ГБ ($r = -0,31$; $p = 0,002$). Не обнаружено связи между показателем УО/ПАД и параметрами систолической и диастолической функций левого желудочка.

ОБСУЖДЕНИЕ

Крупные артерии имеют две основные функции, одна из которых состоит в обеспечении доставки крови к органам, другая – в преобразовании пульсирующего тока крови в центральных артериях в почти постоянный – в тканях [30]. Эффективность функции, преобразующей пульсирующий кровоток в постоянный, зависит от упругоэластических свойств крупных артерий. Уменьшение податливости артерий приводит к раннему возврату отраженной волны (в норме достигает восходящего отдела аорты в диастолу) и, как следствие, к увеличению постнагрузки для левого желудочка и снижению коронарного кровотока [25]. При низкой податливости артерий увеличивается пульсовое артериальное давление, которое сегодня рассматривается как предиктор сердечно-сосудистых осложнений [7].

Полученные нами данные свидетельствуют о снижении общей артериальной податливости как у больных с ХПН, так и у больных ГБ. Более выраженное снижение отмечено у больных с ХПН. При этом больные существенно не различались по полу, возрасту и уровню артериального давления. Ранее нами было показано, что снижение показателя УО/ПАД ассоциировано с развитием концентрического типа ГЛЖ у больных с додиализной ХПН [37]. Исходя из этого можно было ожидать более высоких показателей ИММЛЖ и ОТС у больных с ХПН. Действительно, больные с ХПН имели более высокий ИММЛЖ. При этом при ХПН была значительно меньше продолжительность артериальной гипертензии, которая, наряду с уровнем артериального давления, является важным фактором, определяющим степень выраженности ГЛЖ [38]. Группы больных существенно не различались по величине ОТС. Возможно, это связано с наличием анемии, которая является независимым фактором развития ГЛЖ [3] и при этом в большей степени влияет на увеличение полости, чем на увеличение толщины стенки левого желудочка [1].

Наиболее выраженное снижение артериаль-

ной податливости отмечено у больных с ХПН, имеющих анемию. На первый взгляд это кажется парадоксальным, так как при анемии значительно увеличивается ударный и минутный объем сердца [28], что должно приводить к увеличению показателя УО/ПАД. Однако, анемия чаще наблюдается у больных с ХПН, имеющих высокий уровень паратиреоидного гормона [18]. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена являются одной из причин высокой частоты кальциноза аорты, крупных артерий и клапанов сердца у больных с ХПН [9,26,8].

Кроме того, при анемии увеличивается скорость кровотока в артериях, что является одним из факторов, приводящих к увеличению толщины стенки крупных артерий [36] и ускоряющих развитие атеросклероза [17]. При морфологическом исследовании аорта молодых больных с уреимией по многим признакам выглядит как аорта старых людей без патологии почек [5]. Известна высокая частота и выраженность гиперлипидемии и атеросклероза при ХПН [22]. Таким образом, у больных с ХПН, имеющих анемию, возможно более выраженное снижение податливости крупных артерий. В этих условиях увеличение ударного объема приводит к значительному увеличению пульсового артериального давления и снижению отношения УО/ПАД.

При сердечно-сосудистых заболеваниях, таких как гипертоническая болезнь, инсульт, инфаркт миокарда, важное значение имеет эндотелиальная дисфункция [19]. Дисфункция эндотелия наблюдается и у больных с ХПН [31,6], но ее роль в снижении артериальной податливости у почечных больных не ясна.

Исследование артериальной податливости имеет не только теоретический интерес. Вазодилататоры снижают тонус артерий мышечно-го типа и за счет этого замедляют скорость возврата отраженной волны, движущейся от периферии к сердцу [29]. Это открывает возможность коррекции сниженной артериальной податливости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, снижение показателя УО/ПАД, свидетельствующее о снижении общей артериальной податливости, характерно как для больных с додиализной ХПН, так и для больных ГБ с сохранной функцией почек. Больные с ХПН имеют более низкую общую артериальную податливость, чем сопоставимые по возрасту, полу и уровню артериального давления больные ГБ с сохранной функцией почек. Это свидетельствует об

ускорении при уремии процессов, ведущих к нарушению упругоэластических свойств артерий. Наиболее выраженное снижение артериальной податливости наблюдается у больных с ХПН, имеющих анемию.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кондратьева Н.И. Ремоделирование сердца у больных с хронической почечной недостаточностью в додиализном периоде // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. - Саратов, 2000.
2. Остроумова О.Д., Мартынов А.И., Мамаев В.И. и др. О растяжимости периферических артерий при эссенциальной гипертензии у лиц пожилого возраста: влияние терапии индапамидом // Кардиология. - 2001. - № 10. - С. 45-48.
3. Шутов А.М., Куликова Е.С., Н.И. Кондратьева и др. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом // Нефрология. - 2001. - № 2. - С. 49-53.
4. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Am. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 75. - P. 486-503.
5. Amann K., Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia - only analogy or shared pathomechanism? // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol. 13, Suppl. 7. - P. 6-11.
6. Annuk M., Lind L., Linde T., Fellstrom B. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in renal failure in humans // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - Vol. 16. - P. 302-306.
7. Asmar R., Ruduichi A., Blacher J. et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations // Am. J. Hypertens. - 2001. - Vol. 14. - P. 91-97.
8. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease // Hypertension. - 2001. - Vol. 38. - P. 938-942.
9. Braun J., Oldendorf M., Moshage W. et al. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcifications in chronic dialysis patients // Am. J. Kidney Dis. - 1996. - Vol. 27. - P. 394-401.
10. Cohen G.I., Pietrolungo J.F., Thomas J.D., Klein A.L. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. - 1996. - Vol. 27. - P. 1753-1760.
11. de Simone G., Roman M.J., Danieles S.R. et al. Age-related changes in total arterial capacitance from birth to maturity in a normotensive population // Hypertension. - 1997. - Vol. 29. - P. 1213-1217.
12. de Simone G., Roman M.J., Koren M.J. et al. Stroke volume/Pulse pressure ratio and cardiovascular risk in arterial hypertension // Hypertension. - 1999. - Vol. 33. - P. 800-805.
13. Devereux R.B., Alomso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings // Am. J. Cardiol. - 1986. - Vol. 57. - P. 450-458.
14. Devereux R.B., Roman M.J., Parancas M. et al. Impact of diabetic on cardiac structure and function. The Strong Heart Study // Circulation. - 2000. - Vol. 101. - P. 2271-2276.
15. Fegard R.H., Pardaens K., Staessen J.A., Thijs L. The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. - 2001. - Vol. 38. - P. 227-231.
16. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol. 19. - P. 1550-1558.
17. Glagov S., Zarins C., Giddens D.P., Ku D.N. Hemodynamics and atherosclerosis: insights and perspectives gained from the studies of human arteries // Arch. Pathol. Lab. Med. - 1988. - Vol. 112. - P. 1018-1031.
18. Goicoechea M., Vazques M.I., Ruiz M.A. et al. Intravenous calcitriol improves anemia and reduces the need for erythropoietin in haemodialysis patients // Nephron. - 1998. - Vol. 78. - P. 23-27.
19. Goligorsky M.S. Endothelial cell dysfunction and nitric oxide synthase // Kidney Int. - 2000. - Vol. 58. - P. 1360-1376.
20. Guidelines Subcommittee. World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens. - 1999. - Vol. 17. - P. 151-183.
21. Helmcke F., Nanda N.C., Hsiung M.C. et al. Color Doppler assessment of mitral regurgitation with orthogonal planes // Circulation. - 1987. - Vol. 75. - P. 175-183.
22. Kasiske B.L. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease // Am. J. Kidney Dis. - 1998. - Vol. 32, Suppl. 3. - P. 142-156.
23. London G.M. Large arteries haemodynamics: Conduit versus cushioning function // Blood pressure. - 1997. - Vol. 6, Suppl. 2. - P. 48-51.
24. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Cardiac and arterial interaction in end-stage renal disease // Kidney Int. - 1996. - Vol. 50. - P. 600-608.
25. London G.M., Marchais S.J., Metivier F., Guerin A.P. Cardiovascular risk in end-stage renal disease: vascular aspects // Nephrol. Dial. Transplant. - 2000. - Vol. 15, Suppl. 5. - P. 97-104.
26. London G.M., Pannier B., Marchais S.J. et al. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patients // J. Am. Soc. Nephrol. - 2000. - Vol. 11. - P. 778-783.
27. Mall G., Huther W., Schneider J. et al. Diffuse intermyocardiocytic fibrosis in uraemic patients // Nephrol. Dial. Transplant. - 1990. - Vol. 5. - P. 39-44.
28. Mayer G., Hörl W.H. Cardiovascular effects of increasing hemoglobin in chronic renal failure // Am. J. Nephrol. - 1996. - Vol. 16. - P. 263-267.
29. Nichols W.W., Edwards D.G. Arterial elastance and wave reflection augmentation of systolic blood pressure: deleterious effects and implications for therapy // J. cardiovasc. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol. 6. - P. 5-21.
30. Nichols W.W., O'Rourke M.F. Vascular impedance. In McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles. - London: Edward Arnold, 1998.
31. Noris M., Remuzzi G. Physiology and pathophysiology of nitric oxide in chronic renal disease // Proc. Assoc. Am. Physicians. - 1999. - Vol. 111. - P. 602-610.
32. O'Rourke M. Arterial stiffness, systolic blood pressure, and logical treatment of hypertension // Hypertension. - 1990. - Vol. 15. - P. 339-347.
33. Sahn D.J., DeMaria A., Kissio J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements // Circulation. - 1978. - Vol. 58. - P. 1072-1083.
34. Savage T., Clarke A.L., Giles M. et al. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease // Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol. 13. - P. 2004-2012.
35. Schiller N.B., Shan P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. - 1989. - Vol. 2. - P. 358-367.
36. Suwelack B., Witta J., Hausberg M. et al. Studies on structural changes of the carotid arteries and the heart in asymptomatic renal transplant recipients // Nephrol. Dial. Transplant. - 1999. - Vol. 14. - P. 160-165.
37. Vrazhnov O., Shutov A., Kondratyeva N., Ivashkina T. Stroke volume/Pulse pressure ratio and left ventricular structure in non-diabetic pre-dialysis patients // Kidney Blood Press. Res. - 2001. - Vol. 24. - P. 264-265 (Abstract).
38. Wang M., Tseng C., Tsai W., Huang J. Blood pressure and left ventricular hypertrophy in patients on different peritoneal dialysis regimen // Perit. Dial. Int. - 2001. - Vol. 21. - P. 36-42.

Поступила в редакцию 07.12.2001.

© Ю.С.Михеева, И.А.Васильева, А.Ш.Румянцев, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12-085.38:616.12-008.318]-058

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

КОПИНГ-СТРАТЕГИИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА СЕРДЦА, НАХОДЯЩИХСЯ НА ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

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

COPING STRATEGIES AND QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH ARRHYTHMIAS

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

РЕФЕРАТ

Обследованы 2 группы больных, получающих лечение хроническим гемодиализом: 17 человек с нарушениями сердечного ритма высоких градаций и 26 человек с одиночной экстрасистолой. У пациентов с прогностически неблагоприятными аритмиями зарегистрированы существенное снижение качества жизни, высокий уровень депрессии и тревоги.

Ключевые слова: качество жизни, гемодиализ, аритмии

ABSTRACT

Two groups of patients with chronic renal failure treated by permanent hemodialysis were examined: 17 patients with high gradation arrhythmias and 26 patients with single extrasystolias. Significant worsening of quality of life, high level of depression and anxiety were registered in the group of patients with prognostic disadvantageous arrhythmias.

Key words: quality of life, hemodialysis, arrhythmias.

ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе приобрела актуальность проблема улучшения качества жизни (КЖ) больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД) [6 – 10, 14, 15]. Однако общепринятое определение понятия КЖ до настоящего времени отсутствует. Чаще всего под связанным со здоровьем КЖ подразумевается субъективная удовлетворенность больного своим физическим, психическим состоянием и социальным функционированием. Эти данные сопоставляются с экспертной оценкой состояния пациента (врачом, психологом, микросоциальным окружением) и рядом объективных критериев (социально-демографические и клиничко-лабораторные показатели). В отечественной нефрологической практике оценке КЖ больных, получающих терапию ГД, уделяется недостаточно внимания. Вместе с тем достижение больным чувства удовлетворенности своей жизнью является важной составляющей конечной цели лечения хронических заболеваний. Кроме того, это

весьма удобный ориентир, позволяющий реализовать на практике актуальный принцип современной медицины “лечить больного, а не болезнь”.

Очевидно, что для улучшения КЖ больных, находящихся на лечении ГД, необходима наиболее полная коррекция уремического синдрома. Адекватный ГД способствует обеспечению достаточно высоких показателей КЖ больных. Однако не менее важными являются психологические и социальные факторы. Они сами по себе могут столь существенно снижать КЖ, что это может негативно сказываться на состоянии пациентов, не позволяя достигнуть оптимальной медицинской и социальной реабилитации, нивелировать успехи в реабилитации пациентов [6, 11].

КЖ больных, находящихся на лечении ГД, подвержено воздействию целого ряда медицинских показателей. К ним относятся в первую очередь выраженность интоксикации и анемии, уровень холестерина и альбумина сыворотки крови, особенности сеанса ГД, а также наличие и тяжесть сопутствующей патологии. Следует отметить, что значимость перечисленных пока-

зателей неодинакова [13, 15-17, 19]. По данным наших предыдущих исследований, на удовлетворенность больных своим физическим функционированием наиболее негативно влияют высокий уровень креатинина в сыворотке крови до ГД, анемии и артериальной гипертензии, большая длительность лечения ГД, а также ряд психологических переменных [1-3].

С практической точки зрения чрезвычайно важно определить присущие пациенту копинг-механизмы, или способы совладания с хронической стрессовой ситуацией, которой является для него перманентный ГД. Впервые термин "coping" был использован L. Murphy в 1962 году в исследованиях способов преодоления детьми требований, выдвигаемых кризисами развития. Для детальной разработки данной теории и внедрения ее в практику понадобилось около 30 лет. Наиболее полной из ныне существующих считается копинг-модель R.S. Lazarus (1984), являющаяся составной частью когнитивной теории стресса и копинга. Автор рассматривает копинг как психический аналог неспецифического адаптационного синдрома Г. Селье. Копинг-механизмы опосредуют связь между стрессогенным событием и стрессорной реакцией и, в конечном счете, определяют степень адаптации индивидуума к ситуации.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния нарушений ритма сердца на показатели КЖ, психический статус и стратегии совладания со стрессом больных, получающих лечение хроническим ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено исследование субъективной удовлетворенности жизнью, психического состояния и копинг-механизмов у 43 пациентов, находящихся на лечении хроническим ацетатным ГД. Средний возраст больных составил $43,0 \pm 1,6$ лет, длительность лечения ГД – $40,4 \pm 5,2$ месяцев. У 30 больных (70%) ХПН развивалась на фоне хронического гломерулонефрита, у 5 (12%) – сахарного диабета, у 4 (9%) – поликистоза почек, у 2 (5%) – пиелонефрита, у 2 (5%) – интерстициального нефрита. За время сеанса ГД отмечалось снижение концентрации мочевины и креатинина сыворотки крови более чем в 2 раза, средний индекс КТ/V превышал 1,0, в связи с чем процедуры ГД считали адекватными.

Применялись следующие методы: для оценки психического состояния больных – шкала самооценки депрессии Зунга [21], а также шкала личностной и реактивной тревожности Спил-

бергера [18], для изучения копинг-механизмов – опросник Э. Хейма [4], для оценки субъективной удовлетворенности жизнью – методика SF-36 Health Status Survey [20].

Математический 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 выборок представлены в виде средней $\pm$ ошибка средней. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий Манна-Уитни. При сравнении частотных величин пользовались χ^2 критерием Пирсона и точным методом Фишера. Использовали также ранговый корреляционный анализ (критерий τ Кендела).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больных разделили на 2 группы в зависимости от серьезности прогноза. К 1-й отнесли 17 пациентов с прогностически неблагоприятными наджелудочковыми (НА) и желудочковыми аритмиями (ЖА), а также экстрасистолиями II-IV градаций по В. Lown, M. Wolf (1971), ко 2-й – 26 пациентов без аритмий либо с одиночными экстрасистолами. При их сравнении установлено значительное снижение КЖ по всем показателям у больных 1-й группы (табл. 1). В группе больных с аритмиями существенно выше показатели депрессии и тревоги. Увеличение тяжести аритмий сопровождалось закономерным снижением КЖ пациентов. Описание показателей КЖ приведено в примечании к табл. 1. Так, одиночная наджелудочковая экстрасистолия (НЭ) до 30 в час не оказывала достоверного влияния на КЖ. Парные НЭ снижали показатели физической активности – PF ($\tau = -0,36$, $Z = -3,7$, $p = 0,0002$), RP ($\tau = -0,25$, $Z = -2,54$, $p = 0,011$), BP ($\tau = -0,28$, $Z = -2,91$, $p = 0,004$), и эмоционального состояния – VT ($\tau = -0,27$, $Z = -2,76$, $p = 0,006$), RE ($\tau = -0,35$, $Z = -3,6$, $p = 0,0003$), МН ($\tau = -0,23$, $Z = -2,35$, $p = 0,02$). Групповые НЭ негативно влияли на физическое состояние – PF ($\tau = -0,27$, $Z = -2,72$, $p = 0,0066$). Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия (ПНЖТ) оказывала влияние практически на все параметры КЖ, а именно: PF ($\tau = -0,33$, $Z = -3,43$, $p = 0,0006$), RP ($\tau = -0,27$, $Z = -2,77$, $p = 0,006$), BP ($\tau = -0,24$, $Z = -2,476$, $p = 0,01$), VT ($\tau = -0,23$, $Z = -2,35$, $p = 0,02$), SF ($\tau = -0,22$, $Z = -2,21$, $p = 0,03$), RE ($\tau = -0,39$, $Z = -4,02$, $p < 0,0001$), МН ($\tau = -0,29$, $Z = -2,93$, $p = 0,003$). Наличие ПНЖТ приводило к более низкой оценке динамики

состояния своего здоровья за последний год, НТ ($\tau=0,22$, $Z=2,3$, $p=0,02$). Фибрилляция предсердий (ФП) оказывала влияние на физическую активность - PF ($\tau=-0,26$, $Z=-2,65$, $p=0,008$) и эмоциональное функционирование - RE ($\tau=-0,22$, $Z=-2,29$, $p=0,02$).

Таблица 1

Сравнение показателей качества жизни и психического состояния у больных с аритмиями высоких градаций (1-я группа) и пациентами с одиночной экстрасистолой либо без нарушений ритма (2-я группа; $\bar{x} \pm m$)

Показатели	1-я группа, n=17	2-я группа, n=26	P
PF	42,4 $\pm$ 5,8	76,2 $\pm$ 2,9	<0,001
RP	5,9 $\pm$ 4,1	57,3 $\pm$ 7,6	<0,001
BP	50,6 $\pm$ 5,6	78,9 $\pm$ 4,3	<0,001
GH	27,7 $\pm$ 4,3	40,8 $\pm$ 3,9	<0,01
VT	35,9 $\pm$ 3,7	58,7 $\pm$ 3,8	<0,001
SF	47,3 $\pm$ 4,8	76,5 $\pm$ 4,8	<0,001
RE	25,4 $\pm$ 8,4	81,1 $\pm$ 7,3	<0,001
MH	44,0 $\pm$ 3,9	67,0 $\pm$ 2,6	<0,001
НТ	3,7 $\pm$ 0,20	2,7 $\pm$ 0,24	<0,001
Реактивная тревожность	53,2 $\pm$ 2,1	44,9 $\pm$ 1,7	<0,01
Личностная тревожность	53,2 $\pm$ 2,1	47,6 $\pm$ 1,6	<0,05
Уровень депрессии	59,2 $\pm$ 2,4	48,2 $\pm$ 1,7	<0,001

Примечание: PF – способность выдерживать физические нагрузки; RP – влияние физического состояния на повседневную деятельность; BP – чувствительность к боли; GH – общее состояние здоровья; VT – общая активность, энергичность; SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность; MH – психическое здоровье; НТ – изменение состояния здоровья за последний год.

Одиночная желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) до 30 в час сопровождалась ограничением трудоспособности и физической активности: RP ($\tau=-0,24$, $Z=-2,44$, $p=0,01$), изменением болевой чувствительности – BP ($\tau=-0,23$, $Z=-2,37$, $p=0,02$), негативно сказывалась на жизненной активности – VT ($\tau=-0,26$, $Z=-2,61$, $p=0,009$) и социальном функционировании – SF ($\tau=-0,24$, $Z=-2,49$, $p=0,01$), оценке своего состояния здоровья – GH ($\tau=-0,23$, $Z=-2,4$, $p=0,02$). При ЖЭ более 30 в час пациенты отмечали ухудшение как физического состояния – PF ($\tau=-0,25$, $Z=-2,52$, $p=0,012$), так и эмоционального функционирования – RE ($\tau=-0,22$, $Z=-2,24$, $p=0,03$). Спаренные ЖЭ коррелировали со сниженной оценкой общего состояния здоровья – GH ($\tau=-0,22$, $Z=-2,21$, $p=0,03$), психического состояния – MH ($\tau=-0,2$, $Z=-2,06$, $p=0,04$), а также физического функционирования – PF ($\tau=-0,25$, $Z=-2,6$, $p=0,009$), RP ($\tau=-0,27$, $Z=-2,77$, $p=0,006$).

Наличие депрессии оказывало влияние на развитие аритмий наджелудочкового генеза, уве-

личивая вероятность развития парных НЭ ($\tau=0,31$, $Z=3,2$, $p=0,001$) и ПНЖТ ($\tau=0,23$, $Z=2,38$, $p=0,02$).

Сравнение стратегий совладания со стрессовыми ситуациями в зависимости от наличия аритмий показало, что у больных со значимыми аритмиями (группа 1) в познавательной и эмоциональной сферах преобладали неконструктивные (НК) копинг-механизмы. У больных без аритмий (группа 2) в познавательной и эмоциональной сферах преобладали конструктивные (К) и относительно конструктивные (ОК) копинг-стратегии (табл. 2). Что касается поведения в стрессовой ситуации, то в этой сфере в группе 2, так же, как и в группе 1, достаточно высокой частотой встречались неконструктивные способы реагирования.

В группе пациентов с аритмиями в поведенческой сфере чаще всего встречались избегание стрессовых ситуаций и вытеснение их из сферы сознания (29%), а также отступление перед лицом трудностей (24%), в познавательной сфере – смирение (29%) и растерянность (18%), т.е. неконструктивные способы преодоления трудностей (см. табл. 2). В то же время сумма конструктивных (К) и относительно конструктивных (ОК) механизмов в поведенческой сфере составила 47%. Наиболее распространенным из относительно конструктивных способов поведения в сложной ситуации был механизм отвлечения от проблемы и переключения активности на любимое дело (24%). В познавательной сфере такая сумма (К+ОК) оказалась также равной 47% и чаще всего встречались религиозность (29%) и сохранение самообладания и контроля за ситуацией (18%). В эмоциональной сфере адекватные способы реагирования на трудности наблюдались в 52% случаев. Оптимизм (конструктивная реакция) отметили 29% больных и 36% выбрали подавление эмоций (неконструктивный способ реагирования, приводящий, в частности, к развитию психосоматических заболеваний).

В группе больных без аритмий и с одиночными экстрасистолами в эмоциональной сфере преобладали достаточно эффективные стратегии реагирования на стрессовую ситуацию (77% случаев), что значительно превышает аналогичный показатель в 1-й группе (см. табл. 2). В подавляющем большинстве случаев (65%) наблюдалась оптимистическая оценка перспектив и своих возможностей по преодолению стресса. В группе больных с аритмиями оптимистическая оценка будущего была зарегистрирована лишь в 29% случаев. В познавательной сфере в группе пациентов без аритмий также преобладали оптимальные варианты оценки стрес-

Таблица 2

**Сравнение частоты встречаемости копинг-механизмов
в группах больных с аритмиями высоких градаций (1-я группа)
и пациентами с одиночной экстрасистолой либо
без нарушений ритма (2-я группа).**

Копинг-механизм	Тип	Группа 1		Группа 2		P
		количество больных	%	количество больных	%	
<i>Поведенческая сфера:</i>						
Отвлечение	ОК	4	24	7	27	NS
Альтруизм	К	1	6	0	0	NS
Активное избегание	НК	5	29	12	46	NS
Компенсация	ОК	2	11	0	0	NS
Отступление	НК	4	24	2	8	NS
Сотрудничество	К	1	6	1	4	NS
Обращение за помощью	К	0	0	4	15	NS
К/НК		2/9		5/14		NS
<i>Познавательная сфера:</i>						
Игнорирование	НК	1	6	4	15	NS
Смирение	НК	5	29	3	12	NS
Диссимуляция	НК	0	0	1	4	NS
Сохранение апломба	К	3	18	11	41	NS
Проблемный анализ	К	0	0	1	4	NS
Относительность	ОК	0	0	1	4	NS
Религиозность	ОК	5	29	0	0	<0.01
Растерянность	НК	3	18	2	8	NS
Установка собственной ценности	К	0	0	3	12	NS
К/НК		3/9		15/10		<0,05
<i>Эмоциональная сфера:</i>						
Протест	К	1	6	0	0	NS
Эмоциональная разрядка	ОК	2	11	1	4	NS
Подавление эмоций	НК	6	36	6	23	NS
Оптимизм	К	5	29	17	65	<0.02
Пассивная кооперация	ОК	1	6	2	8	NS
Покорность	НК	1	6	0	0	NS
Агрессивность	НК	1	6	0	0	NS
К/НК		6/8		17/6		<0,05

Примечание: К – конструктивный, НК – неконструктивный, ОК – относительно конструктивный копинг-механизм.

совой ситуации (сумма К+ОК составила 61%). Проявление выдержки и способности контролировать ситуацию (“сохранение апломба”) отмечено у 41% больных 2-й группы, что существенно выше, чем в 1-й группе. Пассивные копинг-стратегии, связанные с неверием в собственные силы (смирение, растерянность, религиозность), встречались значительно реже. Однако в поведенческой сфере, так же, как и в 1-й группе, часто регистрируются неэффективные способы реагирования на стрессовую ситуацию (54%).

Ведущими копинг-механизмами в поведенческой сфере у больных со значимыми аритмиями были: избегание трудностей, отвлечение и отступление. Обращение за помощью к людям не выбрал ни один больной, тогда как в группе без аритмий этот механизм имел место у 15% больных. В эмоциональной сфере преобладающей копинг-стратегией было подавление эмоций; оп-

тимизм встречался в 2 раза реже, чем у больных без аритмий. В познавательной сфере преобладали смирение и религиозность, в то время как у больных без аритмий чаще всего регистрировалось сохранение самообладания в стрессовой ситуации.

Мы проследили взаимосвязь между наличием различных видов аритмий и встречаемостью определенных копинг-механизмов. Больные с одиночной НЭ до 30 в час выбирали оптимизм ($\tau=0,21$, $Z=2,11$, $p=0,04$) и редко такие стратегии совладания со стрессом, как альтруизм ($\tau=-0,44$, $Z=-4,64$, $p<0,0001$), подавление эмоций ($\tau=-0,26$, $Z=-2,68$, $p=0,007$) и пассивную кооперацию ($\tau=-0,32$, $Z=-3,28$, $p=0,001$). У больных с частотой одиночной НЭ до 30 в час наиболее частым был выбор конструктивных и относительно конструктивных копинг-механизмов ($\tau=0,24$, $Z=2,43$, $p=0,02$). У пациентов с парной НЭ ведущими копинг-стратегиями

были религиозность ($\tau=0,48$, $Z=4,95$, $p<0,0001$), подавление эмоций ($\tau=0,21$, $Z=2,14$, $p=0,03$) и агрессивность ($\tau=0,24$, $Z=2,47$, $p=0,01$), редко встречалось игнорирование проблем ($\tau=-0,2$, $Z=-2,02$, $p=0,04$). В целом, чем более высокой градации были НА, тем реже больными выбирались эффективные стратегии совладания со стрессовыми ситуациями ($\tau=-0,25$, $Z=-2,61$, $p=0,009$). Пациенты с групповыми НЭ чаще выбирали избегание трудностей с вытеснением их из сферы сознания ($\tau=0,2$, $Z=2,06$, $p=0,04$), компенсацию ($\tau=0,24$, $Z=2,45$, $p=0,01$) и религиозность ($\tau=0,43$, $Z=4,42$, $p<0,0001$). При этом под компенсацией подразумевается способность отвлечься и расслабиться в стрессовой ситуации с использованием алкоголя, успокоительных средств, вкусной еды. С уменьшением частоты ПНЖТ такие эффективные копинг-стратегии, как отвлечение ($\tau=-0,2$, $Z=-2,02$, $p=0,04$), сохранение

самообладания ($\tau=-0,22$, $Z=-2,24$, $p=0,02$) и оптимизм ($\tau=-0,3$, $Z=-3,03$, $p=0,002$) наблюдались чаще, а относительно конструктивные способы совладания со стрессом – компенсация ($\tau=0,27$, $Z=2,79$, $p=0,005$), отступление ($\tau=0,29$, $Z=2,94$, $p=0,003$), относительность ($\tau=0,27$, $Z=2,79$, $p=0,005$), религиозность ($\tau=0,49$, $Z=5,04$, $p<0,0001$), протест ($\tau=0,27$, $Z=2,79$, $p=0,005$), подавление эмоций ($\tau=0,22$, $Z=2,24$, $p=0,03$) и пассивная кооперация ($\tau=0,2$, $Z=2,01$, $p=0,04$) – реже. У пациентов с ФП более частыми копинг-механизмами были компенсация ($\tau=0,38$, $Z=3,88$, $p=0,0001$), религиозность ($\tau=0,43$, $Z=4,36$, $p<0,0001$) и подавление эмоций ($\tau=0,2$, $Z=2,07$, $p=0,04$). Больные с групповыми НЭ и ПНЖТ редко выбирали конструктивные копинг-механизмы ($\tau=-0,24$, $Z=-2,45$, $p=0,01$) и ($\tau=-0,25$, $Z=-2,6$, $p=0,009$) соответственно. У пациентов со значимыми НА из эффективных механизмов преобладали направленность на сотрудничество с людьми (χ^2 с поправкой Йейтса 5,6, $p<0,01$) и проблемный анализ (χ^2 с поправкой Йейтса 5,6, $p<0,01$), а из неэффективных – диссимуляция, преуменьшение тяжести ситуации (χ^2 с поправкой Йейтса 11,9, $p<0,0001$).

У больных с одиночной ЖЭ до 30 в час редко встречались альтруизм ($\tau=-0,22$, $Z=-2,27$, $p=0,02$), оптимизм ($\tau=-0,23$, $Z=-2,39$, $p=0,02$), обращение за помощью ($\tau=-0,23$, $Z=-2,33$, $p=0,02$), относительность ($\tau=-0,22$, $Z=-2,27$, $p=0,02$) и компенсация ($\tau=-0,22$, $Z=-2,27$, $p=0,02$) и конструктивные копинг-механизмы в целом, ($\tau=-0,2$, $Z=-2,06$, $p<0,04$), а эмоциональная разрядка ($\tau=0,27$, $Z=2,79$, $p=0,005$) – часто. Больные с одиночной ЖЭ более 30 в час выбирали альтруизм ($\tau=0,32$, $Z=3,24$, $p=0,001$), сотрудничество ($\tau=0,32$, $Z=3,24$, $p=0,001$) и смирение ($\tau=0,25$, $Z=2,52$, $p=0,01$). Сотрудничество ($\tau=0,27$, $Z=2,79$, $p=0,005$), смирение ($\tau=0,36$, $Z=3,73$, $p=0,0002$) и эмоциональная разрядка ($\tau=0,39$, $Z=4,03$, $p<0,0001$) чаще выявлялись у пациентов со спаренными ЖЭ.

ОБСУЖДЕНИЕ

У гемодиализных пациентов со значимыми нарушениями ритма все показатели КЖ были существенно ниже, чем у больных без значимых аритмий. Наиболее выраженные различия отмечались по показателям влияния физического (RP) и эмоционального состояния (RE) на повседневную деятельность, то есть больным со значимыми нарушениями ритма приходится в большей степени, чем больным без аритмий, ограничивать ежедневные нагрузки из-за физического и эмоционального состояния. У паци-

ентов со значимыми аритмиями более низкая оценка общего состояния здоровья, они чаще чувствуют себя уставшими, их физическое и эмоциональное состояние ограничивает не только физическое, но и социальное функционирование. На более низком уровне и состояние психического здоровья: регистрируются тревога, депрессия, ниже показатель положительных эмоций.

Среди всех видов аритмий наиболее неблагоприятное действие на физическое и эмоциональное состояние пациентов оказывали пароксизмальные варианты. При их наличии отмечалось снижение всех показателей теста SF-36. Следует отметить также, что даже одиночные экстрасистолы снижали переносимость физических нагрузок, повышали чувствительность к боли и нарушали социальное функционирование.

Следовательно, любые аритмии негативно сказываются на КЖ гемодиализных больных. Однако прогностически значимые аритмии к тому же сопровождаются преобладанием неконструктивных способов совладания со стрессовыми ситуациями, что еще более усугубляет психологический дискомфорт, вызванный физическим страданием. Так, среди копинг-механизмов выделяются фатализм (“если что-то происходит, то так угодно Богу”) и снижение оптимизма (любая сложная ситуация становится безвыходной). Вместе с тем такие пациенты стараются не думать о своем заболевании либо «забывать» о нем, погружаясь в работу. Последнее обстоятельство, в свою очередь, можно расценивать как прогностически неблагоприятное, так как чрезмерная интенсификация трудовой деятельности больного с урежической интоксикацией будет способствовать утяжелению нарушений ритма. В то же время при наиболее тяжелых ЖА преобладание неконструктивных копинг-механизмов в познавательной сфере нивелируется достаточно высокой частотой встречаемости конструктивных копинг-стратегий в поведенческой и эмоциональной сферах, что согласуется с данными наших предыдущих исследований о возможности успешной психической адаптации к заболеванию и лечению тяжелых нефрологических больных за счет действия механизмов психологической защиты [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, мы хотели бы подчеркнуть важность объективной оценки психического состояния больных, находящихся на лечении хроническим ГД. Наши исследования подтверждают наличие

психологических проблем у гемодиализных больных с патологией сердечно-сосудистой системы и, прежде всего, со значимыми нарушениями ритма. Хотя при клиническом обследовании и в повседневном общении больные часто не акцентируют внимания врачей на своих психологических проблемах и даже отрицают их, последние могут существенно сказываться на КЖ и требуют соответствующей коррекции.

Полное устранение значимых НА и ЖА при помощи активной антиаритмической терапии представляется сомнительным. С учетом полученных нами данных в этой группе пациентов необходимы усилия по выявлению всех факторов, влияющих на нарушения сердечного ритма. Несомненно, важнейшим в этом отношении является достижение адекватности диализа. Вместе с тем выявление неадекватных копинг-механизмов и их коррекция в процессе психотерапии должны способствовать установлению полноценного сотрудничества между больным и медперсоналом. В свою очередь, это поможет добиться более тщательного соблюдения пациентом врачебных рекомендаций, а, следовательно, – увеличения продолжительности жизни и улучшения КЖ.

Выражаем признательность Северо-Западной Ассоциации нефрологов и врачей диализа за поддержку в выполнении настоящей работы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Васильева И.А., Михеева Ю.С. Качество жизни больных, получающих лечение хроническим ацетатным гемодиализом // Нефрология. - 2001. - Т. 5, N 2. - С. 58-63.
2. Васильева И.А., Петрова Н.Н. Нарушения когнитивных функций и психосоциальные характеристики больных, находящихся на лечении гемодиализом // Нефрология. - 2001. - Т. 5, N 1. - С. 44-47.
3. Васильева И.А., Петрова Н.Н., Васильев В.В. Факторы, определяющие качество жизни больных при лечении хронической почечной недостаточности методом гемодиализа // Материалы рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России. - СПб, 1996. - С.80-82.
4. Карвасарский Б.Д., Абабков В.А., Васильева А.В. и др. Копинг-поведение у больных неврозами и его динамика под влиянием психотерапии / Пособие для врачей. - СПб., 1998. - 26 с.
5. Лебедев Б.А., Петрова Н.Н., Васильева И.А. Механизмы психологической защиты у больных, находящихся на лечении хроническим гемодиализом // Журн. невропатологии и психиатрии им. Корсакова. - 1991. - Т. 91, вып. 5. - С. 58-62.
6. Петрова Н.Н., Тимофеев М.М., Челноков Б.Н., Васильев В.В. Эффективность гемодиализа и качество жизни больных // Нефрология. - 1997. - Т. 1, N 3. - С. 77-81.
7. Петрова Н.Н., Васильева И.А., Гаврик С.Л. Качество жизни больных при лечении перманентным гемодиализом и перитонеальным диализом // Нефрология. - 1999. - Т. 3, N 1. - С. 88-92.
8. Петрова Н.Н., Васильева И.А., Саввина Н.Н. Качество жизни больных с хроническими заболеваниями почек на додиализном этапе лечения // Нефрология. - 1999. - Т. 3, N 3. - С. 57-61.
9. Galpin C. Body image in end-stage renal failure // Brit. J. Nurs. - 1992. - Vol. 1, N 1. - P. 21-23.
10. Gokal R. Quality of life in patients on replacement therapy of chronic renal failure // Kid. Int. - 1993. - Vol. 43, Suppl. 40. - P. 23-27.
11. Ivanovich P., Majais T. Organ replacement therapy // Artif. Organs. - 1994. - Vol. 18. - P. 104-105.
12. Lazarus R.S., Folkman S. Stress appraisal and coping. - N. Y., 1984. - 445 p.
13. Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W. et al. Quality of life in patients on chronic dialysis: self-assessment 3 months after the start of treatment. The Necosad study group // Am. J. Kidney Dis. - 1997. - Vol. 29, N 4. - P.584-592.
14. Montagnae R., Defert P., Schillinger F. Psychological impact of periodic hemodialysis in the adult (editorial) // Nephron. - 1992. - Vol. 14, N 4. - P. 145-149.
15. Moreno F., Lopez Gomez J., Sanz - Guagardo D. et al. Quality of life in dialysis patients. A Spanish multicentre study // Nephrol. Dial. Transplant. - 1996. - Vol. 11, Suppl. 2. - P. 125-129.
16. Mozes B., Shabtai E., Zucker D. Differences in quality of life among patients receiving dialysis replacement therapy at seven medical centers // J. Clinical Epidemiol. - 1997. - Vol. 50, N 9. - P. 1035 - 1043.
17. Nieschizai M., Hampel E., Grobe T. et al. Determinanten der Lebensqualität bei chronischer Niereninsuffizienz // Sozial- und Präventivmedizin. - 1997. - Vol.42, N 3. - P.162-174.
18. Spielberger C.D., et al. //Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.
19. Steele T.E., Baltimore D., Finkelstein S.H. et al. Quality of life in peritoneal dialysis patients // J. Nervous Mental Disease - 1996. - Vol. 184, N 6. - P.368-374.
20. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. //SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. - Boston, 1993. - P. 1-22.
21. Zung W.W.K. A Self-rating Depression Scale // Arch. Gen. Psychiat. - 1965. - N 12. - P.63-70.

Поступила в редакцию 09.01.2002 г.

© И.М.Зубина, А.И.Куликова, Ф.А.Тугушева, 2002
УДК 616.611-002.2:[547.962+661.52]

И.М.Зубина, А.И.Куликова, Ф.А.Тугушева

ОСОБЕННОСТИ РАСТВОРИМОСТИ СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ ПРИ ЕГО ВЫДЕЛЕНИИ ПУТЕМ ВЫСАЛИВАНИЯ С СУЛЬФАТОМ АММОНИЯ

I.M.Zubina, A.I.Kulikova, F.A.Tugusheva

PECULIARITIES OF SOLUBILIZATION OF SERUM ALBUMIN IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN THE COURSE OF ALBUMIN PURIFICATION WITH THE HELP OF A SALTING-OUT PROCEDURE USING AMMONIUM SULPHATE

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

РЕФЕРАТ

Целью настоящего исследования был подбор оптимальных условий для выделения альбумина (АЛБ) сыворотки крови больных хроническим гломерулонефритом с помощью метода высаливания. Установлено, что для выделения АЛБ из образцов цельной сыворотки крови целесообразно использовать сернокислый аммоний (СКА) в конечной концентрации 17,2%, так как в этих условиях достигается разумный компромисс между количеством выделяемого АЛБ и степенью его очистки. Показано незначительное уменьшение растворимости АЛБ в СКА у больных в фазе ремиссии. Наименее устойчив в солевых растворах АЛБ больных на фоне обострения и при хронической почечной недостаточности. В группе пациентов, получавших лечение гемодиализом, не обнаружено достоверных отличий от доноров в растворимости АЛБ в солевом растворе. Делается вывод о том, что снижение растворимости АЛБ в СКА может свидетельствовать о нарушении нативной конформации и о ковалентном связывании с лигандами.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, альбумин, высаливание.

ABSTRACT

The aim of the present study was to select the optimal conditions of serum albumin (ALB) purification. Serum samples of patients with chronic glomerulonephritis were used for an analysis and ammonium sulphate was chosen as a salting-out agent. It was stated that the 17.2% final concentration of ammonium sulphate was optimal for the ALB purification because it allowed to get a sufficient yield of ALB and to achieve a relatively high degree of its purification. The solubility of ALB in ammonium sulphate was insignificantly lower in patients without an acute attack of the disease when compared with that of healthy people. In patients with an acute attack of the disease and in patients suffering from chronic renal insufficiency the solubility of ALB in the ammonium sulphate solutions was the least. There were no significant differences between the ALB properties in healthy people and in patients on chronic hemodialysis. It is concluded that the decreased serum ALB solubility can be a result of disturbances of native conformation and of covalent binding of ligands with protein.

Key words: chronic glomerulonephritis, albumin, salting-out procedure.

ВВЕДЕНИЕ

Альбумин (АЛБ) - это простой глобулярный белок, который является самым распространенным белком в природе и одним из наиболее хорошо растворимых белков плазмы, что объясняется большим количеством способных к ионизации групп на поверхности его молекулы [6, 17]. Изoeлектрическая точка человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) имеет более низкое значение, чем у большинства белков плазмы – pI 4,7-5,5 – в зависимости от примененного метода определения [21]. Предназначение АЛБ в организме поливалентно, но основных функций, выполняемых этим белком, три: сорбционно-транспортная, ге-

модинамическая и основной белковый резерв организма. Транспортная функция, как ни одна другая, определяется специфическими особенностями строения белка. Кроме этого, АЛБ благодаря наличию сульфгидрильной группы проявляет антиоксидантные свойства [20].

Молекула АЛБ состоит из единственной полипептидной цепи, включающей 585 аминокислотных остатков. Первичная структура АЛБ расшифрована в 1975 году J.R.Brown и B.Meloun [18]. Молекулярная масса альбумина, рассчитанная по аминокислотному составу, составляет 66439 Да [18]. Главный вклад в стабилизацию вторичной структуры молекулы

вносят водородные связи, образующиеся между пептидными группами аминокислотной цепи. Около 50 – 67% полипептидной цепи уложены в α -спирали, которые являются единственной периодической структурой в молекуле [2]. Третичная структура молекулы поддерживается гидрофобными взаимодействиями, кроме того, существенный вклад в ее организацию вносят 17 дисульфидных связей, которые образуются между 34 из 35 остатков цистеина. В результате в молекуле формируется структурная единица, содержащая две больших и одну малую петли, которая трижды почти точно повторяется в виде трех индивидуальных областей - доменов [13]. Первый и второй домены имеют отрицательный заряд, что определяет общий отрицательный заряд молекулы альбумина. При pH 7,4 чистый отрицательный заряд молекулы равен 18. Всего альбумин имеет около 180 титруемых зарядов на молекулу. [17]. Реальный заряд доменов и молекулы в целом может меняться при связывании заряженных лигандов.

Для изучения структуры и функциональных свойств белка необходимо добиться максимально возможной очистки его от прочих белков. Основным источником для выделения АЛБ служит плазма крови, которая по своему составу является смесью разнообразных белков. Как известно, для разделения белковых смесей используются разнообразные методы: избирательное осаждение белков за счет изменения некоторых свойств растворителя, гель-фильтрация, хроматография, препаративный электрофорез. Методы разделения белковых смесей, основанные на разной растворимости белков при изменении свойств растворителя, с одной стороны, наиболее просты и общедоступны, с другой стороны, позволяют оценить важнейшие физико-химические свойства белка.

Высаливание – один из широко применяемых способов разделения белковых смесей [11, 23]. Растворимость белков в солевых растворах зависит от их гидрофильности, от концентрации соли и от природы соли. Наиболее эффективны соли, анионы которых имеют большой заряд. Катионы в этом отношении менее важны. По способности к высаливанию анионы располагаются в ряд Гофмейстера: SCN^- , I^- , ClO_4^- , NO_3^- , Br^- , Cl^- , CH_3COO^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} . Хотя, судя по положению в этом ряду, фосфат более эффективен, чем сульфат, на практике при нейтральном значении pH фосфат состоит из смеси ионов HPO_4^{2-} и H_2PO_4^- , которые менее эффективны, чем PO_4^{3-} . Одновалентные катионы по

эффективности действия на осаждение белков можно расположить в следующий ряд: $\text{NH}_4^+ > \text{K}^+ > \text{Na}^+$. При выборе соли учитывают ее растворимость, плотность концентрированного раствора, так как эффективность центрифугирования при отделении осадка определяется разностью между плотностью белкового осадка и плотностью растворителя [11]. Сернокислый аммоний (СКА) – единственная соль, которая обладает всеми преимуществами и не имеет недостатков при работе с типичным белком.

Растворимость СКА очень мало меняется в области температур от 0 до 30°C; концентрация насыщенного раствора в воде составляет приблизительно 3,5 М. Плотность этого насыщенного раствора равна 1,235 г·см⁻³, а плотность белкового агрегата в таком растворе – 1,29 г·см⁻³.

Поскольку АЛБ является самым гидратированным белком сыворотки крови, он обладает самой высокой растворимостью. В отличие от глобулинов, АЛБ растворяется и в воде, и в концентрированных солевых растворах. Согласно одной из первых классификаций белков, АЛБ – это белки, которые остаются в полунасыщенном растворе сульфата аммония [4].

Метод выделения фракции АЛБ из смеси белков с помощью высаливания чрезвычайно прост и удобен. Однако ни в одном из источников отечественной или зарубежной литературы мы не смогли найти четких, определенных и унифицированных рекомендаций в отношении оптимальной концентрации высаливающего агента в том случае, когда в качестве материала для исследований используют цельную сыворотку крови человека.

Общая концентрация АЛБ в сыворотке крови – важный клинико-лабораторный показатель. Так, понижение концентрации АЛБ в сыворотке крови наблюдается при острых и хронических воспалениях (бактериальные и вирусные инфекции, ревматизм, термический ожог, некоторые паразитарные поражения и др.), при понижении синтеза АЛБ в печени (острые и хронические заболевания печени, амилоидоз, злокачественные новообразования и т.д.), при увеличении потери АЛБ через поверхность тела (нефротический синдром, ожоги и травмы, трансудация и экссудация из полых органов), при повышении катаболизма и при гиперволемии [15].

В практике нефрологических отделений концентрацию АЛБ определяют для диагностики нефротического синдрома (НС), снижение его содержания в крови является плохим прогностическим

тическим признаком для больных, получающих лечение с помощью регулярного гемодиализа.

При развитии НС концентрация АЛБ в крови снижается в первую очередь вследствие развития протеинурии. Кроме этого, изменяются и физико-химические свойства этого белка. Так, методом изоэлектрического электрофокусирования показано, что при гломерулонефрите [12], в том числе при НС [10, 19], в крови больных появляются минорные фракции АЛБ с рI 5,2-7,4. Однако следует отметить, что работ, посвященных изучению физико-химических и сорбционных свойств АЛБ при гломерулонефритах, в доступной литературе практически нет.

Целью настоящего исследования был подбор оптимальных условий для выделения АЛБ сыворотки крови больных хроническим гломерулонефритом (ХГН) с помощью метода высаливания для последующего изучения физико-химических и, в частности, сорбционных свойств АЛБ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследована сыворотка крови 36 практически здоровых лиц и 65 пациентов с ХГН, находившихся на лечении на нефрологических отделениях клиник СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Группу доноров составляли 22 мужчины и 14 женщин, средний возраст которых составил $41,1 \pm 1,2$ года. Группа больных состояла из 39 мужчин и 26 женщин, средний возраст пациентов – $47,1 \pm 1,7$ года. Сорок пять пациентов получали различные варианты консервативной терапии, а 20 больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН) получали лечение хроническим бикарбонатным гемодиализом (ГД) в обычном режиме – три раза в неделю по 6 часов на аппаратах “Fresenius 2008”, “Althin - Nikisso”, “HD - Secura”.

Всем пациентам проводили тщательное нефрологическое обследование с включением современных биохимических, функциональных, рентгенологических, сонографических и морфологических методов.

Большей части пациентов (40 человек) была выполнена нефробиопсия, позволившая установить морфологический вариант ХГН, остальным 25 больным биопсия по разным причинам не была показана. В группе больных были

представлены все наиболее часто встречающиеся морфологические формы ХГН (табл.1).

Таблица 1

Распределение больных по морфологическим диагнозам

Морфологический диагноз	Количество пациентов
Мезангио-пролиферативный ГН	7
Мембранозно-пролиферативный ГН	6
Мембранозный ГН	9
ГН с минимальными изменениями	2
Экстракапиллярный ГН	5
Склерозирующий ГН	11
Всего больных:	40

Примечание: ГН - гломерулонефрит

По клинко-лабораторным проявлениям больные, получавшие консервативное лечение, распределялись следующим образом: 9 пациентов находились в состоянии ремиссии, у 20 человек с ХГН наблюдалось обострение в виде НС, у 16 больных имелось нарушение функции почек II – III стадии по классификации С.И. Рябова и Б.Б. Бондаренко [9]. В табл. 2 представлены основные данные клинко-морфологического обследования пациентов, получавших консервативную терапию.

Материалом исследования являлась сыворотка крови, взятой утром натощак у доноров и больных людей из локтевой вены. У больных, получающих лечение хроническим ГД, кровь брали из артерио-венозной фистулы при подключении к диализному аппарату. Кровь брали в сухие стеклянные пробирки, выдерживали 40 мин при комнатной температуре для формирования сгустка, затем сыворотку отделяли путем центрифугирования.

Таблица 2

Клинко-морфологическая характеристика больных с хроническим гломерулонефритом, получающих консервативную терапию

Морфологический диагноз	Количество пациентов с разными вариантами клинического течения ХГН			
	Ремиссия	НС	ХПН II - III	Всего
Мезангио-пролиферативный ГН	2	4	-	6
Мембранозно-пролиферативный ГН	-	5	-	5
Мембранозный ГН	-	7	-	7
ГН с минимальными изменениями	-	2	-	2
Экстракапиллярный ГН	1	-	2	3
Склерозирующий ГН	1	-	4	5
ХГН без проведения биопсии	5	2	10	17
Всего больных	9	20	16	45

Примечания: ГН – гломерулонефрит,
ХГН - хронический гломерулонефрит,
ХПН – хроническая почечная недостаточность,
НС - нефротический синдром

гирования в течение 15 мин при 2000 об./мин. Исследования проводили в день взятия крови.

Для осаждения глобулинов к сыворотке крови добавляли насыщенный раствор СКА, создавая разную степень насыщения раствора. Подбор оптимальной концентрации СКА осуществляли в диапазоне от 65%-ного до 30%-ного насыщения (насыщенный раствор СКА при 20°C содержит 43 г соли в 100 мл, что соответствует концентрации 3,3 М [5]).

К 3 мл сыворотки крови при перемешивании добавляли 2 мл охлажденного насыщенного раствора СКА (рН 6,1), для более полного осаждения глобулинов смесь выдерживали 40 мин при температуре 8°C, затем центрифугировали 40 мин при 8000 об./мин.

Супернатант очищали от СКА с помощью проточного диализа против 5 л дистиллированной воды. Диализ проводили при комнатной температуре (16–18°C) в течение 18–20 часов.

После диализа белковый раствор концентрировали, удаляя воду за счет осмотических сил. Для этого диализный мешок с раствором помещали в сухой полиэтиленгликоль-4000. Объем раствора доводили до исходного объема сыворотки крови (3 мл) и использовали для анализа.

Концентрацию АЛБ определяли унифицированным методом по реакции с бромкрезоловым зеленым (БКЗ) [7] с помощью наборов НПФ “Абрис+”. Метод основан на образовании цветного комплекса БКЗ с АЛБ в кислой среде (рН 4,2) в присутствии детергента. Для построения калибровочной кривой использовали стандартный раствор АЛБ с концентрацией 69 г/л производства фирмы “КлиниТест”.

Содержание общего белка определяли уни-

фицированным методом по биуретовой реакции [7] с помощью наборов НПФ “Абрис+”. Метод основан на образовании комплексных соединений ионов меди с пептидными группировками белка, имеющих фиолетовую окраску. Калибровочную кривую строили по стандартному раствору АЛБ (80 г/л), имевшемуся в наборе.

Для оценки степени очистки АЛБ после высаливания проводили электрофорез (ЭФ). В качестве носителя использовали пленки из ацетата целлюлозы с размером пор 0,2 мкм. ЭФ проводили при силе тока 60V в течение 40 минут, длина пробега составляла 28 мм. Использовали веронал-мединаловый электродный буфер рН 8,6. Фореграммы окрашивали амидо-черным. Сканирование проводили на денситометре при длине волны 600 нм [14].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [8, 16]. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического ($\bar{X}$), средней ошибки среднего значения (m). Для оценки межгрупповых различий при сравнении двух групп применяли t-критерий Стьюдента.

Статистическая обработка материала выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v.5.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходя из принятых представлений, что к альбуминам относятся белки, обладающие ра-

Таблица 3

Результаты опытов по частичной очистке альбумина сыворотки с помощью высаливания при разной степени насыщения раствора сульфатом аммония ($\bar{X} \pm m$; в скобках указано число опытов)

Образцы сыворотки крови	Сыворотка крови		Фракция после высаливания в условиях 50%-ного насыщения			Фракция после высаливания в условиях 40%-ного насыщения		
	общий белок, г/л	альбумин, г/л	общий белок, г/л	альбумин, г/л	количество выделенного альбумина в % от его содержания в сыворотке	общий белок, г/л	альбумин, г/л	количество выделенного альбумина в % от его содержания в сыворотке
Доноры	68,4±1,3 (36)	38,3±0,6 (36)	30,4±1,6 (12)	22,3±1,3 (12)	56,9±0,7 (12)	38,8±1,0 (36)	29,7±0,8 (36)	77,6±1,6 (36)
Больные с ХГН	59,8±1,8 (43)	28,1±1,5 (43)	20,4±2,4 (8)	13,7±2,0 (8)	46,9±2,3 (8)	28,8±1,3 (43)	18,5±1,1 (43)	63,2±2,1 (43)

Примечание: ХГН – хронический гломерулонефрит

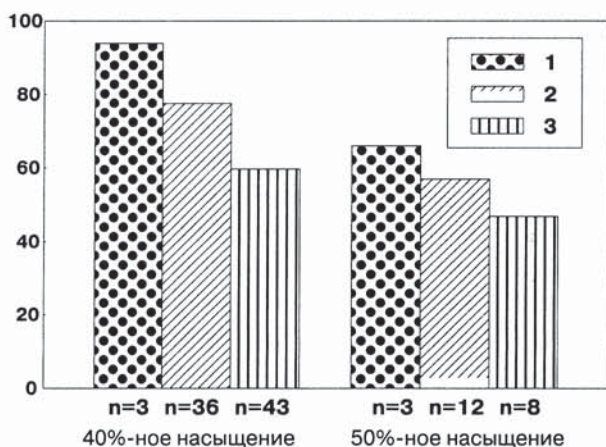


Рис. 1. Количество выделенного альбумина (в процентах от исходного уровня) во фракциях после высаливания при разной степени насыщения раствора сернокислым аммонием (1 – препараты очищенного альбумина, 2 – сыворотка крови доноров, 3 – сыворотка крови больных хроническим гломерулонефритом, находящихся на консервативном лечении).

створимостью в полунасыщенных солевых растворах [4], подбор оптимальной концентрации высаливающего агента начинали с 50%-ного насыщения СКА, а затем остановились на 40%-ном насыщении.

Высаливающему воздействию были подвергнуты как препараты очищенного АЛБ (10%-ного человеческого плацентарного АЛБ и бычьего сывороточного АЛБ для вирусологических исследований), так и образцы сыворотки крови доноров и больных с ХГН, получающих консервативное лечение. Результаты данных опытов представлены в табл. 3 и на рис. 1.

При 50%-ном насыщении высаливающим агентом исследуемых образцов (что соответствует конечной концентрации СКА 21,5%) происходила значительная потеря АЛБ. Так, в растворах препаратов очищенного АЛБ в надосадке оставалось в среднем 67% от исходного количества белка, а в образцах сыворотки крови доноров и больных с ХГН – $56,9 \pm 0,7\%$ и $46,9 \pm 2,3\%$ от общего количества АЛБ в цельной сыворотке, соответственно.

При использовании СКА в конечной концентрации 17,2% (что соответствует 40%-ному насыщению раствора) выделили практически весь АЛБ из его очищенных препаратов (в среднем 94% от исходного содержания) и значительную часть из сывороток крови доноров (в среднем – $77,6 \pm 1,6\%$) и больных с ХГН, получающих консервативное лечение заболевания ($63,2 \pm 2,1\%$).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что для выделения АЛБ из образцов цельной сыворотки крови целесообразно использовать СКА в конечной концентрации 17,2%, так как в этих условиях достигается разумный компромисс между количеством выделяемого АЛБ и степенью его очистки. Поэтому во всех последующих экспериментах для выделения АЛБ методом высаливания использовали СКА именно в этой концентрации (17,2%).

Как видно из представленных в табл. 3 данных, количество АЛБ, выделяемого с помощью метода высаливания из сыворотки крови больных с ХГН, значительно меньше по сравнению с образцами

Таблица 4

Результаты опытов по выделению альбумина с помощью метода высаливания сульфатом аммония из сыворотки крови обследованных лиц
($\bar{X} \pm m$; в скобках указано число обследованных)

Группы обследованных лиц	Содержание альбумина в сыворотке крови, г/л высаливания, г/л	Содержание альбумина во фракции после в % от его содержан	Количество альбумина во фракции после высаливания в сыворотке крови
Доноры	$38,30 \pm 0,59$ (36)	$29,70 \pm 0,77$ (36)	$77,6 \pm 1,6$ (36)
Больные с ХГН в фазе ремиссии	$33,46 \pm 0,80^a$ (9)	$22,94 \pm 0,51^a$ (8)	$68,9 \pm 2,6^a$ (8)
Больные с ХГН с НС	$20,09 \pm 1,30^{a,b}$ (20)	$12,30 \pm 1,15^{a,b}$ (20)	$60,1 \pm 3,5^a$ (20)
Больные с ХГН с ХПН	$36,38 \pm 1,84^c$ (16)	$23,95 \pm 1,40^{a,c}$ (16)	$64,2 \pm 3,2^a$ (16)
Больные с ХГН, леченные ГД	$36,04 \pm 0,57^{a,b,c}$ (20)	$26,14 \pm 0,81^{a,b,c}$ (20)	$72,7 \pm 2,2^{c,d}$ (20)

Примечания: ХГН – хронический гломерулонефрит, НС – нефротический синдром, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ГД – гемодиализ, Данные достоверно отличаются от данных: а – доноров

б – больных в фазе ремиссии

с – больных с НС

д – больных с ХПН

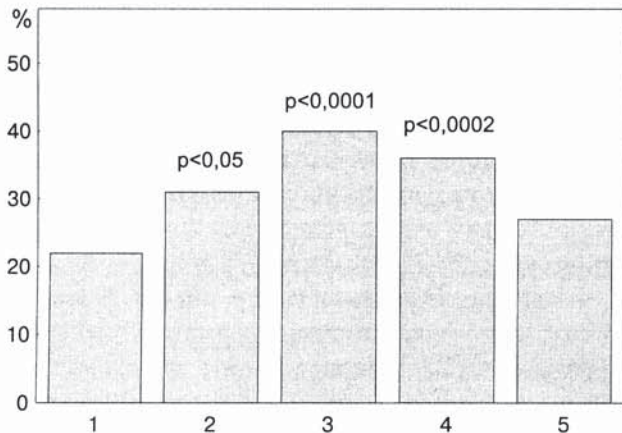


Рис. 2. Процент альбумина, выпавшего в осадок при высаливании из сыворотки крови: 1 – доноров (n=36), 2 – больных в фазе ремиссии (n=8), 3 – больных с нефротическим синдромом (n=20), 4 – больных в стадии нарушения функции почек (n=16), 5 – больных, леченных регулярным гемодиализом (n=20); (указана достоверность отличий результатов от данных доноров).

сыворотки крови доноров. Однако группа обследованных пациентов была неоднородной по своему составу. Среди пациентов, получающих консервативное лечение, были больные в фазе ремиссии и в фазе обострения, а также пациенты с нарушением функции почек, в том числе с уремией, леченные с помощью хронического ГД. По величине исходного содержания АЛБ в сыворотке крови среди больных выделялись пациенты с ХГН в фазе обострения, проявляющимся НС: концентрация АЛБ у этих больных в среднем составляла $20,1 \pm 1,30$ г/л, что почти в 2 раза ниже, чем у доноров ($p < 0,0001$) (табл. 4).

Существенные различия между группами обследованных пациентов выявлены по величинам процента выделенного АЛБ и, соответственно, по доле АЛБ, выпавшего в осадок в ходе процедуры высаливания (рис.2). Так, АЛБ сыворотки крови доноров в наименьшей степени терялся в процессе высаливания (в среднем – $22,4 \pm 1,6\%$ от исходного количества в сыворотке).

Самой малой устойчивостью к высаливающему эффекту СКА обладал АЛБ сыворотки крови больных с НС или с ХПН: количество АЛБ, выпавшего в осадок в ходе процедуры выделения, составил в среднем $39,9 \pm 3,5\%$ и $35,8 \pm 3,2\%$ от

исходного уровня соответственно. Промежуточное положение занимал АЛБ сыворотки крови больных в состоянии ремиссии: происходила потеря $31,1 \pm 2,6\%$ от первоначального содержания АЛБ в сыворотке. У больных, находящихся на гемодиализной терапии, отмечен неожиданно низкий процент АЛБ, выпавшего в осадок, – в среднем $27,3 \pm 2,2\%$ (табл. 4).

Как уже отмечалось, для определения количества и степени очистки АЛБ прибегали к электрофоретическому исследованию материала. Данные о содержании АЛБ, полученные в ходе ЭФ цельной сыворотки и фракции после высаливания, дали результаты, хорошо совпадающие с данными других методов. Однако анализ фореграмм позволил получить дополнительную информацию о содержании и соотношении между отдельными фракциями глобулинов в исследуемых образцах.

На рис.3 в качестве иллюстрации представлены типичные фореграммы сыворотки крови и фракции АЛБ после высаливания донора и больного с НС. Данные анализа фореграмм показали, что при высаливании происходило осаждение в первую

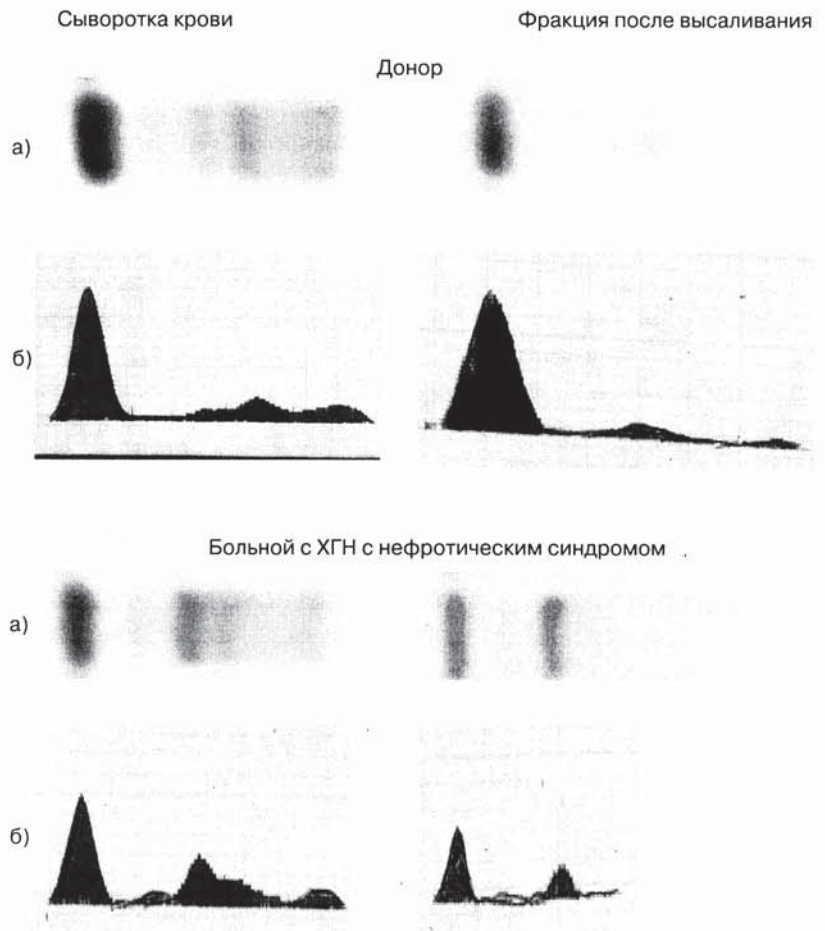


Рис. 3. Электрофореграммы (а) и денситограммы (б) сыворотки крови и фракции частично очищенного (с помощью высаливания) альбумина донора и больного хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом.

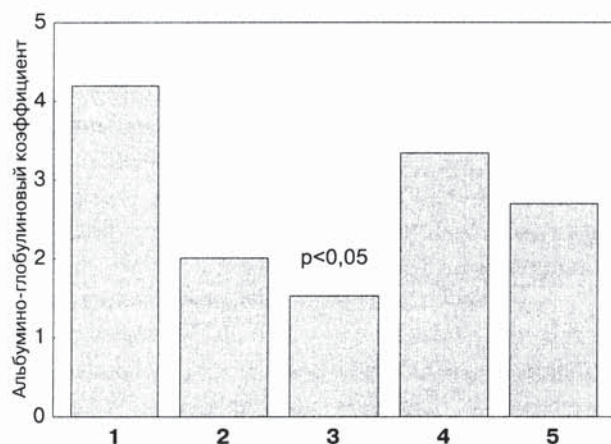


Рис. 4. Величина альбумино-глобулинового коэффициента во фракциях частично очищенной с помощью высаливания альбумина сыворотки крови обследованных лиц: 1 – доноров (n=36), 2 – больных в фазе ремиссии (n=8), 3 – больных с нефротическим синдромом (n=20), 4 – больных в стадии нарушения функции почек (n=16), 5 – больных, леченных регулярным гемодиализом (n=20); (указана достоверность отличий результатов от данных доноров).

очередь гамма-глобулиновой фракции (внадосадочной жидкости остается в среднем около 21% от их исходного количества). В меньшей степени осаждаются глобулины α_1 -, α_2 - и β -фракций: в супернатанте их остается в среднем 60%, 50% и 35% от исходного содержания в сыворотке.

Характеристикой степени очистки АЛБ сыворотки крови является величина альбумино-глобулинового коэффициента во фракции, полученной после высаливания (рис.4). Этот коэффициент имеет самое высокое значение в группе доноров – $4,2 \pm 0,7$. В группе больных с ХПН величина коэффициента составляла $3,3 \pm 0,6$; у пациентов, находящихся на лечении ГД, его значение составило $2,7 \pm 0,2$. Самые низкие значения коэффициента отмечены у больных с ХГН в состоянии ремиссии – $2,01 \pm 0,2$ и с НС – $1,5 \pm 0,3$.

Низкое значение альбумино-глобулинового коэффициента у больных с НС объясняется, с одной стороны, высоким содержанием α_2 -глобулиновой фракции в сыворотке, а с другой стороны – тем, что доля осаждаемых высаливанием альбумина и α_2 -глобулинов практически одинакова.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что АЛБ сыворотки больных с НС или на фоне развития ХПН у больных, получающих консервативное лечение, отличается наименьшей устойчивостью (растворимостью) в солевых растворах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Растворимость белка в солевых растворах зависит от его гидрофильности и поверхност-

ного заряда, поэтому снижение растворимости в солевых растворах свидетельствует о появлении на поверхности молекулы гидрофобных кластеров, которые могут возникнуть при нарушении нативной конформации и разворачивании глобулы. Подобные нарушения происходят, в частности, при разрыве дисульфидных связей. Другая причина снижения растворимости АЛБ в солевых растворах – изменение поверхностного заряда. Если при патологии увеличивается содержание “щелочных фракций” АЛБ, можно ожидать, что такой АЛБ будет выпадать в осадок при высаливании в слабокислой среде (рН 6,1). Изменение поверхностного заряда может возникать и при нарушении нативной конформации, и при какой-либо ковалентной модификации заряженных групп. Таким образом, снижение растворимости АЛБ в солевых растворах может косвенно свидетельствовать о нарушении нативной конформации и о ковалентном связывании с лигандами.

Содержание АЛБ в 36 образцах сывороток доноров составляет $38,3 \pm 0,6$ г/л, что находится ближе к нижней границе нормы (35 – 45 г/л). Это не противоречит современным представлениям, так как в регионах с повышенным техногенным напряжением отмечается тенденция к гипопроотеинемии, причем типичной является диспротеинемия за счет снижения содержания АЛБ [3].

В солевых растворах АЛБ сыворотки крови доноров достаточно устойчив – при 40%-ном насыщении в супернатанте остается около 78% от общего количества АЛБ. Это свидетельствует о том, что часть АЛБ сыворотки крови здоровых людей имеет измененную конформацию и/или заряд и соответствует литературным данным, по которым в крови здоровых людей содержится около 10 – 15% минорных фракций АЛБ с рI 5,2 – 7,4 [1, 12].

Устойчивость АЛБ в солевом растворе у всех больных, получающих консервативное лечение, достоверно ниже, чем у доноров, и зависит от клинического варианта течения ХГН. Так, даже у пациентов в фазе ремиссии на фоне достоверного уменьшения уровня АЛБ плазмы по сравнению с донорами ($33,46 \pm 1,84$ г/л), количество альбумина, остающееся в супернатанте при высаливании, составляет в среднем всего $68,9 \pm 2,6\%$ от исходного количества.

В сыворотке крови больных с ХГН, осложненном НС, наблюдается самый низкий уровень АЛБ – $20,09 \pm 1,30$ г/л и самая малая растворимость в СКА – при высаливании в надосадке остается

только $60,1 \pm 3,5\%$ от исходного количества АЛБ. Это указывает на значительные нарушения физико-химических свойств и, следовательно, нативности АЛБ на фоне развития обострения ХГН. Вполне вероятно, что такие нарушения способствуют персистированию протеинурии при НС.

Содержание АЛБ в сыворотке крови больных с ХГН в стадии нарушения функции почек практически не отличается от данных доноров и составляет $36,38 \pm 1,84$ г/л. Однако устойчивость АЛБ при ХПН в солевых растворах сравнима с таковой при НС – в растворе остается $64,2 \pm 3,2\%$ от исходного содержания АЛБ.

Значительные потери АЛБ при высаливании сыворотки крови больных с ХПН могут быть связаны с загруженностью АЛБ эндотоксинами. Кроме того, можно предположить, что одним из механизмов модификации АЛБ при ХПН лежат свободнорадикальные окислительные процессы, которые, как известно, чрезвычайно ускорены в крови больных с азотемией [22].

В отличие от других обследованных пациентов в группе больных, получавших лечение регулярным ГД, не обнаружено достоверных отличий от доноров в растворимости АЛБ сыворотки крови в солевых растворах, что доказывает эффективность данного метода лечения пациентов с терминальной стадией заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изучение устойчивости АЛБ в растворе СКА выявило нарушения физико-химических свойств этого белка в крови больных с ХГН. Уменьшение устойчивости (растворимости) АЛБ в солевых растворах может быть связано с частичным нарушением нативной конформации и изменением суммарного поверхностного заряда альбуминовой глобулы. Дальнейшая работа будет направлена на выяснение конкретных механизмов, лежащих в основе нарушения растворимости АЛБ плазмы крови больных с ХГН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ажицкий Г.Ю., Троицкий Г.В., Шараева Т.К. и др. Транзиторные минорные фракции сывороточного альбумина человека: физико-химические свойства // *Вопр. мед. химии*. - 1984. - Т.30, N5. - С.50-55.
2. Багдасарян С.Н., Троицкий Г.В., Вершинин А.Я. Количественный метод оценки конформационных изменений альбумина сыворотки крови // *Укр. биохим. журн.* - 1979. - N4. - С.439-442.

3. Гильямирова Ф.Н., Радомская В.М., Баишева Г.М., Кротова И.Г. Традиционный анализ крови: новые экологически индуцированные тенденции // *Клинич. лаб. диагностика*. - 1999. - N10. - С.27.
4. Добрецов Г.Е., Миллер Ю.И. Центры связывания лигандов в молекуле альбумина // *Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Книга 1* / Ред. Ю.А.Грызун и Г.Е.Добрецов - М.: «Ириус», 1994. - С. 15-19.
5. Карякин Ю.В., Ангелов И.И. Чистые химические вещества. - М.: Химия, 1974. - 408 с.
6. Кухта В.К., Олецкий Э.И., Стохаров А.Н. Белки плазмы крови (патохимия и клиническое значение). - Минск: Беларусь, 1986.
7. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. / Ред. В.В. Меньшиков. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
8. Поллад Дж. Справочник по вычислительным методам статистики / Пер. с англ. - М.: Финансы и статистика, 1982. - 344с.
9. Рябов С.И. Современные представления о хронической почечной недостаточности // *Лечение хронической почечной недостаточности* / Ред. С.И.Рябов. - СПб., 1997. - Гл.1. - С.11-26.
10. Селиванова К.Ф., Прикун А.В. Изоэлектрические спектры альбумина сыворотки крови у больных с нарушением функции щитовидной железы и нефротическим синдромом // *Укр. биохим. журн.* - 1981. - N4. - С.19-25.
11. Скоупс Р. Методы очистки белков: Пер. с англ. - М.: Мир, 1985. - 358 с.
12. Соколова Н.Н. Изоэлектрическое фокусирование альбумина сыворотки крови у больных гломерулонефритом и циррозом печени: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.05 / Крымский медицинский институт МЗ УССР. - Харьков, 1990. - 22 с.
13. Соркина Д.А. Структурные аспекты транспортной функции сывороточного альбумина // *Вопр. мед. химии*. - 1988. - N2. - С.8-16.
14. Титов В.Н., Амелюшкина В.А. Электрофорез белков сыворотки крови. - М.: Оптимум пресс, 1994. - 62 с.
15. Тиц Н.У. Энциклопедия клинических лабораторных тестов. - М.: Изд-во "Лабинформ", 1997. - 960с.
16. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. - М.: Медицина, 1975. - 295 с.
17. Чегер С.И. Транспортная функция сывороточного альбумина. - Бухарест: Изд-во Академии Соц. республики Румынии, 1975. - 183 с.
18. Brown J.R. Serum albumin: amino acid sequence // In: *Albumin structure, function and uses* / Ed. V.Rosenoer et al. - Oxford, 1977. - P.27-52.
19. Filler G., Jones D.H., Barratt T.M. Albumin charge distribution pattern in urine and plasma of children with different forms of nephrotic syndrome // *Congress of the EDTA - ERA, XXXVI-th: Abstracts*. - Vienna, 1990. - P.26.
20. Iglesias J., Levine J.S. Albuminuria and renal injury - beware of proteins bearing gifts // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - Vol.16. - P.215-218.
21. Kubota Y., Ueki H. Determination of the isoelectric point of bovine plasma albumin by cellulose acetate paper electrophoresis // *J. Biochem.* - 1968. - Vol.64. - P.405-406.
22. Miyata T., Saito A., Kurokawa K., van Ypersele de Strihou C. Advanced glycation and lipoxidation end products: reactive carbonyl compounds-related uraemic toxicity // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - Vol.16, Suppl.4. - P.8-11.
23. Rachinsky M.N., Foster Y.F. The salting-out behavior of bovine plasma albumin; further evidence for configurational isomerization // *Arch. Biochem. Biophys.* - 1957. - Vol.70, N1. - P.283-285.

Поступила в редакцию 22.12.2001 г.

© И.А.Казакова, 2002
УДК 616.61-008.64-036.12-08:616.633.45

И.А. Казакова

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНА ВЕССЕЛ ДУЭ Ф У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

I.A. Kazakova

CLINICAL ESTIMATION OF THE EFFECTIVENESS OF USING GLYCOSAMINOGLYCAN VESSEL DUE F IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра внутренних болезней с курсом лучевых методов диагностики, лечения и военно-полевой терапии Ижевской государственной медицинской академии, Удмуртия, Россия

РЕФЕРАТ

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и обоснование применения препарата Вессел Дуэ Ф в лечении больных с консервативной стадией хронической почечной недостаточностью (ХПН). Вессел Дуэ Ф (сулодексид) – фирмы Alfa Wasserman (Италия) на 80% состоит из высокоподвижной гепариноподобной фракции и на 20% из дерматансульфата. Специфические особенности химического состава обуславливают его антикоагуляционную, антромбиновую и антромболитическую активность препарата.

Под наблюдением находилось 54 больных с консервативной стадией ХПН. Вессел Дуэ Ф назначали по 2,0 мл внутримышечно курсом 20 дней.

Курсовое применение Вессел Дуэ Ф оказывает антипротеинурический эффект, улучшает системную и ренальную гемодинамику и липидный спектр крови. Препарат не оказывает отрицательного влияния на показатели азотистого обмена. Использование препарата из группы гликозаминогликанов Вессел Дуэ Ф расширяет терапевтические возможности лечения больных ХПН, способствует коррекции метаболических нарушений и отдалает развитие терминальной уремии.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность, гликозаминогликаны, гепаран сульфат.

ABSTRACT

The aim of the present investigation was to study the clinical effectiveness and to substantiate using the preparation Vessel Due F (VDF) in treatment of patients with the conservative stage of chronic renal failure (CRF). Vessel Due F (sulodexid) - produce of Alfa Wasserman (Italy) - contains 80% of highly mobile heparin-like fraction and 20% of dermatan sulfate. This specific chemical composition accounts for its anticoagulating, ant thrombic and ant thrombolytic activity of the preparation.

Under observation there were 54 CRF patients in the conservative stage. VDF was administered in dose of 20.0 ml i.m. during 20 days. The administration of VDF in courses gives antiproteinuric effect, improves the systemic and renal hemodynamics and lipid spectrum of blood. The preparation has no negative influence on nitrogen metabolism. Using VDF - a preparation from the group of glycosaminoglycans - makes the therapeutic measures in treatment of CRF wider and facilitates correction of metabolic disorders, thus delaying the development of terminal uremia.

Key words: chronic glomerulonephritis, chronic renal failure, glycosaminoglycans, heparan sulphate.

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых, эффективных методов, способных оставить или отсрочить формирование хронической почечной недостаточности, занимает одно из центральных мест в современной нефрологии. В последние годы ведутся экспериментальные исследования на лабораторных животных и культурах тканей по изучению универсального компонента базальных мембран – гликозаминогликанов [8,16,18]. Гликозаминогликаны (ГАГ) составляют основную массу

аморфного компонента межклеточного вещества соединительной ткани и представляют собой линейные полимеры, состоящие из повторяющихся дисахаридных единиц. Каждая из этих единиц содержит гексозамин и гексуроновую кислоту (или галактозу). Друг от друга ГАГ отличаются химической структурой обоих компонентов, молекулярной массой и степенью сульфатированности. С помощью цито- и биохимических исследований установлено, что в почечной ткани ГАГ представлен гепаран-

сульфатом, который обеспечивает зарядоселективность почечного фильтра. В немногочисленных экспериментальных и клинических работах показано, что гепарансульфат тормозит развитие склеротических процессов в почках, блокируя пролиферацию клеток и гиперпродукцию внеклеточного матрикса [4,13,14,15,22].

В связи с этим перспективным и патогенетически обоснованным является применение ГАГ, содержащих гепарансульфат в лечении гломерулопатий.

Наше внимание привлек гликозаминогликан – Вессел Дуэ Ф (сулодексид), применяемый как антитромботический препарат в ангиологии, гематологии и кардиологии [1,2,12].

Вессел Дуэ Ф (сулодексид, производство фирмы “Alfa Wasserman”, Италия) на 80% состоит высокоподвижной гепариноподобной фракции (идурионилгликозаминогликан сульфат) и на 20% из дермансульфата. Гепарансульфатная фракция имеет молекулярную массу 7000 Д и обладает слабой антикоагуляционной активностью. Дерматансульфат имеет молекулярную массу 25 000 Д. Специфические особенности химического состава дерматансульфата обуславливают основную антикоагуляционную, антитромбиновую и антитромболитическую активность препарата.

В последние годы появились немногочисленные отечественные работы, свидетельствующие о возможности применения препарата в лечении таких осложнений сахарного диабета, как диабетическая нефропатия и диабетическая стопа [3,7,11]. Работ, посвященных клинической эффективности препаратов из группы гликозаминогликанов, в нефрологии нет.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности и обоснование применения препарата Вессел Дуэ Ф в лечении больных с консервативной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН). Наше исследование базировалось на экспериментальных работах, показавших способность ГАГ тормозить структурные изменения гломерулярной базальной мембраны, восстанавливая содержание в ней гепарансульфата [15,17].

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 54 больных (мужчин – 26, женщин – 28) с разнообразными клинико-морфологическими формами хронического гломерулонефрита с консервативной стадией ХПН (определяемой по уровню креатинина, мочевины и клубочковой фильтрации, в соответствии с классификацией С. И. Рябова,

1982 г.). Средний возраст больных $43,1 \pm 1,2$ года, длительность заболевания до ХПН в среднем $11,5 \pm 2,4$ года, с ХПН $0,9 \pm 0,03$ года. Пункционная биопсия почки до развития синдрома ХПН проведена у 12 (26%) больных и установлен морфологический диагноз хронического гломерулонефрита: мезангиопролиферативный у 5 (3 со смешанной и 2 с нефротической клиническими формами), мезангиокапиллярный у 3 (1 с нефротической и 2 со смешанной формами гломерулонефрита), мембранозный у 3 (все с нефротической формой), фокально-сегментарный гломерулосклероз у 1 пациента (со смешанной формой). Больные были разделены на 2 группы: контрольная ($n=26$), получавшие традиционное лечение ХПН, и основная группа ($n=28$), в которой наряду с традиционной терапией применяли препарат Вессел Дуэ Ф. Препарат назначали по 2,0 мл (1 ампула) внутримышечно 1 раз в сутки, в дозе 600 липосемических единиц. Продолжительность 20 инъекций. Традиционная терапия ХПН включала: антиагреганты, ингибиторы АПФ, витамины, инфузионную терапию, диуретики по показаниям. Обе группы пациентов были сопоставлены по возрасту, длительности заболевания и лекарственной терапии. Эффективность лечения оценивали по динамике клинических синдромов (астенического, отека, гипертонического), выраженных в баллах, и лабораторным методам исследования (суточной протеинурии, скорости клубочковой фильтрации, измеренной по клиренсу эндогенного креатинина, показателям мочевины, креатинина в сыворотке крови). Особое внимание уделяли динамике липидного спектра сыворотки крови (общему холестерину – ОХС, липопротеидам высокой – ЛПВП и низкой плотности – ЛПНП, триглицеридам, коэффициенту атерогенности), определяемым на полуавтоматическом анализаторе ФП-901-МС с микропроцессором “Labsystems” (Финляндия). Параметры гемостаза оценивали по времени кровотечения по Дукке, времени свертывания крови по Моравицу, фибриногену, протромбиновому индексу, активированному частичному тромбиновому времени (АЧТВ), количеству тромбоцитов. Как показатель эндогенной интоксикации определяли уровень средних молекул (СМ, опт. ед.). Стандартное ультразвуковое исследование проведено всем больным (аппаратом Алока-650, Япония). Склеротические изменения почек: уменьшение суммарного объема до $147,1 \pm 7,1$ см³ (норма $280,2 \pm 8,3$) истончение коркового слоя до $3,2 \pm 0,11$ см (норма $3,6 \pm 0,12$) и

Таблица 1

Динамика показателей клинико-функционально-биохимических исследований у больных хронической почечной недостаточностью в процессе курсового лечения Вессел Дуэ Ф ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Основная группа, n=28		Контрольная группа, n=26	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АД систолическое, мм рт. ст.	167,0±6,7	133,7±4,9**	166,4±8,0	138,4±6,7*
АД диастолическое, мм рт. ст.	103,0±4,6	85,0±3,6**	103,6±4,2	91,0±5,0
Диурез, л/сут	1,46±0,5	2,1±0,06**	1,6±0,06	1,9±0,12*
Относительная плотность мочи	1009,1±0,84	1013,0±1,34*	1009,0±1,25	1010,0±0,80
Суточная протеинурия, мг/сут	2480,5±539,6	1220,8±111,2*	2577,8±690,4	1246,8±289,5
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	45,95±1,52	51,8±1,43*	44,6±5,67	47,4±1,40
Мочевина, ммоль/л	11,0±0,9	6,65±0,31**	11,5±1,6	8,2±0,5
Креатинин, мкмоль/л	159,3±10,13	135,0±4,7*	157,7±4,6	149,6±4,53
Средние молекулы, опт. ед.	0,303±0,01	0,256±0,01**	0,302±0,018	0,280±0,02

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

уменьшение размеров почек соответствовали стадии ХПН. Методика нефросцинтиграфии выполнялась на гамма-камере с радиофармпрепаратом пентатекс-^{99m}-ТХ и определением времени наступления максимума радиоактивности в почках T_{max} (мин), времени полувыведения радионуклида $T_{1/2}$ (мин) и эффективного почечного плазматок (мл/мин). Перечисленные методы исследования проведены всем больным на ранних этапах госпитализации. Эффект лечения оценивали через 28–30 дней. Статистическая обработка полученных данных проведена методами вариационной статистики с использованием компьютерной программы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате курсового применения в комплексном лечении больных ХПН Вессел Дуэ Ф отмечен ряд позитивных общеклинических и

лабораторных сдвигов. Так, в основной группе больных в большей степени уменьшалась степень астенического синдрома, выраженная в баллах – с 2,86±0,14 до 2,0±0,12 (p<0,01), в контрольной – с 2,84±0,26 до 2,45±0,20 (p>0,05). Отечный синдром только у семи больных отличался упорным течением. Назначение Вессел Дуэ Ф способствовало существенному уменьшению отеков, даже длительно существующих (с 2,42±0,25 до 1,58±0,23 балла; p<0,05). В контрольной группе прослеживалось недостоверное снижение выраженности отеочного синдрома (с 2,37±0,22 до 1,96±0,20 баллов; p>0,05).

В ходе лечения в основной группе достигнуто отчетливое снижение и стабилизация уровня систолического (p<0,01) и диастолического артериального давления. В контрольной группе наблюдали снижение в большей мере систолического АД (p<0,05), чем диастолического (p>0,05), в последующем это требовало коррекции дозы гипотензивных препаратов (табл. 1). Под влиянием

Таблица 2

Динамика показателей некоторых радионуклидных и биохимических исследований у больных хронической почечной недостаточностью в процессе курсового применения Вессел Дуэ Ф ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Основная группа, n=28		Контрольная группа, n=26	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Нефросцинтиграфия, T_{max} мин	7,8±0,4	6,7±0,2*	7,6±0,4	6,9±0,3
$T_{1/2}$ мин	21,7±2,0	18,5±1,5*	21,5±1,6	19,2±1,3
Эффективный почечный плазматок, мл/мин	320,0±15,5	385,0±20,0*	330,8±20,6	350,6±15,7
Холестерин, ммоль/л	6,40±0,3	5,25±0,42*	6,25±0,21	5,90±0,27
β -липопротеиды, г/л	6,3±0,3	5,2±0,23	6,24±0,36	5,6±0,13
Триглицериды, ммоль/л	2,46±0,3	1,42±0,21*	2,29±0,2	1,76±0,32
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,28±0,27	1,47±0,17*	1,26±0,20	1,38±0,18
ХС-ЛНП, ммоль/л	4,9±0,5	4,1±0,3*	5,10±0,7	4,80±0,5
Коэффициент атерогенности	3,96±0,08	3,42±0,06**	3,93±0,12	3,62±0,12

Вессел Дуэ Ф отмечалось увеличение диуреза на 40% ($p < 0,01$), в контрольной группе диурез практически не изменялся ($p > 0,05$). У больных основной группы выявлено снижение суточной протеинурии на 46% ($p < 0,05$), в контрольной группе динамика суточной протеинурии была менее выражена ($p > 0,05$).

Курсовое применение препарата не оказывало отрицательного действия на азотистый баланс (см. табл. 1). Достигнуто снижение уровней креатинина на 15% ($p < 0,05$), мочевины на 43% ($p < 0,01$), скорость клубочковой фильтрации возросла на 13% ($p < 0,05$). В контрольной группе такого эффекта не выявлено ($p > 0,05$). В процессе лечения Вессел Дуэ Ф отмечено снижение уровня средних молекул ($p < 0,01$), в группе с традиционной терапией выраженного детоксикационного эффекта не наблюдалось ($p > 0,05$).

При курсовом назначении препарата достигнуто уменьшение времени максимального накопления и полувыведения радионуклида почками ($p < 0,01$), эффективный почечный плазматок в основной группе стал больше после курсового применения Вессел Дуэ Ф ($p < 0,05$). В контрольной группе динамики не выявлено ($p > 0,05$); (табл. 2).

Данные липидного спектра указывают на то, что в первые дни наблюдения у всех больных ХПН выявлены отклонения всех липидных фракций: общего холестерина, β -липопротеидов, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, коэффициента атерогенности. Положительное влияние проводимой терапии препаратом Вессел Дуэ Ф на параметры липидного обмена проявилось в снижении уровня общего холестерина на 24% ($p < 0,05$), β -липопротеидов – 18% ($p < 0,05$), триглицеридов – на 40% ($p < 0,05$), ЛПНП – на 9% ($p < 0,05$) коэффициента атерогенности – на 26%; $p < 0,01$; (см. табл. 2.)

В контрольной группе традиционное лечение ХПН не приводило к положительной динамике липидного спектра ($p > 0,05$).

Показатели времени свертывания крови, времени кровотечения, АЧТВ, фибриногена и тромбоцитов существенно не изменялись в процессе терапии.

Препарат Вессел Дуэ Ф хорошо переносился больными, аллергических явлений не отмечалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании получены данные, свидетельствующие о клинической эффективности применения препарата из группы ГАГ – Вессел Дуэ Ф в лечении ХПН консервативной стадии. Это

выразилось в уменьшении астенического, отеочного синдромов, а также в проявлении мягкого диуретического и гипотензивного эффектов.

Наши данные о гипотензивном и мягком диуретическом действии препарата согласуются с результатами работ И.М. Кутириной [6], В.Г. Кукес [5], Д.А. Харкевич [10], показывающих, что ГАГ свойственно увеличению диуреза, за счет Na – уреза, это приводит к значительному уменьшению отеочного синдрома и способствует снижению артериального давления. Кроме того, гипотензивный эффект Вессел Дуэ Ф можно объяснить положительным влиянием на эндотелий почечных сосудов, косвенным участием ГАГ в блокировании выброса эндотелина – мощного вазоконстриктора, тем самым в снижении спазма преимущественно эфферентной артериолы клубочков.

Антипротеинурический эффект, уменьшение креатининемии и нарастание скорости клубочковой фильтрации свидетельствуют об улучшении состояния клубочкового аппарата почек и подтверждают экспериментальные данные ряда авторов о способности гликозаминогликанов, в частности гепарансульфата, восстанавливать зарядоселективность базальной мембраны, нормализовать синтез ее компонентов, а также тормозить развитие склеротических процессов в почках и вызывать у животных обратное развитие структурных изменений почечной ткани [13,14,19,21]. Факт улучшения кровоснабжения почек под влиянием лечения с использованием Вессел Дуэ Ф подтверждался возрастанием эффективного почечного плазматока. Улучшение ренальной гемодинамики можно объяснить, основываясь на сосудистых эффектах и функции гликозаминогликанов в состоянии микроциркуляции [2,9,20,21]: снижении сосудистого сопротивления внутрипочечных сосудов, антикоагуляционной и антитромботической активности, направленных на восстановление проходимости сосудов.

Полученные нами данные о положительном влиянии Вессел Дуэ Ф на липидный обмен у больных ХПН согласуются с данными отечественных и зарубежных исследований, доказывающих снижение уровня атерогенных липидов в плазме крови у больных синдромом гиперлипидемии [2,8,11]. Поскольку гиперлипидемия в последние годы рассматривается как один из самостоятельных факторов повреждения почечных тканей, то следовательно гиполлипидемический эффект сулодексида может вносить вклад в улучшение функционального состояния почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, препарат из группы гликозаминогликанов Вессел Дуэ Ф оказывает положительное влияние на клинические синдромы и функциональное состояние почек у больных консервативной стадией ХПН. Курсовое лечение Вессел Дуэ Ф оказывает антипротеинурический эффект, улучшает системную и ренальную гемодинамику, не оказывает отрицательного влияния на показатели азотистого баланса. Кроме того, препарат обладает гиполипидемическим эффектом, что повышает его терапевтическую ценность.

Наш опыт показывает, что использование препарата Вессел Дуэ Ф из группы гликозаминогликанов существенно расширяет терапевтические возможности лечения больных ХПН, способствует коррекции метаболических нарушений и отдалает развитие терминальной уремии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Перова Н.В. и др. Гиполипидемический эффект низкомолекулярного гепарина – сулодексида (Вессел Дуэ Ф) больных ИБС // Клиническая фармакология и терапия. - 1995. - Т.4, №3. - С. 24-26.
2. Баркаган З.С. Гепариноиды, их виды и комплексное применение // Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения // Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. - М., 2000. - С. 42-57.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. - Универсум Паблишинг. - М., 2000. - С. 174-179.
4. Катушков Ю.Ф. Клиническое значение некоторых показателей обмена гликопротеинов у больных диффузным гломерулонефритом // Автореф. дисс. ... канд.мед.наук. - Днепропетровск, 1975. - 23 с.
5. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. - М.: Медицина, 1999. - С. 45.
6. Кутырина И.М. Гипотензивное действие гепарина // Тер. арх. - 1985. - №6. - С. 79-81.
7. Михальский Б.В., Горюнов И.А., Семенцова и др. Сулодексид в клинической терапии синдрома диабетической стопы // Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения // Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. - М., 2000. - С. 100-107.
8. Сивакова Л.А., Анакено А.А., Коровина Н.А., Абросимова Н.А. Значение исследования оксипролина и гликозаминогликанов в культуре фибробластов конси при врожденных наследственных заболеваниях почек у детей // Педиатрия. - 1984. - № 6 - С. 8-10.
9. Харенберг Дж. Обзор фармакодинамических, фармакокинетических и терапевтических свойств Вессел Дуэ Ф (Сулодексида) // Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения // Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. - М., 2000. - С.9-12.
10. Харкевич Д.А. Фармакология. - М.: ГЭОТАР МЕД, 1999. - С. 371-372.
11. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: возможно ли излечение? // Тер. арх. - 1998. - № 6. - С. 70-73.
12. Шустов С.Б. Контролируемое клиническое исследование эффективности и безопасности перорального сулодексида у больных с периферической окклюзивной артериопатией // Сулодексид. Механизмы действия и опыт клинического применения // Ред. А.М. Светухин, З.С. Баркаган. - М., 2000. - С. 76-115.
13. Diamond J.R., Ding G., Frye J. et al. Glomerular macrophages and the mesangial proliferative response in the experimental nephrotic syndrome // Am. J. Pathol. - 1992. - Vol. 141. - P.887-891.
14. Gambaro G. Glycosaminoglycans, therapy for long-term diabetic complications // J. Diabetologia. - 1998. - Vol. 41, N 8. - P. 975-979.
15. Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. et al. Treatment with a glycosaminoglycans formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy // Kidney Int. - 1994. - Vol. 46, N3. - P. 796-806.
16. Katsumi M. Differences in acidic glycosaminoglycans in cortical and medullary tissue in human kidney // Renal Physiol., Basel. - 1979/80. - Vol. 2, N6. - P. 346-352.
17. Koteed - Enevoldsen A. Heparan sulphate in the pathogenesis of diabetic nephropathy // Diabetes. Metabolism Reviews. - 1995. - Vol. 11. - P. 137-160.
18. Matsumoto K.H., Shibasaki T., Ohno. et al. Effect of cyclosporin monotherapy on proteinuria in a patient with membranoproliferative glomerulonephritis // Nippon-Jinzo-Gakkai-Shi. - 1995. - Vol. 37, N4. - P. 258-262.
19. McCathy K.I. Abrahamson D.R., Bynum K.R. et al. Basement membrane - specific chondroitin sulfate proteoglycan is abnormally associated with the glomerular capillary basement membrane of diabetic rats // J. Histochem. Cytochem. - 1994. - Vol. 42, N4. - P. 475-484.
20. Sarasin F.P., Schifferli J.A. Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy // Kidney Int. - 1994. - Vol. 45. - P. 578-585.
21. Takeda A., Niimura F., Matsytani H. Long-term corticosteroid and dipiridamol treatment of membranoproliferative glomerulonephritis type 1 in children // Nippon - Jinzo - Gakkai - Shi. - 1995. - Vol. 37, N 6. - P. 330.
22. Warkentin T. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low - molecular weight heparin // New Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 332. - P. 1331-1335.

Поступила в редакцию 20.11.2001 г.

© А.И.Куликова, И.М.Зубина, Ф.А.Тугушева, 2002
УДК 616.63-008.6-085.38:547.962

А.И.Куликова, И.М.Зубина, Ф.А.Тугушева

СОСТОЯНИЕ АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ УРЕМИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕГУЛЯРНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A.I.Kulikova, I.M.Zubina, F.A.Tugusheva

THE STATE OF SERUM ALBUMIN IN URAEMIC PATIENTS TREATED WITH CHRONIC HAEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

В сыворотке крови 20 уремических больных, получающих лечение программным бикарбонатным гемодиализом, исследованы содержание общего, нативного (НАЛБ) и модифицированного (МАЛБ) альбумина, общий уровень свободных сульфгидрильных групп (SH-группы) и количество неэтерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Эти же показатели определяли в растворимой, частично очищенной фракции альбумина, полученной путем высаливания глобулинов с помощью раствора сульфата аммония со степенью насыщения 40%. Установлено значительное (на 30%), достоверное снижение уровня SH-групп по сравнению с контролем, и такое же падение молярного отношения SH-гр./альбумин ($p < 0,0001$). При этом, в отличие от здоровых лиц, в сыворотке больных наблюдается обратная корреляция между уровнями альбумина и SH-групп ($r = -0,44$, $n = 20$, $p < 0,01$). Эти результаты указывают на возможность окислительной модификации белковой глобулы и изменение нативной конформации молекулы альбумина. Количество НЭЖК в сыворотке крови до сеанса гемодиализа находится в пределах нормы, но резко (в среднем в 4 раза) возрастает к концу процедуры, что является следствием активации постгепариновой липопроотеидлипазы и свидетельствует о возможности проявления токсического эффекта НЭЖК на мембраны клеток (метаболического стресс-синдрома). Пул альбумина сыворотки крови гемодиализных больных, а также здоровых лиц, неоднороден: около 30% его составляет МАЛБ, который, в отличие от НАЛБ, не обладает свойством растворяться в этаноле после осаждения 20%-ным раствором трихлоруксусной кислоты. В процессе высаливания МАЛБ легко выпадает в осадок вместе с глобулинами (предположительно) содержит гораздо меньше SH-групп по сравнению с НАЛБ. Анализ многочисленных корреляционных взаимосвязей уровня МАЛБ с рядом клинико-лабораторных показателей, указывающих на адекватность гемодиализа и состояние больных (таких, как сроки пребывания на гемодиализе, "доза диализа" КТ/В, уровень гемоглобина), позволяет предполагать, что эта форма альбумина благоприятно влияет на основные показатели и выполняет таким образом протекторную, позитивную функцию. По-видимому, МАЛБ обладает более высокой способностью сорбировать НЭЖК и, следовательно, тормозит развитие метаболического стресс-синдрома.

Ключевые слова: гемодиализ, нативный и модифицированный альбумин, восстановленные тиолы, неэтерифицированные жирные кислоты.

ABSTRACT

The levels of total albumin (ALB), native ALB (NALB) and modified ALB (MALB), total content of free sulfhydryl groups (SHG) and of non-esterified fatty acids (NEFA) were determined in the serum of 20 uraemic patients treated with chronic bicarbonate haemodialysis. All the indices were also estimated in the soluble fraction of partially purified ALB obtained by the salting-out of globulins with the help of the ammonium sulfate solution with the 40% degree of saturation. A significant (30%) and statistically reliable decrease of the level of SHG was revealed in patients as compared with healthy subjects and the similar decrease of the molar ratio of SHG/ALB ($p < 0.0001$ in both cases). Unlike healthy subjects, in uraemic patients there was a negative correlation between the levels of ALB and SHG ($r = -0.44$; $n = 20$; $p < 0.01$). These results show that the oxidative modification of the ALB molecule is possible as well as changes in its native conformation. The content of serum NEFA before the hemodialysis treatment procedure is normal but it becomes about 4 times greater by the end of the procedure which is a result of the heparin-activated lipoproteidlipase action and can be considered as manifestation of a toxic effect of NEFA on the cell membranes (metabolic stress-syndrome). The serum ALB pool both in healthy subjects and in patients treated with hemodialysis is heterogenous: about 30% of it is MALB which (unlike NALB) is able to dissolve in ethanol after precipitation in 20% trichloroacetic acid. In the course of the salting-out procedure MALB is easily precipitated along with globulins and appears to contain less SHG than NALB. An analysis of numerous correlations between the level of MALB and other clinical-laboratory indices pointing to hemodialysis adequacy and the state of patients (such as the duration of hemodialysis treatment, the KT/V volume, the hemoglobin level etc) suggests that MALB positively influences these indices and thus has a protective function. MALB appears to possess higher ability to bind greater amounts of NEFA and thus to inhibit the development of stress-syndrome.

Key words: hemodialysis, native and modified albumin, sulfhydryl groups, non-esterified fatty acids.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, патология почек тесно связана с нарушениями белково-липидного обмена. Большие потери белка с мочой при хроничес-

ком гломерулонефрите (ХГН), дальнейшая интоксикация организма продуктами его распада при развитии хронической почечной недостаточности (ХПН), усиленный катаболизм белков

при лечении терминальной уремии с помощью регулярного гемодиализа предъявляют организму повышенные требования в отношении синтеза белка в печени и его участия в регуляции коллоидно-осмотического давления внеклеточной жидкости, в поддержании рН плазмы крови, а также в связывании низкомолекулярных соединений липидной природы. Этой теме посвящено огромное количество работ, но большинство из них касается белкового метаболизма на ранних стадиях заболеваний почек и гораздо меньше – при гемодиализе [11]. Специфическими осложнениями гемодиализной терапии являются анемия, гиперпаратиреоз, нарушения белкового обмена, сердечно-сосудистые заболевания. В настоящее время использование современных технологий позволяет успешно корректировать анемию и гиперпаратиреоз. Однако проблемы белково-энергетической недостаточности и состояния сердечно-сосудистой системы еще требуют своего решения. По нашему мнению, изучение физико-химических и, в первую очередь, сорбционных свойств альбумина у больных, получающих лечение программным гемодиализом, представляет значительный интерес.

Альбумин - это глобулярный белок с молекулярной массой около 66400 Дальтон и представляющий собой одну полипептидную цепь из 585 аминокислотных остатков. В составе альбумина находится 35 остатков цистеина, 34 из которых связаны дисульфидными (-S-S-) связями, которые обеспечивают пространственную организацию молекулы и сохраняют ее глобулярную форму после связывания различных лигандов [13]. Один остаток цистеина остается свободным, поэтому молярное соотношение SH-групп к альбумину в обычных условиях близко к единице.

Гидрофобные группировки аминокислот формируют погруженные вглубь «щелевые карманы», в которые встраиваются лиганды с длинными алифатическими цепями - жирные кислоты (ЖК), причем с наиболее высокой аффинностью связываются пальмитиновая (C 16:0), стеариновая (C 18:0) и олеиновая (C 18:1) ЖК, но не связываются более длинные и полиненасыщенные ЖК. Насыщенные ЖК являются главными лигандами альбумина (1-2 моль ЖК/моль альбумина).

Связывание с альбумином гидрофобных молекул, и ЖК в том числе, представляет для них единственную возможность достичь клеток. Взаимодействие альбумин – лиганд обратимо.

Предполагается, что потеря альбумином способности связывать ЖК является одним из факторов его катаболизма. Как подробно описано в обзоре В.Н.Титова [14], в ассоциации с альбумином жирная кислота проходит через эндотелий, межклеточную жидкость и далее диффундирует через мембрану клеток, обеспечивая энергетическим субстратом как глубокие слои стенки сосудов, так и клетки тканей.

Трансмембранный транспорт ЖК осуществляется путем кавеолин-стимулированного эндоцитоза, который происходит только с комплексом (альбумин-ЖК), но не со свободными жирными кислотами. При высокой концентрации в крови жирных кислот наряду с формированием комплекса (альбумин + насыщенная ЖК) часть их остается свободной, формируя недиссоциированные (т.е. не имеющие заряда) мицеллярные структуры.

Циркулирующие в свободном виде и недиссоциированные жирные кислоты обладают сильным токсическим эффектом, в частности, проявляют выраженное аритмогенное и гипертензивное действие, т.к. они, встраиваясь в мембраны, формируют неспецифические ионные каналы, повышают жидкость мембраны и стимулируют нерегулируемые потоки ионов, меняют активность Na^+/K^+ -АТФазы и Ca^{2+} -АТФазы, в результате чего нарушают функцию клеток, а также ингибируют активный транспорт в клетки полиеновых ЖК. Высокий уровень свободных ЖК обладает иммуносупрессивным действием и ингибирует цитотоксичность лимфоцитов. В итоге формируется особое состояние – метаболический стресс-синдром, в основе которого лежит повышение в крови уровня свободных ЖК и их токсическое действие на структуру и функцию клеточных мембран [14]. При молярном отношении ЖК/альбумин, равном единице, все незэстерифицированные ЖК (НЭЖК) связаны с альбумином. Более высокое соотношение свидетельствует о встраивании части свободных НЭЖК в мембраны клеток. Отношение 4:1 указывает на то, что большинство НЭЖК связано с мембранами клеток.

Ранее, с помощью метода, основанного на использовании специфичного для альбумина флуоресцентного зонда К-35, нами было показано, что у больных на гемодиализе резко снижается связывающая способность альбумина при нормальных величинах общей концентрации, что свидетельствует о загруженности активных центров альбумина токсинами и продуктами протеолиза [18]. Однако возможно,

что низкая флуоресценция зонда К-35, по крайней мере частично, связана с заполнением активных центров жирными кислотами. В любом случае резерв связывания альбумина снижен и это приводит к резкому повышению индекса токсичности, характеризующего степень интоксикации всего организма.

Лечение гемодиализом создает, по меньшей мере, две предпосылки для проявления токсического эффекта свободных ЖК: ацидоз и гепаринизация при подключении к диализному аппарату. Гепарин, как известно, резко стимулирует постгепариновую липопроотеидлипазу крови, катализирующую гидролиз триглицеридов в составе ЛПОНП в положении 1 и 3, т.е. отщепление именно насыщенных ЖК, для связывания которых и необходим альбумин. Ацидоз снижает диссоциацию ЖК и уменьшает их способность связываться с альбумином.

Благодаря особенностям своего строения альбумин способен к различным конформационным перестройкам, и это позволяет ему участвовать в неспецифических реакциях адаптации. О возможности изменений физико-химических свойств и конформационного состояния альбумина при заболеваниях почек свидетельствуют работы А.Д.Кожевникова и соавт. [6, 7]. По мнению этих авторов, усиленное связывание мочевины альбумином при ХГН меняет конформацию молекулы белка и предохраняет его от воздействия протеаз. Кроме того, в этих работах показано наличие сдвига спектров флуоресценции альбумина больных ХГН в коротковолновую область, что трактуется как изменение третичной и вторичной структуры белка.

В 1973 – 1986 годах Г.В.Троицкий и соавт. провели ряд исследований, показавших наличие в сыворотке крови больных с различными заболеваниями особой формы альбумина, которая, в отличие от обычной, не способна растворяться в этиловом спирте после осаждения трихлоруксусной кислотой [1, 2, 15]. Эта форма, которую авторы называли модифицированным альбумином, электрофоретически и иммунологически идентична обычной, нативной форме. Свойства и функции модифицированного альбумина остаются малоизученными в силу сложности методических подходов.

Задачей настоящей работы явилось изучение физико-химических свойств альбумина, выявление модифицированного альбумина и выяснение его роли у уремических больных, леченных с помощью регулярного бикарбонатного гемодиализа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 20 пациентов (12 мужчин и 8 женщин) с хронической почечной недостаточностью, получавших лечение регулярным бикарбонатным гемодиализом в течение 8 – 114 месяцев, в среднем $49,5 \pm 7,4$ мес.

Средний возраст больных составил $48,2 \pm 2,8$ года (25 – 65 лет). Причиной развития терминальной ХПН послужили следующие заболевания: ХГН – 14 случаев; мочекаменная болезнь с вторичным хроническим пиелонефритом – 2 случая; васкулит – 2; амилоидоз – 1; хронический интерстициальный нефрит – 1 случай.

Все больные с ХПН получали лечение гемодиализом в стандартном режиме – 3 раза в неделю по 4 – 4,5 часа на аппаратах «Fresenius 2008», «Altin-Nikisso», «HD-Secura». В табл.1 представлены основные клиничко-лабораторные параметры пациентов, получающих лечение программным гемодиализом.

Таблица 1

Клиничко-лабораторные параметры гемодиализных больных ($\bar{X} \pm m$), n=20

Показатель	Значение
Пол, м/ж	12/8
Возраст, годы	$48,2 \pm 2,8$
Длительность гемодиализной терапии, мес.	$49,5 \pm 7,4$
Гемоглобин, г/л	$90,2 \pm 4,2$
Креатинин крови, ммоль/л	$1,02 \pm 0,03$
Мочевина крови, ммоль/л	$31,2 \pm 1,9$
"Доза диализа", КТ/В	$1,28 \pm 0,07$
АЛТ, ммоль/л(·)час	$0,269 \pm 0,042$
АСТ, ммоль/л(·)час	$0,163 \pm 0,023$
Щелочная фосфатаза, мккат/л	$3,17 \pm 0,48$

Контрольная группа состояла из 36 здоровых доноров (22 мужчины и 14 женщин), средний возраст которых составил $41,1 \pm 1,2$ года.

Материалом исследования являлась сыворотка крови, взятой из артериовенозной фистулы при подключении к диализному аппарату. У доноров кровь брали утром натощак из локтевой вены.

Для оценки состояния альбумина сыворотки крови использовался комплекс лабораторных биохимических исследований, включавший в себя определение общей концентрации альбумина, фракций нативного и модифицированного альбумина, содержания общих сульфгидрильных групп (SH-гр.), уровня неэстерифицированных жирных кислот. Кроме этого определяли содержание общего белка.

Все показатели, характеризующие состояние альбумина и его свойства, определяли как в сыворотке крови, так и в растворимой фракции альбумина, полученной после частичного осаждения глобулинов сульфатом аммония при 40%-ном насыщении раствора солью (высаливании).

Концентрацию альбумина определяли унифицированным методом по реакции с бромкрезоловым зеленым [8] с помощью наборов НПФ "Абрис+".

Фракции нативного и модифицированного альбумина определяли методом Г.В.Троицкого [16]. Метод основан на способности нативного альбумина (НАЛБ) растворяться в спирте после осаждения трихлоруксусной кислотой (ТХУ), модифицированный альбумин (МАЛБ) при такой обработке остается в осадке. К белковому раствору (разведенная сыворотка или фракция после осаждения) по каплям добавляли равный объем 20%-ного раствора ТХУ и центрифугировали 10 минут при 3000 об./мин. Осадок дважды промывали 5%-ным раствором ТХУ, затем растворяли в 80%-ном этаноле, выдерживали 30 минут при температуре 8 °С и центрифугировали 10 минут при 4000 об./мин. Содержание общего белка в супернатанте определяли биуретовым методом. Для кислых спиртовых растворов использовали биуретовый реактив, приготовленный на 1N гидроксиде натрия. Для построения калибровочной кривой точную навеску

альбумина (бычий сывороточный альбумин для вирусологических исследований) растворяли в 70%-ном этаноле с 10%-ным содержанием ТХУ. В холостую пробу вместо биологического материала добавляли 0,1 мл 10%-ного раствора ТХУ в 70%-ном этиловом спирте [3].

Сульфгидрильные группы определяли в классической реакции Элмана [22].

Свободные (неэтерифицированные) жирные кислоты определяли спектрофотометрическим методом [10].

Содержание общего белка определяли унифицированным методом по биуретовой реакции [8] с помощью наборов НПФ "Абрис+".

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [9, 19]. Методы дескриптивной статистики включали в себя оценку среднего арифметического ($\bar{X}$), средней ошибки среднего значения (m). Для сравнения двух групп применяли U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Для сравнения парных (сопряженных) выборок использовали парный Ud-критерий Вилкоксона. Использовали также t-критерий Стьюдента и методы корреляционного анализа (t-критерий Кендела) [4]. Статистическая обработка материала выполнялась на ПЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа

Таблица 2

Исследуемые показатели доноров и больных, получающих гемодиализную терапию
($\bar{X} \pm m$, в скобках указано число обследованных лиц)

Показатель	Сыворотка крови			Растворимая фракция (после высаливания)			P ₁₋₃	P ₂₋₄
	доноры	гемодиализные больные	P ₁₋₂	доноры	гемодиализные больные	P ₃₋₄		
Общий белок, г/л	69,4±1,3 (36)	69,1±0,7 (20)	>0,05	38,3±1,0 (36)	36,7±1,1 (20)	>0,05	<0,0001	<0,0001
Альбумин, г/л	38,3±0,6 (36)	36,0±0,6 (20)	<0,01	29,7±0,8 (36)	26,1±0,8 (20)	<0,005	<0,0001	<0,0001
Альбумин, ммоль/л	0,569±0,011 (24)	0,543±0,009 (20)	<0,01	0,452±0,016 (24)	0,394±0,012 (20)	<0,005	<0,0001	<0,0001
T-SH, ммоль/л	0,616±0,012 (24)	0,409±0,015 (20)	<0,0001	0,430±0,011 (24)	0,326±0,012 (20)	<0,0001	<0,0001	<0,0001
T-SH/альбумин	1,09±0,08 (24)	0,760±0,040 (20)	<0,0001	0,970±0,020 (24)	0,840±0,030 (20)	<0,01	<0,05	<0,001
НЭЖК, ммоль/л	0,454±0,035 (24)	0,429±0,044 (16)	>0,05	0,477±0,31 (24)	0,344±0,027 (16)	<0,005	>0,05	>0,05
НЭЖК/альбумин	0,800±0,030 (24)	0,790±0,080 (16)	>0,05	1,080±0,080 (24)	0,900±0,080 (16)	>0,05	<0,0001	>0,05
МАЛБ, г/л	11,40±0,91 (12)	11,76±0,93 (20)	>0,05	-	4,33±0,60 (20)	-	-	<0,0001
МАЛБ, % от АЛБ	28,8±1,9 (12)	32,3±2,2 (20)	>0,05	-	16,0±1,9 (20)	-	-	<0,0001
НАЛБ, г/л	27,9±0,7 (12)	24,3±0,8 (20)	<0,002	-	21,8±0,6 (20)	-	-	<0,0002

Примечания: Сокращения соответствуют сокращениям в тексте; прочерк означает отсутствие данных.

(Statistica for Windows v.5.0). Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 2 представлены результаты определения изучаемых показателей у здоровых лиц (доноров) и уремических больных, получающих регулярное лечение программным гемодиализом. В сыворотке крови обеих групп не обнаружено различий в содержании общего белка, НЭЖК и модифицированного альбумина. Общее содержание альбумина у гемодиализных больных немного снижено по сравнению с донорами, но в среднем находится в пределах нормы. Содержание нативного альбумина в группе больных также несколько снижено (в среднем на 13 %, $p < 0,002$). Таким образом, более низкое содержание альбумина у гемодиализных больных связано с уменьшением доли нативной формы альбумина.

Содержание свободных SH-групп, равно как и молярное соотношение SH-гр./альбумин, снижено у гемодиализных больных в значительной степени (на 34 и 30% соответственно, $p < 0,0001$). Поскольку доля снижения обоих показателей примерно одинакова, можно с уверенностью считать, что падение уровня сульфгидрильных групп объясняется не уменьшением содержания альбумина, а окислением SH-групп вследствие стимуляции реакций свободнорадикального окисления с образованием дисульфидных мостиков, приводящим к появлению смешанных дисульфидов или димерных форм альбумина. Таким образом, около трети SH-групп альбумина больных, леченных с помощью гемодиализа, находится в окисленном состоянии.

Использование высаливания с помощью раствора сульфата аммония с целью частичной очистки альбумина показало, что в растворимой фракции остается приблизительно одинаковое количество альбумина – около 78% у доноров и 73% у гемодиализных больных, что свидетельствует о достаточно высокой устойчивости белка к высаливанию в обеих группах. Альбумин-глобулиновый коэффициент в результате очистки увеличился с 1,36 до 4,2 у доноров и с 1,10 до 2,70 у больных, содержание глобулинов снизилось в 3,1 раза. Уровень свободных SH-групп в растворимой фракции, так же как и в сыворотке крови, в донорской группе достоверно выше (на 32%, $p < 0,0001$). Но если в донорской группе при высаливании уровень SH-

групп снижается приблизительно на 30%, то в группе больных – только на 20%. За счет этого в растворимой фракции достоверно повышается молярное соотношение SH-гр./альбумин – с 0,76 до 0,84 ($p < 0,001$). Это указывает на преобладание в растворимой фракции пула альбумина с восстановленными SH-группами.

Практически все НЭЖК остаются в растворимой фракции, и их содержание находится в пределах нормальных величин как у доноров, так и у гемодиализных больных (при заборе крови перед подключением к диализному аппарату и до гепаринизации).

Значительные различия выявлены относительно растворимости нативного и модифицированного альбумина у гемодиализных больных при высаливании сульфатом аммония (в группе доноров такие исследования не проводились). Оказалось, что в растворимой фракции остается большая часть нативной формы альбумина (НАЛБ) – 89,7% и значительно меньшая – модифицированной формы (МАЛБ) – всего около 37%. Таким образом, эти две формы четко различаются по способности выпадать в осадок при высаливании: модифицированный альбумин представляет собой малорастворимую форму альбумина, нативный – высокорастворимую форму. Эти данные представлены на рис. 1.

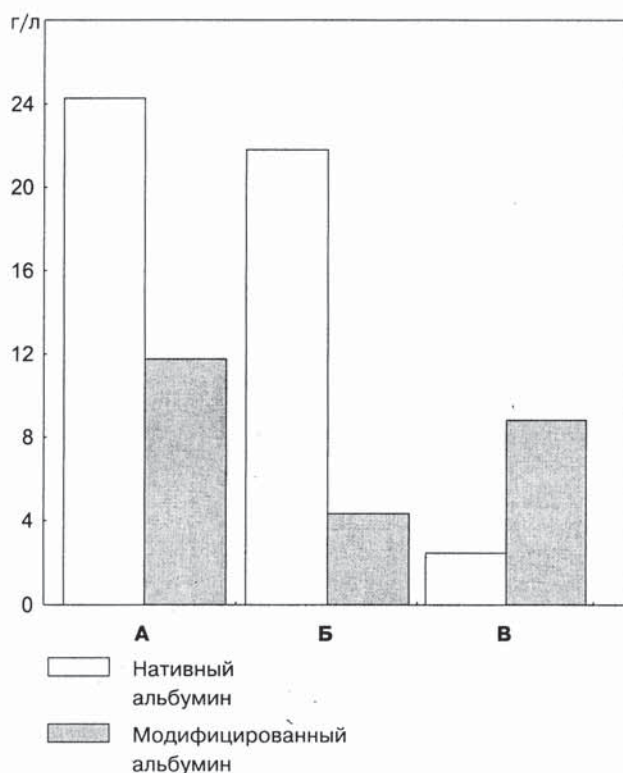


Рис. 1 Содержание нативного и модифицированного альбумина в сыворотке крови гемодиализных больных (А), в растворимой фракции (Б) и в осадке (В), полученных при высаливании.

Одной из основных функций альбумина является связывание НЭЖК. В процессе процедуры гемодиализа уровень НЭЖК может значительно повышаться и таким образом превышать сорбционную емкость альбумина. Если молярное соотношение НЭЖК/альбумин превышает величину, равную двум, это свидетельствует о том, что все высокоаффинные центры связывания заняты, а если оно приближается к четырем, то большая часть НЭЖК находится в несвязанном состоянии, и таким образом возникают условия для формирования метаболического стресс-синдрома. С целью выяснения такой возможности была проведена отдельная серия исследований, в которой определялось содержание альбумина и НЭЖК перед началом процедуры гемодиализа и в самом ее конце. Результаты представлены на рис.2. Как видно из этого рисунка, в конце сеанса имеет место более чем четырехкратный подъем уровня НЭЖК за счет активации липопротеидлипазы под влиянием гепарина. Так как содержание альбумина в течение процедуры нарастает незначительно, то в конце сеанса резко повышается соотношение НЭЖК/альбумин (в среднем до величины 2,79). Таким образом, действительно, гемодиализ создает возможность развития метаболического стресс-синдрома. В междиализный период уровень НЭЖК нормализуется.

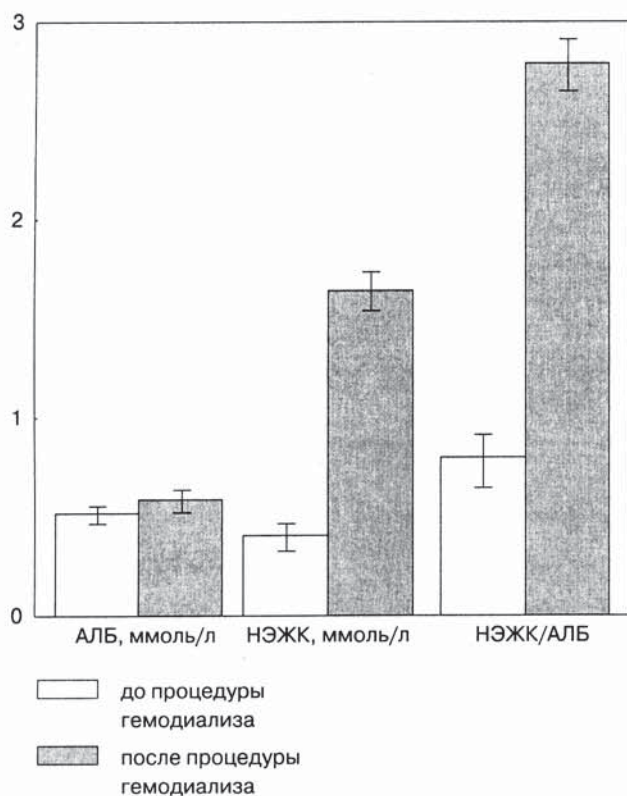


Рис.2. Содержание альбумина и незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови гемодиализных больных до и после процедуры гемодиализа.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Выполненные исследования показывают, что уровень альбумина сыворотки крови гемодиализных больных мало отличается от уровня альбумина сыворотки крови доноров. Достаточно низкое содержание альбумина у доноров ($38,3 \pm 0,6$ г/л) отражает негативные тенденции влияния повышенных техногенных факторов на организм и снижение потребления пищевого белка, что отмечают и другие авторы [5]. В солевых растворах альбумин достаточно устойчив – при 40%-ном насыщении сульфатом аммония в осадок выпадает около 22% его у доноров и 27% – у больных. Следовательно, пул альбумина в крови неоднороден и часть его даже у здоровых людей имеет измененную конформацию и/или электрический заряд. Этот вывод согласуется с литературными данными о том, что около 10–15% альбумина сыворотки крови здоровых людей представлено минорными фракциями с величиной $pI=5,2-7,4$ [12, 17]. Содержание МАЛБ в обеих группах составляет около трети от общего количества альбумина и прямо пропорционально его уровню в крови, о чем свидетельствует положительная корреляционная зависимость между ними ($r=0,48$, $n=12$, $p<0,05$ и $r=0,49$, $n=20$, $p<0,01$, соответственно). В донорской группе уровень МАЛБ у мужчин достоверно выше, чем у женщин ($p<0,05$). Кроме того, обнаружено снижение содержания нативной формы альбумина (НАЛБ) с возрастом ($r=-0,45$, $n=12$, $p<0,05$). В группе больных такая зависимость не выявлена. В процессе очистки альбумина путем высаливания в растворимой фракции остаются обе формы альбумина, но преобладает НАЛБ, тогда как две трети МАЛБ выпадают в осадок.

Как уже отмечалось, содержание НЭЖК и молярное соотношение НЭЖК/альбумин до сеанса гемодиализа находятся в пределах нормы, но к концу его эти величины резко возрастают, создавая предпосылки для реализации метаболического стресс-синдрома, в основе которого лежит токсический эффект свободных жирных кислот на мембраны, в том числе и на мембраны кардиомиоцитов. Возможно, это явление лежит в основе возникновения ряда сердечно-сосудистых осложнений, и в первую очередь аритмий, в процессе сеанса гемодиализа, что требует детального анализа.

В модельных опытах показано, что альбумин со свободной SH-группой (меркаптальбумин) способен связывать меньше НЭЖК по сравнению с альбумином, у которого SH-группа находится в окисленном состоянии [23]. Наши исследования

показали, что у гемодиализных больных, в отличие от здоровых лиц, резко снижен уровень SH-групп. В нормальных условиях на одну молекулу альбумина приходится одна свободная SH-группа, так что молярное соотношение SH-гр./альбумин должно приближаться к единице. Это условие выполняется у лиц донорской группы, где соотношение SH-гр./альбумин составляет величину $1,09 \pm 0,08$. Соответственно с увеличением уровня альбумина возрастает и содержание SH-групп (рис. 3, а). Однако у гемодиализных больных по мере увеличения уровня альбумина содержание SH-групп, напротив, снижается (рис. 3, б), следствием чего является падение молярного соотношения SH-гр./альбумин до величины $0,76 \pm 0,04$. У пациентов на гемодиализе между уровнем альбумина сыворотки крови и содержанием SH-групп отмечается отрицательная корреляционная взаимосвязь ($r = -0,44$, $n=20$, $p<0,01$). Таким образом, свойства альбумина у них резко изменены: около трети SH-групп находится в окисленном состоянии, а это отражается как на конформации белковой глобулы, придавая ей дополнительную жесткость [14], так и на возможности образовывать связи с лигандами по типу смешанных дисульфидов. Это предположение согласуется с литературными данными о стимуляции свободнорадикальных модификаций белков при азотемии [21].

Мы считаем возможным высказать предположение, что снижение уровня SH-групп в альбумине гемодиализных больных является приспособительно-компенсаторным механизмом, повышающим сродство альбумина к НЭЖК и таким образом снижающим токсический эффект избытка образующихся под воздействием постгепариновой липопропротеидлипазы НЭЖК. В пользу такого предположения свидетельствует, с одной стороны, положительная корреляционная взаимосвязь между уровнями альбумина и НЭЖК у пациентов, получающих гемодиализную терапию ($r=0,49$, $n=16$, $p<0,01$), и с другой – отрицательная зависимость содержания SH-гр. от содержания альбумина, чего не наблюдается в донорской группе. Кроме того, обнаружена обратная зависимость между молярными соотношениями SH-гр./альбумин и НЭЖК/альбумин ($r = -0,38$, $n=16$, $p<0,05$), что также свидетельствует об антагонистических взаимодействиях в отношении связывания НЭЖК окисленной

и восстановленной по SH-группе формой альбумина. В донорской группе такие корреляционные взаимосвязи не обнаружены, поэтому наши рассуждения касаются только свойств альбумина у гемодиализных больных, то есть в условиях той патологии, где выброс избытка НЭЖК и возможность развития метаболического стресс-синдрома является обычным спутником сеанса гемодиализа в результате гепаринизации. Что же касается вопроса о том, в какой именно форме альбумина – МАЛБ или НАЛБ – преобладают окисленные SH-группы, то ответ на него требует дополнительных исследований, хотя некоторые косвенные данные и, в частности, наличие достоверной отрицательной корреляции между уровнями МАЛБ и SH-групп ($r = -0,42$, $n=20$, $p<0,01$) наводят на мысль о преобладании в структуре МАЛБ окисленных SH-групп в виде дисульфидных связей. Возможно, это обстоятельство является причиной снижения его растворимости в солевых растворах.

Отсутствие зависимости содержания альбуми-

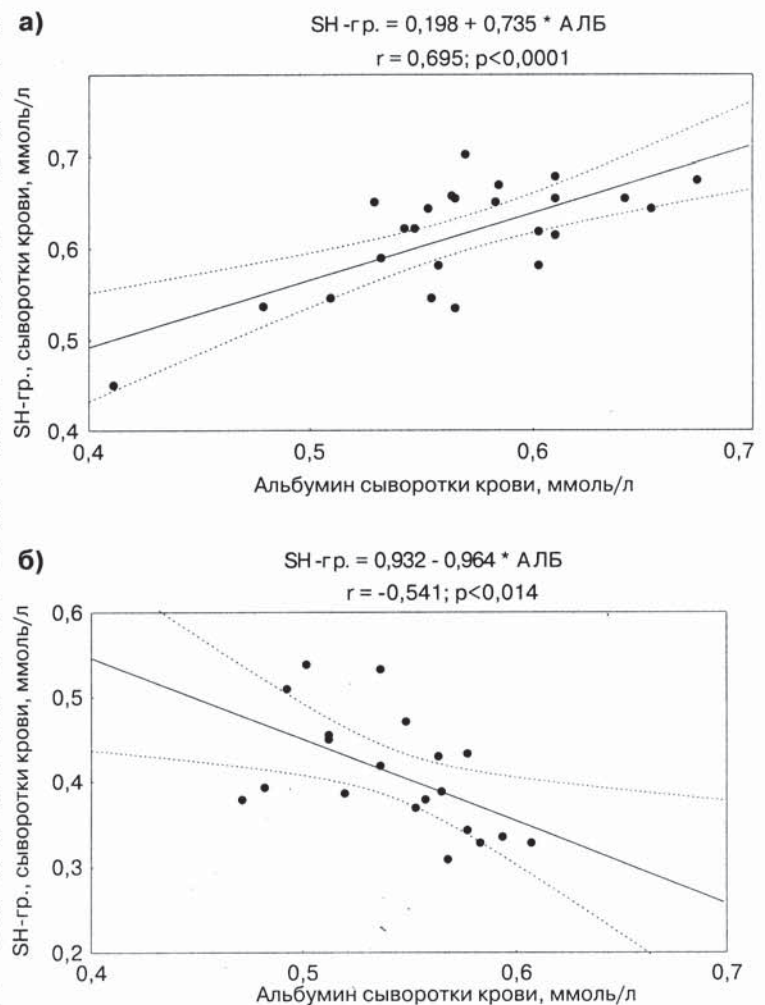


Рис. 3. Взаимосвязь между содержанием альбумина (АЛБ) и уровнем восстановленных тиолов (SH-гр.) в сыворотке крови доноров (а) и больных, получавших лечение гемодиализом (б).

на и его модифицированной формы от пола и возраста у гемодиализных больных, в отличие от здоровых людей, указывает на превалирующую роль почечной патологии и характера лечебного воздействия у этих лиц. Для характеристики состояния пациента крайне важны сроки его пребывания на гемодиализной терапии, «доза диализа», выраженная величиной КТ/V, а также уровень гемоглобина. С увеличением сроков лечения больного с помощью гемодиализа происходит постепенное истощение организма и усиление катаболических процессов, что отмечено многими авторами [11, 20]. Корреляционный анализ показал, что между уровнем альбумина растворимой фракции и длительностью гемодиализной терапии обнаруживается отрицательная взаимосвязь ($\tau = -0,54$, $n=20$, $p<0,001$); кроме того, обратная зависимость отмечена и между длительностью нахождения на гемодиализе и уровнем НАЛБ в растворимой фракции ($\tau = -0,58$, $n=20$, $p<0,001$), но прямая - с количеством альбумина, выпавшего в осадок в процессе высаливания (в котором, как указывалось, 75% альбумина представлено МАЛБ, см. рис.1). Таким образом, по мере увеличения сроков пребывания на гемодиализе снижается содержание НАЛБ растворимой фракции, но нарастает содержание МАЛБ в осадке.

Величина КТ/V, отражающая эффективность гемодиализной процедуры, также отрицательно коррелирует с уровнем общего белка и НАЛБ растворимой фракции ($\tau = -0,44$, $n=20$, $p<0,01$ и $\tau = -0,42$, $n=20$ $p<0,01$, соответственно), но положительно - с количеством альбумина, выпавшего в осадок, т.е. фактически с МАЛБ. Таким образом, с эффективностью очистки крови во время сеанса гемодиализа связан качественно измененный альбумин - МАЛБ, в составе которого уровень свободных SH-групп ниже (между КТ/V и уровнем SH-групп также имеется отрицательная взаимосвязь: $\tau = -0,33$, $n=20$ $p<0,05$).

Между уровнем гемоглобина и исследуемыми показателями также выявлены множественные корреляционные взаимосвязи. Так, содержание гемоглобина положительно коррелирует с уровнем общего альбумина сыворотки ($\tau = 0,49$, $n=20$, $p<0,005$), с содержанием НЭЖК ($\tau = 0,45$, $n=16$, $p<0,05$) и с МАЛБ ($\tau = 0,38$, $n=20$ $p<0,05$), но отрицательно - с концентрацией SH-гр. ($\tau = -0,40$, $n=20$ $p<0,05$) и с молярным соотношением SH-гр./альбумин ($\tau = -0,42$, $n=20$ $p<0,05$).

Из других показателей обращает на себя внимание отрицательная взаимосвязь между активностью щелочной фосфатазы и величиной

МАЛБ ($\tau = -0,36$, $n=20$ $p<0,05$) и положительная - с величиной НАЛБ ($\tau = 0,35$, $n=20$ $p<0,05$) и с отношением SH-гр./альбумин ($\tau = 0,33$, $n=20$ $p<0,05$). Если считать, что повышение уровня щелочной фосфатазы связано с прогрессированием вторичного гиперпаратиреоза, то более высокий уровень МАЛБ отражает более благоприятное его течение. Таким образом, если анализировать взаимосвязи уровня МАЛБ с важнейшими клинко-лабораторными показателями, характеризующими состояние больных на гемодиализе, то создается впечатление, что модифицированная форма альбумина гемодиализных больных играет некую позитивную роль в поддержании метаболического гомеостаза. Предположительно эта роль заключается в более успешном связывании НЭЖК и предотвращении развития метаболического стресс-синдрома.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в настоящем исследовании результаты свидетельствуют о важности изучения не только содержания, но и свойств альбумина у больных с терминальной ХПН, леченных с помощью регулярного гемодиализа. В работе показано, что альбумин сыворотки крови этих больных содержит гораздо меньше свободных сульфгидрильных групп по сравнению со здоровыми лицами, что связано с окислительной модификацией и является причиной изменения конформации белковой глобулы. Установлено наличие модифицированной формы альбумина (МАЛБ), содержание которой составляет около трети от общего количества альбумина. При очистке альбумина высаливанием с помощью 40%-ного раствора сульфата аммония в растворимой фракции уровень МАЛБ резко уменьшается, что свидетельствует о его более низкой растворимости по сравнению с нативным альбумином. Использование результатов корреляционного анализа позволяет предполагать, что МАЛБ у гемодиализных больных выполняет определенную компенсаторно-приспособительную функцию, стабилизирующую состояние больных на гемодиализе. По-видимому, МАЛБ обладает более высокой способностью связывать НЭЖК, уровень которых резко возрастает к концу сеанса гемодиализа за счет активации гепаринзависимой липопротеидлипазы и таким образом уменьшает токсический эффект свободных жирных кислот, лежащий в основе метаболического стресс-синдрома.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Багдасарьян С.Н., Касимова Г.А., Клишевич И.Б., Фоменко О.Г. Иммунологическая характеристика сывороточного альбумина, модифицированного при патологии // Молекуляр. биология. - Киев, 1982. - Вып.33. - С.68-71.
2. Багдасарьян С.Н., Троицкий Г.В., Алахов Ю.Б. Модификация сывороточного альбумина при патологии // Докл. АН СССР. - 1980. - Т.255, N1. - С.222 - 224.
3. Багдасарьян С.Н., Троицкий Г.В., Вершинин А.А. Количественный метод оценки конформационных изменений альбумина сыворотки крови // Укр. биохим. журн. - 1979. - N4. - С. 439-442.
4. Дрейпер Т., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ / В 2-х томах: Пер. с англ. - 2-е изд. - М.: Финансы и статистика, 1986. - Т.1 - 366 с. - Т.2 - 351 с.
5. Гилямирова Ф.Н., Радомская В.М., Баишева Г.М., Кротова И.Г. Традиционный анализ крови: новые экологические индуцированные тенденции // Клинич. лаб. диагностика. - 1999. - N10. - С.27.
6. Кожевников А.Д., Пархоменко Т.В., Чуприна Л.В. Обнаружение модифицированных форм сывороточного альбумина у больных гломерулонефритом с помощью спектрофлуориметрии // Тер. арх. - 1994. - N6. - С.26-29.
7. Кожевников А.Д., Сазонец Г.И. Связывание мочевины с белками сыворотки крови в норме, при хронической почечной недостаточности и при нефротическом синдроме // Тер. арх. - 1984. - N7. - С.44-47.
8. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотническая Р.П. и др. / Ред. В.В. Меньшиков. - М.: Медицина, 1987. - 368 с.
9. Поллад Дж. Справочник по вычислительным методам статистики / Пер. с англ. - М.: Финансы и статистика, 1982. - 344с.
10. Прохоров М.Ю., Тиунов М.Г., Шакалис Д.А. Простой колориметрический микрометод определения свободных жирных кислот // Лаб. дело. - 1977. - N9. - С.535-536.
11. Румянцев А.Ш. Особенности обмена белков у больных с хроническим гломерулонефритом // Нефрология. - 2001. - Т.5, N1. - С.7-18.
12. Соколова Н.Н. Изоэлектрическое фокусирование альбумина сыворотки крови у больных гломерулонефритом и циррозом печени: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.05 / Крымский медицинский институт МЗ УССР. - Харьков, 1990. - 22 с.
13. Соркина Д.А. Структурные аспекты транспортной функции сывороточного альбумина // Вопр. мед. химии. - 1988. - N2. - С.8-16.
14. Титов В.Н. Альбумин, транспорт насыщенных жирных кислот и метаболический стресс-синдром (обзор литературы) // Клинич. лаб. диагностика. - 1999. - N4. - С.3-11.
15. Троицкий Г.В., Багдасарьян С.Н. Новый тип микрогетерогенности альбумина плазмы крови // Бюл. эксперим. биологии и медицины. - 1973. - N8. - С.48-50.
16. Троицкий Г.В., Багдасарьян С.Н. Гетерогенность альбумина плазмы крови при некоторых патологиях // Вопр. мед. химии. - 1974. - N2. - С.121-126.
17. Троицкий Г.В., Шараева Т.К., Апишный Г.Ю., Мамин В.В. Тиол-дисульфидный обмен как механизм образования минорных фракций альбумина с рI 5,2-7,4 при патологиях // Украинский биохимический журнал. - 1986. - Т.58, N5. - С.12-22.
18. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Куликова А.И. и др. Использование флуориметрического метода определения общей и эффективной концентрации альбумина в сыворотке крови больных с заболеваниями почек // Нефрология. - 1998. - Т.2, N4. - С.37-42.
19. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. - М.: Медицина, 1975. - 295 с.
20. Kopple J.D. Pathophysiology of protein-energy wasting in chronic renal failure // J. Nutr. - 1999. - Vol. 129, Suppl. 1S. - P. 247S-251S.
21. Miyata T., Saito A., Kurokawa K., van Ypersele de Strihou C. Advanced glycation and lipoxidation end products: reactive carbonyl compounds-related uraemic toxicity // Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - Vol.16, Suppl.4. - P.8-11.
22. Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Anal. Biochemistry. - 1968. - Vol. 25, N1-3. - P.192-205.
23. Takabayashi K., Imada T., Saito Y., Inada Y. Coupling between fatty acid binding and sulfhydryl oxidation in bovine serum albumin // Europ. J. Biochem. - 1983. - Vol.136. - P.291-295.

Поступила в редакцию 17.11.2001 г.

© И.А.Волчегорский, А.Н.Попов, 2002
УДК 616.613-003.7-089.87-06-036.8:616.61-002.3

И.А.Волчегорский, А.Н.Попов

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ПСИХОМЕТРИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ АТАКИ ОСТРОГО ПИЕЛОНЕФРИТА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНОЙ НЕФРОЛИТОТОМИИ (ПСИХОМЕТРИЧЕСКОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПИЕЛОНЕФРИТА)

I.A.Volchegorsky, A.N.Popov

PREOPERATIVE PSYCHOMETRICAL PROGNOSIS OF AN ATTACK OF ACUTE PYELONEPHRITIS AFTER PERCUTANEOUS NEPHROLITHOTOMIA (PSYCHOMETRICAL PROGNOSIS OF PYELONEPHRITIS)

Челябинская государственная медицинская академия, Челябинская городская клиническая больница N 5

РЕФЕРАТ

У больных нефролитиазом установлено соответствие между показателями личностно-характерологического профиля и реактивностью основных клеточных эффекторов острого воспаления - нейтрофильных гранулоцитов крови. Продemonстрирована принципиальная возможность предоперационного прогнозирования атаки пиелонефрита после чрескожной нефролитотомии по параметрам психологического состояния пациентов. Предложенный алгоритм психометрического прогнозирования, атаки пиелонефрита оказывается оправданным в 82,8% случаев.

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, личностно-характерологический профиль, чрескожная нефролитотомия, послеоперационная атака пиелонефрита.

ABSTRACT

Nephrolithiasis patients were found to have a correlation between the indexes of the personal-characterological profile and the reactivity of the main cellular effectors of acute inflammation - neutrophilic granulocytes of blood. The principal possibility of preoperative prognosis of an attack of pyelonephritis after percutaneous nephrolithotomia according to the parameters of the patients' psychological state was demonstrated. The proposed algorithm of psychometrical prognosis of an attack of pyelonephritis proves to be valid in 82.8% of cases.

Key words: neutrophilic granulocytes, personal-characterological profile, percutaneous nephrolithotomia, postoperative attack of pyelonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

Чрескожная нефролитотомия (ЧН) является современным высокоэффективным методом эндоскопического лечения нефролитиаза.

Несмотря на относительно щадящий характер этого вмешательства, послеоперационный период (ПП) ЧН нередко осложняется атакой острого пиелонефрита [1,4,5]. Бактериологический подход к прогнозированию этого осложнения оказался недостаточно информативным в связи с отсутствием значимых различий по частоте встречаемости и характеру бактериурии у больных с высоким и низким риском развития послеоперационного пиелонефрита [5]. Значительно эффективнее оказался комплексный прогностический алгоритм, основанный на предоперационной оценке иммунного статуса и содержания перекисленных липидов в крови

больных [1, 5]. При этом было установлено, что вероятность послеоперационной атаки пиелонефрита во многом зависит от исходного функционального состояния клеточных эффекторов острого воспаления – нейтрофильных гранулоцитов (НГ). Известно, что активированные *in vitro* НГ секретируют иммунотропный фактор (нейтрофилокин) [3], введение которого экспериментальным животным подавляет их поведенческую активность [2]. Это свидетельствует о перспективности психометрического подхода к предоперационному прогнозированию атаки острого пиелонефрита после планового проведения ЧН. Представленная статья посвящена обоснованию такого подхода путем изучения взаимосвязей между риском развития послеоперационного пиелонефрита, функциональным состоянием циркулирующих НГ и личностно-

характерологическим профилем больных нефролитиазом в предоперационном периоде ЧН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 больных нефролитиазом, поступивших в отделение эндоурологии для планового проведения ЧН. По результатам стандартного клинко-лабораторного обследования у всех больных был исключен острый воспалительный процесс. За 24 часа до операции, натощак, у больных брали кровь для стандартного клинко-лабораторного обследования и оценки функционального статуса НГ. Параллельно проводилось исследование личностно-характерологического профиля с использованием опросника Кеттелла 16 PF [6]. Функциональное состояние НГ изучали с помощью стандартных наборов («Реаккомплекс», Чита) для цитохимической реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) и определения фагоцитоза частиц полистирольного латекса. Помимо регистрации фоновых («спонтанных») показателей учитывали параметры фагоцитарной реакции и НСТ-теста в условиях стимуляции продигозаном *in vitro*. Функциональный резерв НГ по «респираторному взрыву» рассчитывали как отношение активности НСТ-теста продигозан-стимулированных клеток к «спонтанной» активности НСТ-теста. Аналогичным образом рассчитывали функциональный резерв по активности фагоцитоза. Помимо больных нефролитиазом, функциональное состояние НГ было изучено у 60 здоровых доноров (группа контроля). Всем больным в плановом порядке произведено чрескожное эндоскопическое удаление камней почек, при этом размеры камней варьировали от 12 до 80 мм по длиннику. Ретроспективно, в зависимости от клинического состояния больных в ПП, выделяли группу «реализованного риска» по ЧН-обусловленному пиелонефриту. Результаты предоперационного обследования этой группы сопоставляли с соответствующими данными больных, у которых ПП протекал без осложнений.

Достоверность различий оценивали с помощью критериев Стьюдента, Вилкоксона-Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица. Статистические взаимосвязи изучали с помощью корреляционного анализа. Для обработки психометрических

показателей дополнительно использовали дискриминантный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования было установлено, что больные группы «реализованного риска» (22 человека, 32,4%) существенно отличаются от больных с неосложненным течением ПП по предоперационным показателям функционального состояния НГ и психологического статуса. Как видно (таблица), опасность развития послеоперационного пиелонефрита связана с исходно повышенными значениями «спонтанной» активности фагоцитоза НГ и их функционального резерва по активности НСТ-теста. Это позволяет рассматривать предоперационную активацию НГ и увеличение их чувствительности к бактериальным липополисахаридам как факторы риска атаки пиелонефрита после ЧН.

Предоперационное состояние НГ больных с неосложненным течением ПП, наоборот, иллюстрируют исходную деактивацию полиморфно-ядерных лейкоцитов. В данной группе пациентов функциональный резерв НГ по активности НСТ-теста был достоверно снижен по сравнению с соответствующим показателем здоровых доноров ($1,06 \pm 0,06$ против $1,30 \pm 0,07$; $P < 0,05$). Не исключено, что снижение чувствительности НГ к стимулирующему действию бактериальных липополисахаридов снижает риск ЧН-индуцированного пиелонефрита. Помимо изложенных признаков предоперационного премирования НГ у больных группы «реализованного риска» отмечалось относительное снижение оценки по фактору Н (смелость) и вторичному фактору экстраверсии опросника Кеттелла (см. таблицу).

Предоперационные особенности функционального состояния нейтрофилов крови и личностных черт у больных с различным течением ПП ($\bar{X} \pm m$).

Показатели	Несложное течение ПП (n=46)	Послеоперационный пиелонефрит (n=22)
Спонтанная активность фагоцитоза НГ (%)	$37,4 \pm 2,3$	$42,6 \pm 2,0^*$
Функциональный резерв НГ по активности НСТ-теста (усл.ед.)	$1,06 \pm 0,06$	$1,28 \pm 0,1^*$
Оценка по шкале Н («смелость») опросника Кеттелла 16 PF (стены)	$6,27 \pm 0,25$	$5,38 \pm 0,39^*$
Оценка по вторичной шкале экстраверсии опросника Кеттелла 16 PF (стены)	$6,0 \pm 0,23$	$4,9 \pm 0,4^*$

Примечания:

1) * - $p < 0,05$ по сравнению с группой неосложненного течения ПП

2) в таблице представлены только те данные, по которым установлена достоверность межгрупповых различий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Важно подчеркнуть, что сдвиги личностно-характерологического профиля отрицательно коррелировали со способностью НГ к «респираторному взрыву» и фагоцитозу при стимуляции продигозаном *in vitro*. У пациентов группы «реализованного риска» вторичный фактор экстраверсии был связан обратной корреляционной зависимостью с активностью фагоцитоза ($\gamma = -0,66$; $p < 0,05$) и НСТ-теста ($\gamma = -0,72$; $p < 0,05$) обработанных продигозаном НГ. Вполне возможно, что положительное кондиционирование НГ в сосудистом русле вызывает секрецию нейтрофилогенных нейродепримирующих факторов, обуславливающих относительную интровертированность этих больных. Высказанное предположение согласуется с данными об угнетающем влиянии секреторного продукта НГ (нейтрофилокина) на поведение крыс в «открытом поле» [2].

В группе больных с благоприятным течением ПП отмечался качественно иной характер корреляционных связей между предоперационным состоянием НГ и показателями личностно-характерологического профиля. Показатели вторичного фактора экстраверсии прямо коррелировали с активностью НОТ-теста подигозанстимулированных НГ ($\gamma = -0,49$; $p < 0,05$) и величиной функционального резерва НГ по «респираторному взрыву» ($\gamma = 0,58$; $p < 0,05$). Отмечена также отрицательная корреляция между оценкой по шкале (гипотимия) и «спонтанной» активностью фагоцитоза НГ ($\gamma = -0,61$; $p < 0,05$). Полученные результаты позволяют считать, что предоперационные особенности личностно-характерологического профиля связаны с реактивностью клеточных эффекторов острого воспаления (НГ) и в определенной степени отражают риск атаки пиелонефрита после ЧН.

Справедливость последнего предположения подтвердилась в процессе дискриминантного анализа, который позволил получить количественный алгоритм предоперационного прогнозирования атаки пиелонефрита по результатам заполнения опросника Кеттелла 16 PF:

$$SI = -28,28 + 3,86 Fex + 0,58 I + 2,67 O + 0,85 B + 2,0 N - 1,26 A \\ SII = -23,58 + 2,39 Fex + 1,27 I + 2,3 O + 1,28 B + 1,39 N - 0,63 A,$$

где SI - сумма баллов для группы с благоприятным течением ПП; SII - сумма баллов для группы

риска по ЧН-индуцированному пиелонефриту; Fex - оценка по вторичной шкале экстраверсии в стенах; I - оценка по шкале «мягкосердечности» (стены); O - оценка по шкале гипотимии (стены); B - оценка по шкале интеллекта (стены); N - оценка по шкале проницательности (стены); A - оценка по шкале аффектотимии (стены).

При $SI < SII$ можно ожидать послеоперационную атаку пиелонефрита.

При $SI > SII$ прогнозируют благоприятное течение ПП. Полученный алгоритм прогноза статистически достоверен ($p < 0,01$) и оказывается оправданным в 82,8 % случаев, что не уступает точности интегрального прогноза по показателям иммунологического статуса и содержанию продуктов липопероксидации в крови [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Показатели личностно-характерологического профиля больных нефролитиазом отражают реактивность ключевых эффекторов острого воспаления - нейтрофильных гранулоцитов крови.

2. Предоперационное психометрическое изучение личностных черт больных нефролитиазом перед операцией позволяет количественно оценить риск атаки пиелонефрита после перкутанной нефролитотомии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волчегорский И.А., Попов А.Н. Предоперационные показатели иммунного статуса и липидной пероксидации как маркеры риска приступа пиелонефрита после чрескожной нефролитотомии // Бюл. exper. биол. мед. - 2000. - N 8. - С. 220-222.
2. Волчегорский И.А., Цейликман В.Э., Колесников О.Л. Разнонаправленность изменений иммунной реактивности и стресс-чувствительности как фактор выбора адаптационной стратегии в неблагоприятных условиях // Известия РАН. Серия биологическая. - 1998. - N 2. - С. 242-249.
3. Долгушин И.И., Зурочка А.В., Эберт Л.Я. Влияние нейтрофилокинов на иммунный ответ // Бюл. exper. биол. мед. - 1988. - N 9. - С. 330-331.
4. Мартов А.Г., Гущин Б.Л., Крендель Б.М. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений при чрескожном лечении нефроуретеролитиаза // Всероссийское общество урологов. Пленум: Материалы. - М., 2000. - С. 317-318.
5. Попов А.Н. Комплексное предоперационное прогнозирование развития острого пиелонефрита после перкутанной нефролитотомии: Автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2001. - 23 с.
6. Рукавишников А.А., Соколова М.В. Факторный личностный опросник Р.Кеттелла - 95. Руководство по использованию. - СПб.: ГП «Иматон», 1995. - 89с.

Поступила в редакцию 05.11.2001 г.

© В.Н.Запорожан, А.И.Гоженко, С.И. Доломатов, Л.В. Якименко, Т.Я. Москаленко, Е.В. Амбросийчук, Е.А.Доломатова, 2002
УДК [618.2:612.014.461]:611.61-072.7

*В.Н.Запорожан, А.И.Гоженко, С.И. Доломатов, Л.В. Якименко,
Т.Я. Москаленко, Е.В. Амбросийчук, Е.А.Доломатова*

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК У ЖЕНЩИН ПРИ НОРМАЛЬНОМ И ПАТОЛОГИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ В УСЛОВИЯХ ВОДНО-СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

*V.N.Zaporozhan, A.I.Gozhenko, S.I.Dolomatov, L.V.Yakimenko,
T.Ya.Moskalenko, E.V.Ambrosijchuk, E.A.Dolomatova*

FUNCTIONAL STATE OF THE KIDNEYS IN WOMEN WITH THE NORMAL AND PATHOLOGICAL COURSE OF PREGNANCY UNDER CONDITIONS OF WATER-SALT LOADING

Кафедры акушерства и гинекологии, общей и клинической патофизиологии, научно-исследовательский институт новых медицинских технологий и проблемных заболеваний Одесского Государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

В работе приведены данные клинических наблюдений функционального состояния почек небеременных женщин, беременных с физиологически протекающей беременностью и беременных с признаками фето-плацентарной недостаточности. Показано, что адаптация деятельности почек к условиям физиологической беременности заключается в повышении канальцевого транспорта ионов и воды при условии сохранения высокого уровня клубочковой фильтрации. Нарушение адаптационных механизмов регуляции водно-солевого обмена к условиям беременности является отличительным признаком функционального состояния почек при фето-плацентарной недостаточности. Найденные нарушения проявляются в изменениях осморегулирующей функции почек, увеличении экскреции хлора и кальция.

Ключевые слова: беременные, фето-плацентарная недостаточность, деятельность почек, водно-солевая нагрузка.

ABSTRACT

The paper describes the data of clinical observations of the functional state of the kidneys in non-pregnant women, women with physiologically normal pregnancy and pregnant women with the symptoms of feto-placental insufficiency. It was shown that adaptation of the kidneys to the conditions of physiologically normal pregnancy consists in the increased tubular transport of ions and water under conditions of the preserved high level of glomerular filtration. A disturbance of the adaptational mechanisms of regulation of water-salt metabolism to pregnancy is a distinctive feature of the functional state of the kidneys in patients with feto-placental insufficiency. The disturbances revealed manifest themselves in the changed osmoregulating function of kidneys, increased excretion of chloride and calcium.

Key words: pregnancy, feto-placental insufficiency, functioning of the kidneys, water-salt loading.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние механизмов регуляции водно-солевого обмена при беременности является одним из наиболее перспективных направлений современной медицинской науки, включающим в себя как закономерные процессы адаптации женского организма к данному состоянию, так и анализ патогенеза срыва приспособительных реакций материнского организма при патологическом течении беременности [2, 3]. По данным литературы, течение физиологической беременности сопровождается выраженной перестройкой параметров водно-солевого обмена [5] и затрагивает эфферентные звенья регуляции гомеостаза водных бассейнов орга-

низма и гуморальное звено регуляции тонуса сосудов и функции почек [4]. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что система осморегуляции является наиболее интегральным параметром, отражающим состояние водно-солевого обмена при беременности [2, 3, 5].

Целью представленной работы было изучение деятельности почек в условиях осмотической нагрузки у беременных женщин при нормальном течении беременности и при наличии признаков фето-плацентарной недостаточности (ФПН).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование 3 групп женщин: 1-я группа – здоровые небеременные женщины в

возрасте 20 – 35 лет (24 человека); 2-я группа – беременные женщины с физиологически протекающей беременностью (19 человек); 3-я группа – беременные с признаками ФПН (34 человека). 2-я и 3-я группы женщин обследованы во II триместре беременности. Обследования проводились амбулаторно. Все исследуемые утром натощак после сбора утренней мочи, находясь в состоянии покоя в положении сидя, выпивали 0,25% раствор хлорида натрия из расчета 0,5% от массы тела. Через 60 минут собирали мочу, измеряли диурез, определяли концентрацию креатинина в моче фотометрическим методом на СФ-46 (Россия), содержание белка в моче фотометрическим методом на КФК-3 (Россия), осмоляльность мочи криоскопическим методом на осмометре 3ДЗ (США), концентрацию кальция, фосфатов и ионов хлора фотометрическим методом с использованием стандартных наборов на СФ-46. Исходя из полученных данных нами рассчитывались величины экскреций данных веществ. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента по общепринятому методу.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены результаты исследований, характеризующие реакцию почек на водно-солевую нагрузку в сравнении со спонтанным диурезом. Следует отметить, что при физиологической беременности изменения функции почек под влиянием водно-солевой нагрузки носят наименее выраженный характер. Достоверные изменения нами зарегистрированы только для концентрации

фосфатов в моче (-46%). Снижение концентрации фосфатов наблюдалось также в группе контроля (-52%) и в группе беременных с ФПН (-52%). У здоровых беременных отмечена тенденция к снижению концентрации кальция в моче, однако найденные отличия не были статистически значимыми. В то время, как у небеременных женщин и у беременных с ФПН концентрация креатинина в моче достоверно снижалась на 23 и 34% соответственно, а осмоляльность мочи на 20 и на 27%. В группе беременных с ФПН под влиянием водно-солевой нагрузки имело место достоверное снижение концентрации ионов хлора (-30%) и кальция (-21%).

В табл. 2 приведен сравнительный анализ параметров функции почек в условиях нагрузки 0,25%-ным раствором хлорида натрия у небеременных женщин, здоровых беременных и беременных с ФПН. Величина индуцированного диуреза женщин с физиологической беременностью была наименьшей, так же, как и экскреция креатинина. Показатель экскреции белка во всех трех группах находился на уровне 2 мг/ч, а стандартизированная по экскреции креатинина экскреция белка при физиологической беременности достоверно повышалась. Экскреция осмотически активных веществ была минимальной при физиологической беременности, а стандартизированная экскреция осмотически активных веществ не имела межгрупповых отличий. Экскреция ионов хлора и стандартизированная экскреция ионов хлора была достоверно ниже в группе здоровых беременных, так же, как экскреция кальция.

Таблица 1 ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние водно-солевой нагрузки на показатели функционального состояния почек беременных женщин $\bar{X} \pm m$

Показатели	Небеременные женщины n=24		Здоровые беременные n=19		Беременные с ФПН n=34	
	утренняя моча	нагрузка	утренняя моча	нагрузка	утренняя моча	нагрузка
Креатинин мочи, ммоль/л	12,8±0,7	9,4±0,8	11,2±1,1	10,3±1,5	9,8±0,8	6,5±0,7
Белок мочи мг/л	20,1±1,7	18,1±2,2	30,8±6,5	32,6±6,7	19,2±1,9	21,7±3,0
Осмоляльность мочи мосмоль/кг	817±48	656±57	759±58	698±67	580±37	424±37
Фосфаты мочи, ммоль/л	24,4±3,2	11,9±1,7	24,8±3,0	13,4±2,7	17,2±1,8	8,3±1,4
Хлориды мочи, ммоль/л	124±7	117±9	91±12	94±15	104±6	72±8
Кальций мочи, ммоль/л	2,71±0,28	2,41±0,28	3,17±0,37	2,20±0,34	3,11±0,18	2,46±0,20

Примечание: р – показатель достоверности отличий параметров утренней мочи и индуцированного диуреза; n – число обследованных пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что показатели спонтанного диуреза, утренняя порция мочи в наших исследованиях, недостаточно информативны и не в полной мере позволяют характеризовать функциональное состояние гомеостатических функций почек. Хотя уже в этих услови-

выявляются отличия функционального состояния почек у беременных с ФПН. Унификация условий исследования путем нагрузки 0,25%-ным раствором хлорида натрия значительно стандартизирует воздействия на водно-солевой гомеостаз организма и позволяет достаточно точно изучить функциональное состояние почек. При этом нами впервые применена водно-солевая нагрузка в объеме 0,5% от массы тела, которая существенно отличается от уже ставших классическими нагрузок в объеме 2 и 1% [1]. Действительно, объем жидкости в количестве 0,5%, который поступает в организм, составляет лишь 2,5% от объема внеклеточной жидкости и соответственно не вызывает резких сдвигов водного баланса и не выявляет максимальных пределов адаптационных функциональных возможностей почек. Вместе с тем диурез возрастает до 1,4 мл/мин у здоровых беременных и 2,3 мл/мин у небеременных женщин, что свидетельствует о том, что данная нагрузка вызывает адаптивную реакцию со

стороны эфферентного звена водно-солевого гомеостаза. Необходимо отметить, что осмоляльность водно-солевого раствора, применяемого при нагрузке, составляет 80 мосм/кг, и соответствует величине осмотической нагрузки, которая обеспечивает работу почек в режиме, близком к условиям спонтанного диуреза. Следовательно, по нашему мнению, предлагаемая нами нагрузка моделирует вариант физиологически адекватных воздействий, которые обеспечивают стабильный уровень функционирования почек, позволяющий проводить сравнительные исследования у человека.

Анализ представленных данных свидетельствует о том, что применяемая водно-солевая нагрузка вызывает минимальные изменения показателей функционального состояния почек в группе женщин с физиологически протекающей беременностью. Отсутствие значимых изменений химического состава мочи в данной группе, скорее всего, является иллюстрацией важнейшей роли почек при беременности, деятельность которых направлена на

Таблица 2

Показатели деятельности почек небеременных и беременных женщин в условиях водно-солевой нагрузки ($\bar{X} \pm t$)

Показатели	Небеременные женщины n=24	Здоровые беременные n=19	Беременные с ФПН n=34
Диурез, мл/час	142 ± 19	85 ± 15 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	131 ± 11
Экскреция креатинина, ммоль/час	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,1 $p_1 < 0,05$	0,8 ± 0,1
Экскреция белка мг/час	1,8 ± 0,2	2,2 ± 0,4	2,5 ± 0,4
Экскреция белка, стандартизированная по экскреции креатинина, мг белка/ммоль креатинина	2,2 ± 0,3	4,2 ± 0,8 $p_1 < 0,05$	3,8 ± 0,7
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/час	76 ± 8	45 ± 6 $p_1 < 0,05$	53 ± 5
Экскреция осмотически активных веществ, стандартизированная по экскреции креатинина, мосм/ммоль креатинина	76 ± 3	74 ± 7	77 ± 8
Экскреция фосфатов, ммоль/час	1,4 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,1 ± 0,2
Экскреция фосфатов, стандартизированная по экскреции креатинина, ммоль/ммоль креатинина	1,3 ± 0,2	1,7 ± 0,3	1,2 ± 0,1
Экскреция ионов хлора, ммоль/час	13 ± 2	6 ± 1 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	10 ± 1
Экскреция ионов хлора стандартизированная по экскреции креатинина, ммоль/ммоль креатинина	15 ± 2	6 ± 1 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	10 ± 1
Экскреция кальция, ммоль/час	0,29 ± 0,04	0,19 ± 0,05 $p_2 < 0,05$	0,34 ± 0,04
Экскреция кальция стандартизированная по экскреции креатинина, ммоль/ммоль креатинина	0,35 ± 0,08	0,32 ± 0,08 $p_2 < 0,05$	0,52 ± 0,07

Примечание: p_1 – показатель достоверности межгрупповых отличий небеременных и здоровых беременных женщин; p_2 – показатель достоверности межгрупповых отличий беременных с ФПН и здоровых беременных женщин; n – число обследованных пациентов.

жесткую регуляцию параметров волеми-ческого и ионного гомеостаза при поддержании стабильного уровня клубочковой фильтрации. При анализе межгрупповых отличий показателей экскреции и стандартизированной экскреции веществ обращает на себя внимание то обстоятельство, что у женщин с физиологически протекающей беременностью величина экскреции осмотически активных веществ снижена в сравнении с другими группами, так же, как и экскреция ионов хлора и кальция. Такая особенность, по нашему мнению, объясняется возросшей интенсивностью канальцевой реабсорбции. Физиологическое значение

ретенции ионов хлора и кальция, по нашему мнению, состоит в том, что задержка ионов хлора обеспечивает увеличение объема внеклеточной жидкости и соответственно адаптивную перестройку гемодинамики. Уменьшение выделения кальция является следствием увеличения потребности организма беременной, и особенно растущего плода, в этом катионе. Постоянный уровень экскреции осмотически активных веществ на фоне уменьшения выделения хлора можно объяснить лишь увеличением экскреции неионной компоненты осмотически активных веществ, т.е. конечных продуктов обмена веществ, в первую очередь азотистых. Повышение реабсорбции ионов в почках может быть следствием перестройки гормональной регуляции гомеостатических реакций почек.

Действительно, согласно данным литературы, у крыс во второй половине беременности резко снижается чувствительность канальцев почек к действию атриального натрийуретического пептида на фоне сохранения выраженных системных сосудистых реакций вазодилатации [6]. Снижение натрийуретического канальцевого эффекта гормона, по мнению авторов, обуславливает эффективную канальцевую реабсорбцию натрия и соответственно – хлора. Мониторинг беременных женщин показывает, что в ранней диагностике патологических нарушений беременности довольно информативным является уровень альдостерона плазмы крови и объем внутрисосудистой жидкости [7]. Сообщается, что снижение названных показателей, начиная с 14-й недели беременности, позволяет прогнозировать ее патологическое течение более, чем в 70% случаев. Ранее полученные нами результаты об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у беременных женщин согласуются с приведенными нашими наблюдениями [4]. В свою очередь, они позволяют высказать предположение о том, что нарушение гуморального звена регуляции водно-солевого обмена могут рассматриваться в качестве одной из основных причин развития патологического течения беременности.

Вполне возможно, что именно такие события являются причиной более высоких показателей диуреза, экскреции осмотически активных веществ, ионов хлора и кальция у беременных с ФПН по сравнению с женщинами с физиологически протекающей беременностью. Тем более, что результаты наших исследований не дают основания рассматривать выявленные особенности функции почек как следствие их повреждения. Не исключено, что процессы адаптации организма к новым физиологическим условиям у жен-

щин с фето-плацентарной недостаточностью реализованы не в полной мере. Следствием чего становится менее жесткий контроль над эфферентными органами регуляции водно-солевого обмена и особенно снижение эффективности канальцевого звена почечного транспорта веществ. Об этом свидетельствует достоверное увеличение экскреции хлора, особенно при стандартизации по экскреции креатинина. Еще в большей мере увеличивалась экскреция кальция, как по сравнению с физиологической беременностью, так и с небеременными женщинами. В настоящее время отсутствуют сведения о возможных механизмах выявленных особенностей функционального состояния почек при ФПН. Однако безусловно, что такие почечные потери электролитов являются частью нарушения гомеостаза при ФПН, что отрицательно сказывается на течении беременности и состоянии плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Адаптация деятельности почек к условиям физиологической беременности заключается в повышении канальцевого транспорта ионов и воды.

2. Нарушение адаптационных механизмов регуляции водно-солевого обмена к условиям беременности является отличительным признаком функционального состояния почек при фето-плацентарной недостаточности. Найденные нарушения проявляются в изменениях осморегулирующей функции почек, увеличении экскреции хлора и кальция.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьев А.И. Регуляция водно-электролитного обмена и функции почек у человека при космических полетах: Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1980. - 300 с.
2. Дикусаров В.В., Гоженко А.И., 1984 Состояние осморегулирующей функции почек при позднем токсикозе беременных // Вопр. охр. мат. - 1984. - №10. - С.52-56.
3. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Свирский А.А., Зелинский А.А. Гормональные факторы регуляции водно-электролитного обмена в патогенезе нарушений гемодинамики при преэклампсии // Физиологічний журнал (Київ). - 2000. - Т.46, №2. - С.48-54.
4. Запорожан В.Н., Свирский А.А., Гоженко А.И. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у беременных с гестозом // Медична хімія (Тернопіль). - 2001. - Т.3, №2. - С.55-57.
5. Шахматова Е.И., Осипова Н.А., Наточин Ю.В. Динамика осмоляльности и концентрации ионов в сыворотке крови женщин во время беременности // Физиология человека. - 2000. - Т.26, №1. - С.107-111.
6. Masilamani S., Castro L., Baylis C. Pregnant rats are refractory to the natriuretic action of atrial natriuretic peptide // Amer. J. Physiol. - 1994. - Vol 267, N6, Pt.2. - P.1611-1616.
7. Salas S.P., Rosso P. A longitudinal study of plasma volume and hormonal changes in women with preeclampsia // Hypertension. - 1995. - Vol 25, N6. - P.1363.

Поступила в редакцию 08.11.2001 г.

© В.Н.Запорожан, А.И.Гоженко, Е.В. Амбросийчук, С.И. Доломатов, Т.Я. Москаленко, Л.В. Якименко, 2002
УДК [618.2:616.155.194:612.014.2]:611.61-072.7

*В.Н.Запорожан, А.И.Гоженко, Е.В.Амбросийчук, С.И.Доломатов,
Т.Я.Москаленко, Л.В.Якименко*

ОСОБЕННОСТИ ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ В УСЛОВИЯХ ВОДНО-СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

*V.N.Zaporozhan, A.I.Gozhenko, E.V.Ambrosijchuk, S.I.Dolomatov,
T.Ya.Moskalenko, L.V.Yakimenko*

SPECIFIC FEATURES OF OSMOREGULATING FUNCTION IN THE PREGNANT WITH ANEMIA UNDER CONDITIONS OF WATER-SALT LOADING

Кафедра акушерства и гинекологии, общей и клинической патофизиологии, научно-исследовательский институт новых медицинских технологий и проблемных заболеваний Одесского Государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

В III триместре беременности на фоне снижения уровня эритроцитов в крови происходят существенные изменения осморегулирующей функции почек. В условиях водно-солевой нагрузки 0,25% раствором хлорида натрия регистрируется снижение осмоляльности мочи, увеличение объема диуреза, выделения кальция и нитритов. Делается вывод о возможных механизмах изменения осморегулирующей функции почек при анемии беременных.

Ключевые слова: анемия, беременность, человек, почки.

ABSTRACT

Substantial changes of the osmoregulating function of the kidneys were shown to occur in the III trimester of pregnancy against the background of the reduced level of erythrocytes in blood. Under conditions of water-salt loading with 0.25% solution of sodium chloride there was a picture of reduced osmolality of urine, increased volume of diuresis, increased excretion of calcium and nitrites. A conclusion is made concerning possible mechanisms of changes to the osmoregulating function of the kidneys in anemia of the pregnant.

Key words: anemia, pregnancy, human being, kidneys.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия является одним из наиболее распространенных факторов риска при беременности и составляет непосредственную угрозу здоровью матери и ребенка [4]. Результаты клинических наблюдений беременных женщин и экспериментальных исследований на животных свидетельствуют о том, что анемия является одной из основных причин гипоксии организма матери и плода [7]. Одним из серьезных последствий гипоксии является развитие поздних гестозов, в патогенезе которых важная роль отводится нарушениям функции почек [3]. Между тем, патогенез нефропатии беременных остается во многом нерешенной проблемой, что в первую очередь относится к пониманию пусковых механизмов нарушения осморегулирующей функции почек, изменения которой наблюдаются на самых ранних стадиях развития гестоза. Учитывая, что анемии различного генеза довольно часто приводят к существенным изме-

нениям функционального состояния почек [1,2,9], нами высказано предположение, что развитие анемии может влиять на деятельность этих органов еще до возникновения осложнений беременности.

Целью настоящей работы было исследование состояния осморегулирующей функции почек у женщин с физиологически протекающей беременностью в III триместре на фоне сниженного уровня эритроцитов в периферической крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 21 беременная в III триместре, у которых клинических признаков патологии матери и плода не обнаружено. В то же время по количеству эритроцитов все обследованные были разделены на две группы. В первую группу (11 женщин) вошли беременные, у которых количество эритроцитов в крови было не ниже $3,8 \times 10^{12}$. Во вторую группу (10 беремен-

Таблица 1

Показатели функции почек беременных в условиях спонтанного диуреза ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа беременных n=11	Группа беременных с анемией n=10
Диурез, мл	154±27	248±33
Осмоляльность мочи, мосм/кг	845±82	597±75 p<0,05
Концентрация креатина мочи, ммоль/л	13,4±1,6	9,9±2,0
Концентрация белка мочи, мг/л	29±7	14±3 p<0,05
Концентрация фосфатов мочи, ммоль/л	27,9±3,3	18,2±3,7 p<0,05
Концентрация нитритов мочи, мкмоль/л	18,6±3,7	14,9±2,0
Концентрация кальция мочи, ммоль/л	3,30±0,44	3,08±0,37

Примечание: здесь и в табл.2 и 3: n – количество пациентов; p – показатель достоверности отличий в сравнении с контрольной группой.

ных) отобраны женщины, у которых количество эритроцитов в крови находилось в пределах $3,6-3,4 \times 10^{12}$. Нами проведено исследование функции почек в условиях спонтанного диуреза (сбор мочи на протяжении 8 часов, начиная с 8.00), а также в условиях водно-солевой нагрузки 0,25%-ным раствором хлорида натрия, с осмоляльностью 80 мосм/кг. Целесообразность использования водно-солевой нагрузки в наших исследованиях обусловлена тем, что данный методический подход позволяет более точно стандартизировать показатели деятельности почек. Водно-солевая нагрузка проводилась амбулаторно, утром натощак: пациентка после опорожнения мочевого пузыря выпивала солевой раствор в объеме 0,5% от массы тела и находилась (сидя) в состоянии покоя в течение 60 мин. Затем собирали мочу, измеряли объем диуреза, брали пробы крови путем венепункции локтевой вены, стабилизировали гепарином и проводили анализ химического состава полученных образцов. Осмоляльность мочи и плазмы крови измеряли криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрацию креатинина мочи и плазмы крови – по реакции с пикриновой кислотой фотометрически, концентрацию белка мочи – по реакции с сульфосалициловой кислотой фотометрически, концентрацию фосфатов – по реакции с молибденовым реактивом фотометрически на фотометре КФК-3 (Россия). Концентрацию нитритов мочи

определяли с использованием реактива Грисса фотометрически, концентрацию кальция в моче – фотометрически в реакции с Арсеназо-III производства фирмы Bioson (ФРГ) на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Для диагностики альбуминурии использовали тест-системы "Microalbuminuria" фирмы "Roche" (ФРГ).

Статистический анализ полученных данных проводился по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл.1 представлены результаты исследования порций мочи беременных, полученных в условиях спонтанного диуреза. Как следует из приведенных данных, у женщин с пониженным содержанием эритроцитов в крови в условиях спонтанного диуреза отмечается тенденция к повышению объема мочи на фоне достоверного снижения осмоляльности, концентрации белка и фосфатов в сравнении с контрольной группой беременных. Учитывая, что при изучении функции почек в условиях спонтанного диуреза на пока-

Таблица 2

Показатели функции почек беременных в условиях водно-солевой нагрузки 0,25% раствором хлорида натрия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа беременных, n=11	Группа беременных с анемией, n=10
Диурез, мл/час	73±17	129±28
Осмоляльность мочи, мосм/кг	761±90	416±79 p<0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/час	49,9±10,0	44,3±8,7 p<0,01
Креатин мочи, ммоль/л	12,5±2,2	6,6±1,6 p<0,05
Экскреция креатина, ммоль/час	0,8±0,2	0,6±0,1
Белок мочи, мг/л	39±11	20±5 p<0,05
Экскреция белка, мг/час	2,6±0,8	2,3±0,5
Фосфаты мочи, ммоль/л	19,6±2,9	5,6±1,9 p<0,01
Экскреция фосфатов, ммоль/час	1,3±0,3	0,7±0,2 p<0,05
Нитриты мочи, мкмоль/л	22,5±4,7	23,7±13
Экскреция фосфатов, мкмоль/час	1,4±0,3	3,1±0,8 p<0,05
Кальций мочи, ммоль/л	2,22±0,44	2,28±0,60
Экскреция кальция, ммоль/час	0,15±0,03	0,30±0,07

Таблица 3

Показатели осмотического гомеостаза беременных в условиях водно-солевой нагрузки 0,25%-ным раствором хлорида натрия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа беременных, n=11	Группа беременных с анемией, n=10
Креатин плазмы крови, мкмоль/л	48±4	51±5
Осмоляльность плазмы крови, мосм/кг	274±3	278±2
Концентрационный индекс креатина, отн.ед.	289±46	145±33 p<0,05
Концентрационный индекс осмотически активных веществ, отн.ед.	2,59±0,37	1,61±0,28 p<0,05

затели их деятельности может существенно влиять состояние водно-солевого баланса, нами проведены исследования деятельности почек с использованием водно-солевой нагрузки (табл.2), которые позволили более подробно охарактеризовать межгрупповые отличия функционального состояния почек женщин. Так, полностью подтвердились данные о том, что при анемии достоверно возрастает объем диуреза, что сопровождается снижением осмоляльности мочи. Расчет экскреций определяемых нами веществ показал, что у беременных с анемией имеет место снижение экскреции фосфатов, и двукратное увеличение выделения нитритов и кальция на фоне слабо меняющейся экскреции креатинина, белка и осмотически активных веществ. Следует отметить, что выявленные особенности функции почек, и в первую очередь осморегулирующей, происходили на фоне относительно стабильного состояния состава внеклеточной жидкости: осмоляльность и концентрация креатинина в плазме крови оставались в пределах нормы (табл.3), на фоне резкого уменьшения концентрирования мочи в условиях водно-солевой нагрузки.

Применение теста на микроальбуминурию не дало положительных результатов у всех обследованных женщин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные нами данные позволяют высказать ряд суждений о возможных причинах изменения осморегулирующей функции почек у беременных в условиях анемии. Во-первых, следует отметить, что найденные особенности функции почек уже в условиях спонтанного диуреза являются отражением закономерностей их функционирования, но особенно отчетливо это выявляется при проведении водно-солевой нагрузки. Можно рассматривать нагрузку 0,25%-ным раствором хлорида натрия как эффективную методику диагностики состояния осморегулирующей функции почек у беременных. Во-вторых, ведущим нарушением является снижение концентрирующей способности почек, о чем свидетельствует почти двукратное увеличение объема диуреза и сопутствующее ему снижение осмоляльности и креатинина мочи и, особенно, уменьшение их концентрационных градиентов. Действительно, как показывают данные литературы, увеличение диуреза наряду со снижением осмоляльности мочи [1,9] является од-

ним из наиболее ранних закономерных признаков изменения функции почек при анемиях различного генеза [8]. Выявленный тип нарушения почечной деятельности носит довольно стойкий характер и регистрируется даже после коррекции основного заболевания [1]. Необходимо отметить, что обнаруженные нами особенности деятельности почек не обусловлены уменьшением массы функционирующей паренхимы канальцев, о чем свидетельствует равный уровень экскреции креатинина, а также скорее всего не связаны с повреждением проксимального отдела нефрона, судя по снижению протеинурии и фосфатурии и отсутствию альбуминурии. Следовательно, изменения функции могут быть обусловлены лишь состоянием конечных отделов нефрона и особенно собирательных трубок [10]. С нашей точки зрения, ведущим механизмом является снижение реабсорбции воды. Из числа возможных причин такого изменения канальцевого транспорта следует указать на уменьшение концентрационного градиента осмотически активных веществ в почках, характерное для снижения гематокрита. Другой причиной может быть действие оксида азота на системы циклических нуклеотидов [6] собирательных трубочек, что имеет своим следствием снижение чувствительности к АДГ. Об этом позволяет думать выявленное нами увеличение экскреции нитритов – основного метаболита оксида азота. Причем происхождение последнего, скорее всего, не связано с сосудами клубочков. Возможно, полиурия и снижение концентрирующей способности почек в какой-то степени связаны с почечной потерей кальция, обусловленной, возможно, уменьшением кислородного снабжения петли Генле в условиях гипоксии при анемии беременных [5]. Ослабление эффектов АДГ при уменьшении внутриклеточного кальция является известным фактом. Полученные нами результаты не позволяют сделать

окончательный вывод о том, какое из звеньев регуляции осмотического гомеостаза является ведущим: изменение нейрогуморального уровня регуляции функции почек или прямые эффекты анемии на структурные элементы противоточно-множительной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования свидетельствуют о том, что мозговое вещество почки проявляет наиболее высокую степень чувствительности к сдвигам показателей красной крови у беременных, а изменения осморегулирующей функции почек являются наиболее ранним признаком их нарушения при анемии беременных, до развития клинических признаков нарушения функции почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валиева Г.Д., Мамасалиева Н.С., Бабич Ю.М. О изменении функции почек у больных с заболеванием крови // Кратк. тез. докл. I Съезда мол. ученых медиков и врачей Узбекистана. Т.2 // Ассоциация мол. ученых и спец. Узбекистана (Анди-

жан). - 1991. - С.293

2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук. - Черновцы, 1987. - 368 с.

3. Дикусаров В.В., Гоженко А.И. Состояние осморегулирующей функции почек при позднем токсикозе беременных // Вопр. охр. мат. - 1984. - №10. - С.52-56

4. Омаров С.-М. А., Омаров Н. С.-М., Абу Насер М.А., Давыдова И.С. Оптимизация дородовой подготовки и ведения родов при сочетании гестоза с железодефицитной анемией // Акушерство и гинекология. - 2000. - №5. - С.31-34

5. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб.: Лань, 1997. - 304с.

6. Снигиревская Е.С., Комиссарчик Я.Ю. Акваторины плазматических мембран эпителиальных клеток // Цитология. - 1999. - Т.41, №10, - 864-869

7. Холматова Н.М., Бакирханов С.К., Бакирханова Ю.С., Шевченко Л.И. К метаболической коррекции гипоксических состояний // Вест. службы крови России. - 2000. - №3. - С.26-29.

8. Ataga K.I., Orringer E.P. Renal abnormalities in sickle cell disease // Amer.J.Hematol. - 2000. - Vol. 63, N4. - P.205-211

9. Enwonwu C.O., Xu X.-X., Ternier E. Nitrogen metabolism in sickle cell anemia: free amino acids in plasma and urine // Amer. J. Med.Sci. - 1990. - Vol. 300, N6. - P.366-371.

10. Parsons P.P., Garland H.O., Harpur E.S. Assessment of the dose response relationship and nephron state of gentamicin-induced acute hypercalciuria in the anesthetized // Hum. Exp. Toxicol. - 1994. - Vol. 13, N4. - P.284.

Поступила в редакцию 26.11.2001 г.

© А.И.Гоженко, Л.В. Якименко, С.И. Доломатов, Т.Я. Москаленко, Е.В. Амбросийчук, Е.А.Доломатова, 2002
УДК [618.2+616.61-002.3-036:612.014.461]:611.61-072.7

*А.И.Гоженко, Л.В.Якименко, С.И.Доломатов, Т.Я.Москаленко,
Е.В.Амбросийчук, Е.А.Доломатова*

ОСОБЕННОСТИ РЕАКЦИИ ПОЧЕК НА ВОДНО-СОЛЕВУЮ НАГРУЗКУ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И ХРОНИЧЕСКОМ ПИЕЛОНЕФРИТЕ

*A.I.Gozhenko, L.V.Yakimenko S.I.Dolomatov, T.Ya.Moskalenko,
E.V.Ambrosijchuk, E.A.Dolomatova*

SPECIFIC REACTIONS OF THE KIDNEYS TO WATER-SALT LOADING IN PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND CHRONIC PYELONEPHRITIS

Кафедры акушерства и гинекологии, общей и клинической патофизиологии, научно-исследовательский институт новых медицинских технологий и проблемных заболеваний Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

Работа выполнена в ходе обследования беременных в условиях физиологического течения беременности и беременности, осложненной хроническим пиелонефритом. Функциональное состояние почек оценивали по результатам анализа утренней мочи и мочи, полученной в результате водно-солевой нагрузки 0,25% раствором хлорида натрия в объеме 0,5% от массы тела. Полученные результаты свидетельствуют о наличии значимых изменений функционального состояния почек у беременных с пиелонефритом в сравнении со здоровыми беременными. В условиях водно-солевой нагрузки, на фоне неизменных величин экскреции креатинина отмечены более высокие показатели экскреции белка и снижение концентрирующей способности почек, достоверно снижается экскреция фосфатов.

Ключевые слова: беременные, функция почек, водно-солевая нагрузка.

ABSTRACT

The work has been fulfilled during examination of pregnant women with the physically normal course of pregnancy and pregnancy complicated with chronic pyelonephritis. The functional state of the kidneys was estimated by the results of an analysis of morning urine and the urine got as a result of water-salt loading with 0.25% solution of sodium chloride in the volume of 0.5% of the body weight. The results obtained have shown considerable changes in the functional state of the kidneys in the pregnant with pyelonephritis as compared with the healthy pregnant. Under conditions of water-salt loading, against the background of not changed value of excretion of creatinine and decreased concentrating capacity of the kidneys, the excretion of phosphates is reliably reduced.

Key words: the pregnant, renal function, water-salt loading.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что беременность сопровождается существенной перестройкой параметров водно-солевого обмена. Увеличение массы тела женщины во время беременности закономерно сопровождается ростом объема внеклеточной жидкости. Показано, что работа почек, одного из главных эфферентных органов регуляции ионного, волемического и кислотно-основного гомеостаза, также претерпевает значительные изменения [4]. Следствием таких событий становятся отчетливые сдвиги концентрационных и физико-химических показателей внеклеточной жидкости организма [5]. Наряду с этим происходит адекватная динамика внутривнепочечных и системных параметров гуморальной регуляции водно-солевого обмена [2,3]. Таким образом, роль почек при физиологическом течении беременности изучена

достаточно подробно и важность их в адаптации организма не вызывает сомнений. В то же время, логично предположить, что хронические патологические процессы почечной локализации способны оказать негативное влияние на ренальные механизмы адаптации женского организма в ходе беременности. С целью выяснения такой возможности нами проведено сравнительное исследование функции почек у женщин в III триместре физиологической беременности и у беременных с хроническим пиелонефритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы женщины в III триместре беременности: 19 здоровых беременных, а также 16 с хроническим пиелонефритом. Верификация диагноза проведена с использованием тест-систем диагностики микроальбуминурии, по

результатам исследования способности почек к концентрированию мочи, по наличию бактериурии, лейкоцитурии и данным ультразвукового обследования. У всех обследованных пациентов имелся хронический пиелонефрит в анамнезе. Результаты лабораторных исследований позволили прийти к заключению о том, что в процессе беременности активации хронического пиелонефрита не было, что позволило нам рассматривать данную группу, как беременность на фоне остаточных явлений в почках при хроническом пиелонефрите, т.е. в фазе ремиссии.

Исследования проводили утром натощак. После сбора ночной мочи в 9.00 женщины выпивали 0,25%-ный раствор хлорида натрия в объеме 0,5% от массы тела. В течение часа обследуемые находились в состоянии покоя в положении сидя. Затем опорожняли мочевой пузырь, при этом в образцах ночной мочи и мочи, полученной после нагрузки, нами определялись следующие показатели: диурез, осмоляльность – криоскопически на осмометре 3ДЗ (США); креатинин мочи в реакции с пикриновой кислотой – фотометрически на СФ-46 (Россия); белок мочи – фотометрически в реакции с сульфосалициловой кислотой – фотометрически на КФК-3 (Россия); кальций мочи – фотометрически по реакции с арсеназо-III (тест-набор фирмы "Bioscop", Германия) на СФ-46; фосфаты мочи – фотометрически по реакции с молибденовым реактивом на КФК-3; нитриты мочи определяли по реакции с реактивом Грисса – фотометрически на СФ-46.

По результатам водно-солевой нагрузки рассчитывали экскреции изученных веществ за 1 час. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента по общепринятой методике.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно приведенным в таблице данным объем ночных порций мочи и концентрация креатинина в моче в исследуемых группах женщин находятся на одном уровне. В то же время показатель осмоляльности мочи в группе беременных с пиелонефритом несколько снижен, а концентрация белка в

моче у пациентов с пиелонефритом в 3 раза превышает аналогичный показатель в группе здоровых беременных на фоне достоверно меньшей концентрации фосфатов. Результаты нагрузки показывают, что объем диуреза в группе здоровых беременных имеет тенденцию к снижению, а осмоляльность мочи у женщин с физиологически протекающей беременностью существенно не меняется в сравнении с ночной порцией мочи, но достоверно превышает показатель осмоляльности мочи после нагрузки у пациентов с пиелонефритом. В группе женщин с пиелонефритом также сохраняется повышенная концентрация белка в моче и его экскреция в сравнении со здоровыми беременными. Экскреция фосфатов достоверно снижается при пиелонефрите на фоне слабо выраженного уменьшения выделения кальция. Особенно значительно меняется показатель экскреции нитритов и в группе больных пиелонефритом – почти на порядок превышает аналогичный параметр у женщин с физиологически протекающей беременностью (таблица).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии значимых изменений функционального

Функциональное состояние почек здоровых беременных и беременных с хроническим пиелонефритом в условиях водно-солевой нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Параметры	Здоровые беременные n=19		Беременные с хроническим пиелонефритом n=16	
	ночная моча	нагрузка	ночная моча	нагрузка
Диурез, мл	175±27	85±15	163±28	101±18
Креатинин мочи, ммоль/л	11,2±1,1	10,3±1,2	11,7±1,5	9,2±1,1
Экскреция креатинина, ммоль/час	-	0,7	-	0,7
Осмоляльность мочи, мосм/л	759±58	698±65	678±51	502±61 p ₂ <0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/час	-	45,5±6,1	-	37,9±6,9
Белок мочи, мг/л	30±6	32±6	108±23 p ₁ <0,05	77±17 p ₂ <0,05
Экскреция белка, мг/час	-	2,2±0,4	-	5,4±0,9 p ₂ <0,05
Экскреция нитритов, мкмоль/час	-	1,6±0,3	-	13,1±3,6 p ₂ <0,05
Фосфаты мочи, ммоль/л	24,8±3,0	13,4±2,7	16,4±2,2 p ₁ <0,05	8,0±1,6
Экскреция фосфатов, ммоль/час	-	1,1±0,2	-	0,6±0,1 p ₂ <0,05
Кальций мочи, ммоль/л	3,17±0,37	2,20±0,33	3,08±0,26	2,16±0,15
Экскреция кальция, ммоль/час	-	0,20±0,05	-	0,16±0,03

Примечание: p₁ - показатель достоверности отличий в сравнении с аналогичными показателями в ночной моче здоровых беременных; p₂ - показатель достоверности отличий в сравнении с аналогичными показателями в моче после водной-солевой нагрузки здоровых беременных; n - количество наблюдений.

состояния почек у беременных с пиелонефритом в фазе ремиссии в сравнении со здоровыми беременными. В условиях водно-солевой нагрузки на фоне неизменных величин экскреции креатинина мы отмечаем более высокие показатели экскреции белка и снижение концентрирующей способности почек, достоверно снижается экскреция фосфатов. Это дает нам основание высказать предположение о том, что у беременных с пиелонефритом на фоне относительно стабильной клубочковой фильтрации нарушаются преимущественно канальцевые процессы. Последнее без сомнения является наиболее специфическим проявлением хронического пиелонефрита. Более сложным представляется генез протеинурии. В условиях относительно постоянной фильтрации, увеличение экскреции белка скорее всего является результатом уменьшения реабсорбции в проксимальных канальцах. Интересно, что последнее происходит на фоне достоверного снижения экскреции фосфатов и тенденции к падению выделения кальция. Совокупность описанных нами признаков позволяет предположить, что на фоне незначительных изменений массы функционирующей паренхимы почек происходят существенные сдвиги в действующих канальцах. На что указывает тенденция к снижению экскреции осмотически активных веществ и достоверное уменьшение экскреции фосфатов на фоне возрастающей протеинурии. Причем достоверное снижение концентрирующей способности почек у беременных с почечной патологией является результатом нарушений транспортных функций отделов нефрона, локализованных в мозговом веществе почки.

В поисках возможных механизмов изменения функции почек мы обратили внимание на роль эндогенного оксида азота. Учитывая, что маркером образования и эффектов оксида азота может быть выделение нитритов, мы исследовали их почечную экскрецию. При этом обнаружено резкое увеличение выделения нитритов с мочой. Данный факт можно трактовать или как следствие увеличения образования его макрофагами в процессе воспаления в мозговом веществе почек, или как отражение сосудистых реакций в почках. Хотя в настоящее время однозначного ответа на этот вопрос нельзя дать, следует признать, что экскреция нитритов отражает патогенетическую ситуацию в почках. Абсолютные величины экскреции нитритов в несколько раз превышают уровни, характерные для пациентов, не имеющих патологии почек. В литературе такая динамика описана для экспериментальных моделей почечной патологии [1,6]. Учитывая, что в ходе физиологического течения беременности почки испытывают возросшую функциональную нагрузку [2,4], а динамика показателей

водно-солевого обмена в ходе беременности является одним из наиболее чувствительных и точных индикаторов развития патологии беременных, мы можем допустить, что найденные нами закономерности свидетельствуют о значимых функциональных особенностях почечной паренхимы при хроническом пиелонефрите. Следствием описываемых событий может быть как нарушение показателей водно-солевого обмена, так и изменения системной гемодинамики, что в итоге может привести к срыву адаптационных механизмов, обеспечивающих нормальное протекание беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проба с 0,25%-ным раствором хлорида натрия в объеме 0,5% от массы тела является информативной методикой, так как позволяет выявить скрытые функциональные изменения с нарушением разводящей функции почек у беременных при хроническом пиелонефрите.

2. Для беременных в III триместре с хроническим пиелонефритом в фазе ремиссии характерным является снижение концентрирующей способности почек, снижение экскреции осмотически активных веществ, протеинурия, снижение экскреции фосфатов и тенденция к снижению экскреции кальция.

3. У беременных в III триместре при хроническом пиелонефрите происходит увеличение экскреции нитритов при водно-солевой нагрузке.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М., Иванов И.М. и др. Роль оксида азота в механизмах нефротоксического действия верографина // Бюл. exper. биол. - 1997. - Т.124, №10. - С.396-399.
2. Дикусаров В.В., Гоженко А.И. Состояние осморегулирующей функции почек при позднем токсикозе беременных // Вопр. охр. материнства и детства. - 1984. - №10. - С.52-56.
3. Запорожан В.Н., Свирский А.А., Гоженко А.И. и др. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система у беременных с гестозом // Медична хімія (Тернопіль). - 2001. - Т.3, №2. - С.55-57.
4. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб.: Лань, 1997. - 304с.
5. Шахматова Е.И., Осипова Н.А., Наточин Ю.В. Динамика осмоляльности и концентрации ионов в сыворотке крови женщин во время беременности // Физиология человека. - 2000. - Т.26, №1. - С.107-111.
6. Freedman B.I., Yu H., Anderson P.J. et al. Genetic analysis of nitric oxide and endothelin in end-stage renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. - 2000. - Vol. 15, N11. - P.1794-1800.

Поступила в редакцию 08.11.2001 г.

© С.И. Доломатов, А.И.Гоженко, О.В.Клыков, В.С.Калистратова, Г.Н.Мигур, В.Ю.Карчаускас, 2002
УДК [616.612:615.849]:546.33.001.5

С.И.Доломатов, А.И.Гоженко, О.В.Клыков, В.С.Калистратова, Г.Н.Мигур, В.Ю.Карчаускас

СОСТОЯНИЕ КАНАЛЬЦЕВОГО ТРАНСПОРТА НАТРИЯ БЕЛЫХ КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ВОЗДЕЙСТВИЮ РАДИОАКТИВНОГО ЙОДА

S.I.Dolomatov, A.I.Gozhenko, O.V.Klykov, V.S.Kalistratova, G.N.Migur, V.Yu.Karchauskas

THE STATE OF TUBULAR TRANSPORT OF SODIUM IN WHITE RATS EXPOSED TO THE ACTION OF RADIOACTIVE IODINE

Одесский Государственный медицинский университет, Украина

РЕФЕРАТ

На беспородных белых крысах с использованием клиренс-методов проведено исследование нефротоксического эффекта йода-131. Через 70 суток после внутрибрюшинного введения 2 МБк/кг массы тела в условиях 5% водной нагрузки установлено, что ¹³¹I при поступлении в организм оказывает существенное влияние на гомеостатические механизмы почки. Под действием радиойода у животных происходит стойкое снижение экскреции креатинина, нарушение проксимальной реабсорбции натрия, усиление экскреции титруемых кислот и аммиака, возрастает экскреция калия, а фракционная экскреция натрия имеет тенденцию к повышению.

Ключевые слова: йод-131, функция почек, крысы

ABSTRACT

Non-linear white rats were used to investigate the nephrotoxic effect of iodine-131 by the clearance method. In 70 days after an intraabdominal injection of 2 MBq/kg of body weight under conditions of 5% water loading it was established that ¹³¹I exerts a significant influence on homeostatic mechanisms of the kidney. Radioiodine induces a stable decrease of creatinine excretion, disturbance of the proximal reabsorption of sodium, intensification of excretion of titratable acids and ammonia, growing excretion of potassium, and the fractional excretion of sodium has a tendency to increase.

Key words: iodine-131, renal function, rats.

ВВЕДЕНИЕ

Общепризнанными биологическими эффектами радиоактивных изотопов йода являются его тиреотоксические свойства, однако накопленные результаты требуют более глубокого анализа биологических эффектов данного радиоизотопа. В литературе немного данных об изменении деятельности почек при поступлении в организм радиойода. Мониторинг состояния здоровья специалистов, принимавших участие в ликвидации аварии на ЧАЭС в "йодный период", не выявил существенных изменений тиреоидного статуса. В то же время величина активности ренина плазмы крови на порядок превышает аналогичный показатель в группе сравнения, а концентрация вазопрессина в плазме крови – в два раза. Наблюдались также существенные изменения в метаболизме производных арахидоновой кислоты [10]. Экспериментально установлено, что ¹³¹I преимущественно повреждает

кровеносные сосуды почки. При анализе канальцевого отдела нефрона наибольшие повреждения найдены в извитых сегментах [8]. Хроническое введение ¹³¹I сопровождается повышением проницаемости кровеносных сосудов и нефросклерозом [5]. Кроме того, однократное введение крысам ¹³¹I приводит к повреждению кровеносных сосудов мозгового вещества надпочечников и гиперплазии клеток клубочкового слоя железы [3]. Учитывая исключительную роль почек в механизмах гомеостаза, а также их тесное участие в регуляции тиреоидного статуса, мы полагаем, что анализ их функционального состояния при поступлении в организм радиоактивного йода имеет высокую научную и практическую значимость.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования нефротоксического действия радиойода проведены на белых крысах-

Таблица 1

Состояние кислотовыделительной функции почек в условиях водного диуреза через 70 суток после введения ^{131}I в количестве 2 МБк на кг массы тела ($\bar{X} \pm m$)

Изучаемые показатели	Контроль, n=8	^{131}I , n=19
pH мочи, ед.	6,70 $\pm$ 0,14	6,76 $\pm$ 0,11
Экскреция титруемых кислот, ммоль за 2 ч	47,60 $\pm$ 6,32	29,76 $\pm$ 7,63
Экскреция аммиака, ммоль за 2 ч	157,77 $\pm$ 9,82	67,73 $\pm$ 6,17
Концентрация протонов в моче, ммоль/л	(2,90 $\pm$ 1,00) $\cdot 10^{-1}$	(2,77 $\pm$ 1,18) $\cdot 10^{-1}$
Экскреция активных ионов водорода, ммоль за 2 ч	1,36 $\pm$ 0,45	1,73 $\pm$ 0,85
Экскреция активных ионов водорода, ммоль/100 мкл фильтрата	(1,84 $\pm$ 0,54) $\cdot 10^{-1}$	(8,78 $\pm$ 4,93) $\cdot 10^{-1}$
Экскреция титруемых кислот, ммоль/100 мкл фильтрата	6,58 $\pm$ 0,78	13,56 $\pm$ 4,50
Экскреция аммиака, ммоль/100 мкл фильтрата	22,02 $\pm$ 1,29	29,21 $\pm$ 4,16

Примечание: p – показатель достоверности отличий в сравнении с контролем; n – количество наблюдений.

самцах с массой тела 100-120 г. Животным внутрибрюшинно вводили ^{131}I в составе изотонического раствора хлорида натрия. Подопытные крысы были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 18 крыс, получившие 2 МБк количества активности ^{131}I на кг массы тела; во вторую группу – 8 контрольных крыс, получивших эквивалентный объём изотонического раствора хлорида натрия, не содержащего радиоiodа. Функция почек изучалась через 70 суток после введения йода-131 в условиях индуцированного диуреза. Водная нагрузка производилась с 8⁰⁰ до 8³⁰ ежедневно. Отстоявшуюся водопроводную воду вводили внутривентрально зондом из расчета 5% от массы тела. Мочу собирали в течение 2 часов с момента введения порции воды. K^+

и Na^+ мочи определяли с помощью метода фотометрии пламени. Белок в моче – фотометрически на “КФК-3” сульфосалициловым методом; креатинин плазмы и мочи определяли фотометрически на спектрофотометре “СФ-46” и фотоэлектроколориметре “КФК-3” ($\lambda=520$ нм) по реакции с пикриновой кислотой. Содержание титруемых кислот и аммиака определяли титрометрически [9]. pH мочи определяли на микробиоанализаторе. Расчетные показатели функционального состояния почек вычисляли согласно методам, предложенным Ю.В. Наточиным [6] и О.Шюк [13].

Достоверность межгрупповых отличий показателей определяли используя критерий Стьюдента, коэффициенты линейной корреляции рассчитывали общепринятым методом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены параметры кислотовыделительной функции почек через 70 суток после введения изотопа в количестве 2 МБк на 1 кг массы. На 70-е сутки эксперимента величина pH мочи и показатели экскреции протонов у крыс после введения 2 МБк/кг не отличаются от контрольных. При этом экскреция аммиака снижается до 42,9% от величины аналогичного показателя в контроле. Однако расчеты показывают, что экскреция аммиака на единицу объема фильтрата имеет тенденцию к повышению, так же как и экскреция титруемых кислот и активных ионов водорода. Поскольку такие интегральные показатели, как экскреция протонов и величина pH мочи через

70 суток после введения 2 МБк не отличаются от контрольных значений, то можно предположить, что почкам удастся компенсировать метаболические последствия радиационного воздействия. В табл. 2 представлены данные о состоянии почечных механизмов поддержания гомеостаза натрия в организме через 70 суток после введения ^{131}I . У животных, которым был введен ^{131}I в количестве 2 МБк/кг, наблюдается достоверное повышение концентрации натрия плазмы на 9%. В 2,34 раза снижается фильтрационный заряд натрия и абсолютная величина реабсорбции данного катиона. Показатель проксимальной реабсорбции натрия на единицу объема клубочкового фильтрата у крыс, подвергшихся воздействию радиоiodа, не отличаются от контрольных значений, а дистальный транспорт натрия на единицу объема фильтрата в 2,89 раза превосходит аналогичный показатель в контроле. Фракционная экскреция белка, в группе животных, которым был введен радиоiod, в 2,33 раза превосходит контрольные значения. Отмечается достоверное снижение реабсорбции воды, тенденция к увеличению экскреции натрия на единицу фильтрата и слабая тенденция к увеличению фракционной экскреции натрия. Величина дистального транспорта натрия не отличается от контрольных значений, а стандартизация данного параметра на единицу объема фильтрата в 2,89 раз превышает аналогичный показатель в контроле. Через 70 суток после поступления йода в организм на 67,8%

Таблица 2

Состояние почечного транспорта натрия в условиях водного диуреза через 70 суток после введения ^{131}I в количестве 2 МБк/кг массы тела ($\bar{X} \pm m$)

Изучаемые показатели	Контроль, n=8	^{131}I , n=19
Диурез мл за 2 часа	4,8±0,3	4,2±0,3
Относительный диурез, %	94,9±5,9	87,1±4,5
Концентрационный индекс креатинина	12,94±1,75	6,83±0,81 p<0,01
Концентрация натрия плазмы, ммоль/л	133,44 ± 1,56	145,53 ± 2,21 p<0,01
Клиренс креатинина мкл в минуту	726,15±47,89	269,05±38,31 p<0,01
Реабсорбция воды %	94,39 ± 0,46	84,84 ± 1,31 p<0,01
Фильтрационный заряд натрия, ммоль/мин	96,99 ± 6,62	41,46 ± 4,82 p<0,01
Абсолютная реабсорбция натрия, ммоль/мин	96,97 ± 6,62	41,43 ± 4,82 p<0,01
Относительная реабсорбция натрия, %	99,98 ± 0,01	99,85 ± 0,09
Дистальный транспорт натрия, ммоль за 2 ч	632,29 ± 44,03	632,21 ± 35,31
Проксимальная реабсорбция натрия, ммоль за 2 ч	11,0 ± 0,80	4,34 ± 0,55 p<0,01
Фракционная экскреция натрия, ммоль/100 мкл фильтрата	0,39 ± 0,06	1,61 ± 0,55
Фракционная экскреция белка мг на 100 мкл фильтрата	0,06 ± 0,01	0,14 ± 0,01 p<0,01
Проксимальная реабсорбция натрия, ммоль/100 мкл фильтрата	12,59 ± 0,15	12,37 ± 0,32
Дистальный транспорт натрия, ммоль/100 мкл фильтрата	0,75 ± 0,06	2,17 ± 0,17 p<0,01

Примечание: p - показатель достоверности отличий в сравнении с контролем; n - количество наблюдений.

возрастает концентрация креатинина в плазме крови, а концентрация его в моче уменьшается на 34,3%, при этом клиренс креатинина снижается в 2,58 раза.

Коэффициент корреляции стандартизованных на единицу объема фильтрата величин проксимальной реабсорбции и дистального транспорта натрия через 70 суток после введения 2 МБк/кг радиойода имеет негативный знак ($r = -0,741$; $p < 0,01$). Клиренс креатинина в этой группе положительно связан с величиной проксимальной реабсорбции натрия ($r = +0,739$; $p < 0,01$) и негативно с дистальным транспортом натрия на единицу фильтрата ($r = -0,850$; $p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что ^{131}I при поступлении в организм оказывает существенное влияние на гомеостатические механизмы почки. Под действием радиойода у животных происходит стойкое снижение экскреции креатинина, нарушение проксимальной реабсорбции натрия, усиление экскреции титру-

емых кислот и аммиака, возрастает экскреция калия, а фракционная экскреция натрия имеет тенденцию к повышению.

ОБСУЖДЕНИЕ

У млекопитающих почки являются одним из важнейших органов, регулирующих водно-солевой гомеостаз организма. Практически все водорастворимые химические вещества (ксенобиотики и продукты обмена), удаляются из организма преимущественно почками. Поэтому характер изменения почечных процессов является адекватной оценкой патогенетического влияния физических, химических и биологических факторов внешней среды на организм и, в частности, на почки [4]. На основании существующих представлений о кинетике радиоизотопов йода в организме можно предположить, что ^{131}I при поступлении в организм вызывает преимущественно поражения щитовидной железы, на фоне минимального воздействия на внетиреоидные компартменты [7]. Однако анализ функционального состояния почек крыс через 70 суток после введения радиойода позволяет констатировать, что при поступлении в организм ^{131}I существенные изменения показателей почечных функций, о чем свидетельствует достоверное снижение в 2,5 раза концентрационного индекса эндогенного креатинина, клиренса креатинина и экскреции аммония.

Уменьшение более, чем в 2 раза величины клубочковой фильтрации свидетельствует об уменьшении количества функционирующей паренхимы почек, которое может быть обусловлено как прямым повреждающим действием радиойода на клубочки, так и следствием активации внутрипочечной ренин-ангиотензиновой системы. Анализ почечного транспорта натрия не выявил достоверных повышений потерь катиона с мочой. В то же время дистальный транспорт натрия на единицу объема клубочкового фильтрата выше контрольных значений, а проксимальная реабсорбция натрия на единицу объема фильтрата не отличается от контрольных значений. Приведенные данные говорят о том, что потерь натрия удастся избежать, как за счет уменьшения фильтрационной загрузки, так и за счет компенсаторных механизмов дистального отдела нефрона [2]. По таким показателям кислотовыделительной

функции почек, как величина рН мочи, экскреция активных протонов, а также фракционная экскреция аммиака и титруемых кислот, экспериментальная группа не отличается от контрольной. У крыс, которым был введен радиоiod, установлена положительная корреляция экскреции калия и экскреция титруемых кислот и положительная корреляция между экскрециями натрия и калия, на фоне достоверного ($p < 0,05$) усиления калийуреза до $35,48 \pm 7,13$ мкмоль/2ч ($n=19$) против $17,53 \pm 3,36$ мкмоль/2ч в контрольной группе ($n=8$). Повышение калийуреза может быть связано с системными мембранотропными эффектами радиоiodа, в том числе и гемолизом эритроцитов [17]. По данным литературы, с изменением показателей рН и pO_2 среды приток калия в эритроциты, при прохождении через сосуды почки, может сокращаться [18]. Возможно также, что увеличение доставки нереабсорбируемых анионов в дистальный отдел нефрона тоже является фактором, стимулирующим увеличение экскреции катионов [12]. Действительно, результаты наших исследований указывают на тесную положительную корреляцию экскреции калия и титруемых кислот у облученных крыс.

Величина клиренса креатинина имеет отрицательный знак коэффициента корреляции с показателем дистального транспорта натрия на единицу объема фильтрата, как в контрольной, так и в экспериментальной группе, что свидетельствует о функционирующей тубуло-гломерулярной обратной связи. Через 70 суток после введения радиоiodа (2 МБк/кг) у крыс обнаружена отрицательная корреляция проксимальной реабсорбции натрия на единицу объема фильтрата и фракционных экскреций аммония и титруемых кислот. Приведенная закономерность косвенно подтверждает ведущую роль проксимального натрий/протонного противотранспорта в поддержании кислотно-основного равновесия в организме и компенсаторном характере усиления экскреции общих кислот. Возможно, следствием нарушения кислотовыделительной функции было вовлечение внутриклеточных буферных систем в регуляцию кислотно-основного равновесия, сопровождавшееся повышением концентрации калия во внеклеточной жидкости. Калий, в свою очередь, способен оказывать прямое стимулирующее действие на секрецию минералокортикоидов в клубочковой зоне надпочечников. Потеря оснований, вследствие нарушения кислото-выделительной функции почек, также может рассматриваться как одна из вероятных причин активации ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы в более отдаленные сроки после введения радионуклида. Возможно, что преобладание факторов, стимулирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему в условиях радиационного поражения способно повышать риск дальнейшего фиброза клубочков и интерстиция канальцев [14,18]. Негативным фактором, в данных обстоятельствах является прямое действие радиоiodа на клубочковую зону надпочечников [5] и гипофиз [3,11]. Совокупность перечисленных факторов может являться одной из причин возникновения стойкого вазопрессорного потенциала, способного нарушить параметры системной гемодинамики, а также ионного гомеостаза. Уместно напомнить, что почки тесно вовлечены в физиологические механизмы регуляции тиреоидного статуса организма, в том числе реализуемые благодаря высокой активности ферментных систем монодегидрирования тироксина [1], локализованных на базолатеральной мембране нефроцитов проксимального отдела нефрона. Поэтому взаимосвязь нарушения функции почек с изменением тиреоидного статуса организма в условиях поступления радиоактивных изотопов йода в организм, по нашему мнению, является одним из перспективных направлений исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, йод-131 может вызывать как непосредственное нарушение механизмов почечного транспорта веществ, так и опосредованное через нейроэндокринное звено регуляции функции почки и почечный кровоток. Существующие, на первый взгляд, противоречия между полученными нами данными и сведениями о тканевых дозах, формируемых йодом-131 при поступлении его в организм, устранимы, если учесть:

- высокую скорость фильтрации в почках;
- высокую интенсивность кровотока и реабсорбции фильтрата в сравнительно небольшом объеме коркового вещества почечной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Верещагина Г.В., Трапкова А.А., Кашулина А.П. Взаимодействие трийодтиронина с ядерно-рецепторным комплексом клетки – ключевое звено физиологического контроля жизнедеятельности организма // Успехи современной биологии. - 1991. - Т.111, вып.1. - С.59-72.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук. - Черновцы, 1987. - 368 с.
3. Калистратова В.С. Особенности кинетического и биологического действия радиоактивного йода-131 // Здравоохранение Белоруссии. - 1986. - №12. - С.26-30.
4. Методические указания "Методы изучения почек при

токсиколого-гигиенических исследованиях"//Гоженко А.И., Войтенко А.М., Кухарчук А.Л. и др.-Одесса.:ВНИИ гигиены водного транспорта МЗ СССР,1991.-23 с.

5.Москалев Ю.И. Отдаленные последствия воздействия ионизирующих излучений.-М.:Медицина, 1991.-463 с.

6.Наточин Ю.В. Физиология почки. Формулы и расчёты.-Л.:Наука,1974.-68 с.

7.Осанов Д.П., Лихтарев И.А. Дозиметрия излучений инкорпорированных радиоактивных веществ.-М.:Атомиздат, 1977.

8.Рябов К.П. О влиянии ионизирующих излучений на структуру почки//Здравоохранение Белоруссии .-1965.-№6.-С.23-26.

9.Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек.-Л.:Медицина,1979.-256 с.

10.Сушкевич Г.Н., Цыб А.Ф., Ляско Л.И. Патофизиологические подходы к анализу медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС// Медицинская радиология.-1992.-№9-10.-С.50-59.

11.Шаврина Е.А., Калистратова В.С., Тищенко Г.С. Значение модифицирующих факторов для решения вопросов нормирования радиоактивных изотопов йода//Кинетика

обмена, биологическое действие радиоактивных изотопов йода.-М.:Институт биофизики МЗ РФ.- 1989.-С.218-227.

12.Шейман Дж.А. Патофизиология почки: Пер. с англ.-М.:Бином,1997.-220 с.

13.Шюк О. Функциональное исследование почек.-Прага:Авиценум,1981.-463с.

14.Anderson P.W., Do Y.S., Hsueh W.A. Angiotensin II causes mesangial cell hypertrophy//Hypertension.-1993.-Vol. 21,N1.-P.29-35.

15.Hulbert A.J. Thyroid hormones and their effects: a new perspective//Biol.Rev.-2000.-Vol. 75,N4.-P.519-631.

16.Ketteler M., Noble N.A., Border W.A. Transforming growth factor- β and angiotensin II: The missing link from glomerular hyperfiltration to glomerulo-sclerosis?//Ann. Rev. Physiol.-1995.-Vol. 57.-P.279-295.

17.Kokot F. Abnormalities of potassium metabolism in chronic uremia//Clin. Nephrol.-1996.-Vol. 46,N4.-P.276-277.

18.Speake P.F., Gibson J.S. Urea-stimulated KCl co-transport and oxygenation activation in equine red cells//J. Physiol. Proc.-1996.-Vol. 493.-P.63.

Поступила в редакцию 22.11.2001 г.

© И.Г.Каюков, А.М.Есаян, 2002
УДК 616.613-008.46-072.7

И.Г.Каюков, А.М.Есаян

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК: ДИАГНОСТИКА НАРУШЕНИЙ ВОДНО-СОЛЕВОГО ГОМЕОСТАЗА¹

I.G.Kayukov, A.M.Essaian

CURRENT METHODS OF FUNCTIONAL DIAGNOSIS OF RENAL DISEASES: DIAGNOSIS OF DISTURBANCES OF WATER-SALT HOMEOSTASIS

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

Ключевые слова: почки, заболевания, водно-солевой гомеостаз, нарушения, диагностика.
Key words: kidneys, diseases, water-salt homeostasis, disturbances, diagnosis.

ВВЕДЕНИЕ

Почки - один из важнейших органов, обеспечивающих стабильность внутренней среды. Гомеостатические функции почек многообразны. Почки поддерживают постоянство объема и осмотического давления внеклеточной жидкости, определяют относительную неизменность ионного состава и рН плазмы крови, способствуют выведению или деградации токсичных для организма экзогенных или эндогенных веществ, синтезируют ряд биологически активных метаболитов.

Способность почек участвовать в сохранении гомеостаза обусловлена их сложной структурно-функциональной организацией, позволяющей эффективно протекать процессам, обеспечивающим физиологическую роль органа. Важно четко понимать различия между этими процессами, к которым относятся: гломерулярная ультрафильтрация, канальцевая реабсорбция и секреция, а также синтез и катаболизм биологически активных веществ в почечной ткани, и гомеостатическими функциями почек.

Нарушение процессов, обеспечивающих гомеостатические функции почек при их патологии может приводить к тяжелым и нередко фатальным последствиям. В клинической практике надежная оценка различных аспектов функционального состояния почек имеет существенное значение для

выбора оптимальной терапии, прогнозирования течения заболевания, диагностики и дифференциальной диагностики различных патологических состояний, контроля за эффективностью лечения. Существенно, что современные методы функционального исследования почек во многих случаях позволяют не только оценить степень нарушения той или иной функции, но и дать довольно четкое описание состояния ряда внутривисцеральных процессов у конкретного пациента с определенной патологией. Особенно важное значение функциональные подходы имеют в диагностике и дифференциальной диагностике патологии почек, связанной с нарушениями водно-солевого и кислотно-основного гомеостазов. На основе результатов функциональных исследований иногда (например, при почечных тубулярных ацидозах) удается даже уточнить молекулярную природу почечного дефекта у того или иного индивидуума. В этом смысле функциональная диагностика почек сближается по возможностям с прижизненным морфологическим исследованием, существенно дополняя его.

ОПИСАНИЕ МЕТОДА

Исследования в зависимости от задачи, выполняют в условиях обычного водно-пищевого режима или при проведении функциональных нагрузочных проб (см. ниже).

Расчет показателей функционального состояния почек производят по следующим правилам.

Концентрационные индексы (КИ) различных веществ, выражают отношением:

¹ Современные методы функциональной диагностики заболеваний почек: диагностика нарушений водно-солевого гомеостаза. Пособие для врачей. Авторы: д.м.н. И.Г. Каюков, д.м.н. А.М. Есаян; под ред. проф. С.И. Рябова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого совета МЗ РФ от 23 декабря 1998 г. Протокол № 5. Печатается в сокращении.

$$U_x/P_x \quad (1),$$

где: U_x – концентрация вещества в моче, P_x – концентрация вещества в сыворотке (плазме) крови.

Клиренс вещества (C_x) вычисляют как

$$C_x = U_x \times V/P_x \quad (2),$$

где: V – минутный диурез. Клиренс креатинина (cr) рассматривается как скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Для оценки транспорта различных веществ в почечных канальцах различных ингредиентов рассчитывают их экскретируемые фракции (EF_x):

$$EF_x (\%) = U_x \times P_{cr} \times 100/P_x \times U_{cr} \quad (3),$$

где: P_{cr} – концентрация креатинина в сыворотке крови, U_{cr} – концентрация креатинина в моче.

Клиренс осмотически свободной воды (C_{H_2O}) определяют как:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} \quad (4),$$

где: V – минутный диурез, C_{osm} – осмотический клиренс.

Существует отдельная формула для расчета клиренса натрия, скорректированного на калий ($C_{Na^+ + K^+}$):

$$C_{Na^+ + K^+} = (U_{Na^+} + U_{K^+})/P_{Na^+} \quad (5),$$

где: U_{Na^+} – концентрация натрия в моче, U_{K^+} – концентрация калия в сыворотке крови, P_{Na^+} – концентрация натрия в сыворотке крови.

Индекс почечной недостаточности (ИПН) выражается:

$$ИПН = (U_{Na^+} \times P_{cr})/U_{cr} \quad (6).$$

Осмоляльность мочи является важнейшей характеристикой состояния осморегулирующей функции почек. Измерение ее величины проводят как в на фоне обычного водно-пищевого режима, так и в условиях функциональных нагрузочных проб (водная депривация, введение экзогенного вазопрессина или его аналогов, водная нагрузка).

Проба с водной депривацией. Для адекватной оценки способности почек к осмотическому концентрированию необходимо проводить пробу с 36-часовым ограничением жидкости. Тридцати-

шестичасовая проба проводится следующим образом. В 9.00 у испытуемого забирается проба венозной крови. С 9.00 до 21.00 проводится сбор мочи. Все это время пациент находится на обычном водно-пищевом режиме. В 21.00 прекращается прием жидкости. При этом испытуемому запрещается пить любые напитки и есть продукты, содержащие большое количество жидкости: различные супы, свежие фрукты и овощи. Допускается мясо, масло, хлеб, печенье, отварной картофель и т.д. Сбор мочи производится в следующие интервалы: с 21.00 до 9.00; с 9.00 до 17.00; с 17.00 до 21.00; с 21.00 до 1.00; с 1.00 до 5.00 и с 5.00 до 9.00. В 9.00 производится повторный забор пробы венозной крови. В полученных образцах сыворотки крови и мочи устанавливается осмоляльность и концентрация креатинина, определяется минутный диурез и рассчитываются соответствующие параметры. При необходимости могут определяться также концентрация натрия, калия, хлора, мочевины и других ингредиентов. В практической деятельности зачастую достаточно ограничиться только анализом пробы мочи, полученной с 32-го по 36-й часы водной депривации.

Проба с интраназальным введением десмопрессина. В последнее время большую популярность завоевала проба с интраназальным введением синтетического аналога вазопрессина – десмопрессина. У взрослых проба проводится следующим образом. Интраназально вводится 42 мкг (12 капель) препарата. После этого пациент опорожняет мочевой пузырь. Сбор мочи выполняется в течение не менее 12 часов в 3 – 5-часовых интервалах. В каждой пробе мочи измеряется осмоляльность. Прием жидкости во время исследования, как правило, полностью не запрещают, но ее количество должно быть минимальным для простого утоления жажды. Референтная величина осмоляльности мочи, достигнутая хотя бы в одном из полученных образцов мочи, должна быть не менее 800 мосм/кг H_2O . Для получения более надежных результатов при получении сомнительных данных пробу желательно повторить. Если в ходе выполнения данного теста должны величины осмоляльности мочи не наблюдаются, вероятность наличия снижения чувствительности собирательных трубок к вазопрессину (нефрогенного несахарного диабета) становится очень высокой. В ходе выполнения функциональных нагрузочных тестов с экзогенным введением антидиуретического гормона или его синтетических аналогов следует считаться с возможностью развития ряда осложнений: головной боли, абдоминальных

Таблица 1

Факторы, нарушающие осмотическое концентрирование в почке
(по Ю.В.Наточину, 1997, с изменениями)

Патология почки	Эндокринные нарушения, изменения состава внутренней среды	Другие причины
Нефроангиосклероз Семейный нефрогенный несахарный диабет Амилоидоз почек Хронический гломерулонефрит Хронический пиелонефрит Нефросклероз ОПН (восстановительный период) Подагра Снижение клубочковой фильтрации Поликистоз, микрокистоз Анальгетическая нефропатия ХПН Постобструктивная уропатия Трансплантированная почка Гидронефроз Осмотический диурез Диабетический гломерулосклероз Почечнокаменная болезнь Обструкция мочевых путей Кальциноз почки в течение 1-3 мес в оставшейся после нефрэктомии почке Синдром Барттера	Гипокортицизм Несахарный диабет Гипертиреоз Гиперпаратиреоз Синдром Кушинга Первичный альдостеронизм Сахарный диабет Гиперкальциемия Гипергидратация Гипокалиемия	Ареактивность осморецепторов Малобелковая диета Хронический алкоголизм Этакриновая кислота Фуросемид Серповидноклеточная анемия Множественная миелома Гипотермия Саркоидоз Клонидин Литий Фенотиазин Этанол Метоксифлюран Простагландин E ₂

спазмов, диспептических расстройств, затруднений мочеиспускания и повышенной потливости. Данные симптомы обычно безопасны и проходят спонтанно после окончания действия препарата. Серьезную опасность могут представлять проявления, связанные с водной интоксикацией и развитием гипоосмолярности плазмы крови и гипонатриемии. Они могут проявляться в виде психических и неврологических расстройств вплоть до появления судорог и даже комы. Гипонатриемия в такой ситуации должна корректироваться по правилам ведения больных с острой гипонатриемией (быстрое увеличение концентрации сывороточного натрия до 130 ммоль/л за счет инфузии гипертонических растворов хлорида натрия с возможным дополнительным введением лазикса для элиминации избытка жидкости).

Проба с водной нагрузкой. Пробу начинают утром, натощак. При этом пациенту в течение 30 минут предлагается выпить воду из расчета 22 мл на 1 кг массы тела. Вместо воды испытуемому можно предложить слабый отвар плодов шиповника. Через 30 минут после приема водной нагрузки производится сбор первой порции мочи и измеряется ее объем. Пациенту вновь назначается прием жидкости в количестве, равном объему выделенной мочи плюс число миллилитров воды, равное длительности периода сбора мочи в минутах (в данном случае 30 мл). Через 30 минут вновь получают порцию мочи и повторяют процедуры, описанные выше. Если наблюдается значительное увеличение диуреза

(обычно со второго-третьего периодов), то длительность периодов сбора мочи можно уменьшить до 15 – 20 минут. Проба продолжается до тех пор, пока разница между значениями минутного диуреза не составит менее 1,5 мл. Такое состояние обозначается как стабилизированный водный диурез. На практике для его достижения обычно приходится собирать мочу за шесть – восемь периодов. Тотчас по достижении стабилизированного водного диуреза производится забор венозной крови. Если достичь стабилизации водного диуреза в течение восьми – девяти интервалов сбора мочи не удастся, то нагрузку необходимо прекратить.

В полученных пробах сыворотки крови и мочи устанавливается осмолярность и концентрация креатинина и рассчитываются соответствующие параметры транспорта воды и осмотически активных веществ по формулам, представленным выше. При необходимости можно также определять концентрацию натрия, калия, мочевины, хлора и других ингредиентов. Обычно для подробного анализа в этом случае выбирают порцию мочи с минимальной осмолярностью.

Как собственно почечные повреждения, так и нарушения в вышележащих звеньях осморегулирующей системы могут существенно сказываться на способности почек концентрировать (табл. 1) или разводить мочу (табл. 2). Следует подчеркнуть, что уменьшение способности к осмотическому разведению, и в особенности концентрированию мочи у больных с паренхима-

Таблица 2

**Физиологические и патологические факторы, уменьшающие способность почки
к выделению воды и осмотическому разведению мочи**
(по Ю.В.Наточину, 1997, с дополнениями)

Эндокринные нарушения	Изменения в почке	Другие причины
Гипокортицизм Гипопитуитаризм Гиперсекреция вазопрессина Внегипофизарная секреция АДГ-подобных веществ (бронхогенные опухоли, аденокарцинома поджелудочной железы, туберкулез легких и др)	Снижение клубочковой фильтрации Уменьшение осмолярного очищения Увеличение проксимальной реабсорбции солей и воды Снижение поступления жидкости в дистальный сегмент нефрона Уменьшение кровотока в мозговом веществе Осмотический диурез Трансплантированная почка Синдром Барттера	Анемия Хирургические операции Гиповолемия (кровопотеря, потери жидкостей почкой, кишечником и др) Переход к нормальной жизнедеятельности после длительного постельного режима Наркотики Никотин Барбитураты Фенформин, метформин Хлорпропамид Клофибрат Карбаземепин Амитриптилин Тиотиксен Флуфеназин Винкристин Ацетаминофен Некоторые диуретики

тозно-почечными поражениями, является плохим прогностическим признаком, нередко указывая на приближение развития азотемии.

Определение уровня осмоляльности мочи в различных условиях позволяет дифференцировать такие синдромы, как нефрогенный или центральный несахарный диабет, а также первичная полидипсия (табл. 3).

В диагностике некоторых полиурических состояний значительную помощь могут оказать и другие характеристики состояния осморегулирующей функции почек, в частности осмотический клиренс и клиренс осмотически свободной воды (табл. 4).

Результаты функционального исследования почек полезны в дифференциальной диагностике состояний, ассоциирующихся с гипонатриемией. Данный синдром нередко плохо распознается, и его проявления порой связываются с иными расстройствами, чаще всего неврологическими. В практическом плане зачастую важно

установить, связано ли развитие гипонатриемии с уменьшением эффективного объема внеклеточной жидкости или нет. От этого может зависеть выбор тактики лечения. Дифференцировке состояний, связанных с изменениями эффективного объема внеклеточной жидкости, может помочь измерение концентраций натрия и хлора в моче (табл. 5).

Измерения мочевой концентрации натрия и осмоляльности мочи и плазмы крови способствуют дифференцированию причин гипернатриемии (табл. 6)

Наконец, определение разности между диурезом и величиной клиренса натрия скорректированного на калий ($V - C_{Na+K}$) позволяет контролировать уровень текущих почечных потерь свободной воды в процессе лечения гипернатриемии (введение жидкости per os или внутривенные инфузии изо- или гипотоничных растворов глюкозы). Положительные значения $V - C_{Na+K}$, сохраняющиеся в такой ситуации, указывают на то, что почки продолжают выделять из организма

Таблица 3

Изменения уровня осмоляльности мочи при некоторых патологических состояниях

Состояние	Осмоляльность мочи (мосм/кг H ₂ O) при водной депривации	Нарастание осмоляльности мочи при введении экзогенного вазопрессина после водной депривации
Норма	>800	Отсутствует или незначительное
Полный центральный несахарный диабет	<300	Весьма значительное
Частичный центральный несахарный диабет	300 - 800	Нарастает более, чем на 10% от уровня осмоляльности мочи после водной депривации
Нефрогенный несахарный диабет	< 300 - 500	Отсутствует или незначительное
Первичная полидипсия	>500	Отсутствует или незначительное

Таблица 4

Осмотический клиренс и клиренс осмотически свободной воды при полиуриях с различным механизмом развития

Основные характеристики	Виды полиурий	
Основной механизм развития	Увеличение экскреции осмотически активных веществ	Увеличение экскреции воды
Причины	Повышенное выведение: NaCl, маннитола, мочевины, бикарбоната, глюкозы («осмотический диурез»)	Полидипсия, снижение канальцевой реабсорбции воды: нефрогенный или центральный несахарный диабет («водный диурез»)
Диурез	Увеличен	Увеличен
Осмотический клиренс	Увеличен	Не изменен
Клиренс осмотически свободной воды*	Отрицателен	Положителен

* В данном случае для расчета клиренса осмотически свободной воды должно использоваться уравнение $C_{H_2O} = V - C_{osm}$

Величины концентраций электролитов в моче при состояниях, связанных с гипонатриемией и низким эффективным объемом внеклеточной жидкости

Состояние	Уровень электролитов в моче	
	Na ⁺	Cl ⁻
<i>Рвота:</i>		
кратковременная	Высокий	Низкий
длительная	Низкий	Низкий
<i>Прием диуретиков:</i>		
кратковременный	Высокий	Высокий
длительный	Низкий	Низкий
Диарея или злоупотребление слабительными	Низкий	Высокий
Синдром Барттера, синдром Гительмана	Высокий	Высокий

Примечание: высоким считается уровень натрия или хлора в моче более 15 ммоль/л, низким - менее 15 ммоль/л.

относительно больше воды, чем натрия и, следовательно, на недостаточную адекватность проводимой терапии. Соответственно, количество вводимой воды или растворов глюкозы должно быть повышено на величину объема, полученную при расчете: $V - C_{Na^+ + K^+}$. Вычисление клиренса натрия, скорректированного на калий, в данном случае производят по обычным правилам (см. формулу 6),

однако в практическом плане диурез и клиренс здесь удобнее рассчитывать не за 1 мин, а за 1 ч, поскольку упрощается определение объема жидкости, которое дополнительно необходимо вводить таким пациентам.

Повреждения почек или изменения их ионорегулирующей деятельности под влиянием экстраренальных причин могут приводить к выраженным, а иногда и опасным для жизни вариациям концентраций многих электролитов (табл. 7). При этом учет показателей функционального состояния почек иногда может существенно облегчить диагностику дизэлектролитемий. Например, гиперкалиемия при СКФ менее 10 мл/мин почти однозначно связана (схема 1) либо с хронической, либо с острой почечной недостаточностью (ОПН). Следует, правда, иметь в виду, что у больных с ОПН отчетливая гиперкалиемия может выявляться при клиренсе креатинина 15 – 20 мл/мин, тогда как при хронической почечной недостаточности (ХПН)

Таблица 6

Уровень натрия в моче при различных вариантах гипернатриемии

Основные характеристики	Основной механизм развития			
	потери Na ⁺ и H ₂ O с преобладанием потерь H ₂ O		потери H ₂ O	
Общее содержание натрия в организме	низкое		нормальное	
Причины	Почечные потери (осмотический диурез - маннитол, глюкоза, мочевины)	Внепочечные потери (обильное потоотделение, диарея у детей)	Почечные потери (нефрогенный или центральный несахарный диабет, гиподипсия, парциальный несахарный диабет)	Внепочечные потери (респираторные и кожные - т.н. «незаметные потери»)
Осмоляльность мочи	Ниже или равна осмоляльности плазмы	Выше осмоляльности плазмы	Вариабельна	Выше осмоляльности плазмы
Концентрация Na в моче	> 20 ммоль/л	< 10 ммоль/л	Вариабельна	> 20 ммоль/л

Таблица 7

Дизлектролитемии, обусловленные нарушением деятельности почек
(по Ю.В.Наточину, 1997, с дополнениями)

Изменения концентрации иона в крови	Изменения в деятельности почки
Гипокальциемия	Уменьшение синтеза 1,25-дигидроксисолекальциферола при тяжелых поражениях почки. Гиперфосфатемия при ХПН. Почечный канальцевый ацидоз (различных типов)
Гиперкальциемия	ХПН. ОПН в восстановительном периоде. Потенцирование действия паратгормона на почку при потреблении тиазидов.
Гипомагниемия	Семейный канальцевый дефект с гипомагниемией, гипокалиемией и алкалозом. Избыточная потеря магния почками при почечном ацидозе, диабетическом ацидозе, ОПН в полиурической стадии.
Гипермагниемия	ХПН. Введение антацидных препаратов с солями магния при почечной недостаточности.
Гипокалиемия	Калийтеряющая почка. Почечный канальцевый ацидоз I и II типов. Синдром Барттера. Синдром Гительмана. Синдром Лидля. ОПН в полиурической стадии. Потери почкой K ⁺ при приеме фуросемида, тиазидов, хинидина, L-ДОФА, препаратов корня солодки, первичном и вторичном альдостеронизме, дефиците 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы типа II.
Гиперкалиемия	ОПН. ХПН. Лечение триамтереном, амилоридом, альдактоном, большими дозами триметоприма, ингибиторами ангиотензин I превращающего фермента. У некоторых пациентов после пересадки почки и при серповидноклеточной анемии. Синдром Гордона. Почечный канальцевый ацидоз IV типа.

такой уровень СКФ обычно не ассоциируется с существенным нарастанием концентрации калия в сыворотке крови. Выявление же повышенного уровня калия при СКФ более 20 мл/мин заставляет искать другие причины гиперкалиемии, привлекая дополнительные клинико-лабораторные данные (см. схему 1).

В дифференциальной диагностике гипокалиемий наибольшее значение имеет оценка уровня экскреции калия с мочой, что довольно легко позволяет дифференцировать почечные и внепочечные потери калия (схема 2). Дальнейшие измерения уровня выведения хлора с мочой и исследования параметров кислотно-основного состояния (КОС) в комплексе с клиническими данными, определением активности ренина плаз-

мы (АРП) и концентрации альдостерона в плазме (КАП), могут дать много ценной информации для дальнейшего уточнения причин гипокалиемии (см. схемы 2 и 3).

Учет результатов функционального исследования почек, может способствовать не только выявлению таких своеобразных состояний, как синдромы Барттера и Гительмана, но и их дифференциальному диагнозу (табл. 8).

Для дифференциальной диагностики преренальной ишемии и острой почечной недостаточности на почве острого канальцевого некроза (ОКН) в олигурических формах (суточный диурез менее 400 мл) следует использовать данные табл. 9. Важно подчеркнуть, что определение всех параметров, представленных в табл. 9, должно выполняться до

Таблица 8

Дифференциальный диагноз синдромов Барттера и Гительмана

Основные характеристики	Синдром Барттера	Синдром Гительмана
Патогенез	снижение активности Na ⁺ , K ⁺ , 2Cl ⁻ - котранспортера в ТВПГ +++ (1,5-2,5 ммоль/л)	снижение активности Na ⁺ Cl ⁻ - переносчика в ДИК ++ (< 3,0 ммоль/л)
Гипокалиемия	±	++
Гипомагниемия	повышена	повышена
АРП	повышена, нормальна, иногда снижена	повышена
КАП	++	++
Метаболический алкалоз	+	+++ (< 1,0 ммоль/сут)
Гипокальцийурия	+	+++
Гипермагниурия	повышена	нормальна
Экскреция ПГЕ ₂ с мочой	снижена	нормальна
Ацидификация мочи	снижена	нормальна
Максимальная осмоляльность мочи при ВД	повышена	нормальна
Минимальная осмоляльность мочи при ВН	нет	нет
Гипертензия	нет	нет

ТВПГ - толстый восходящий отдел петли Генле, ДИК - дистальный извитой каналец, АРП - активность ренина плазмы, КАП - концентрация альдостерона плазмы.

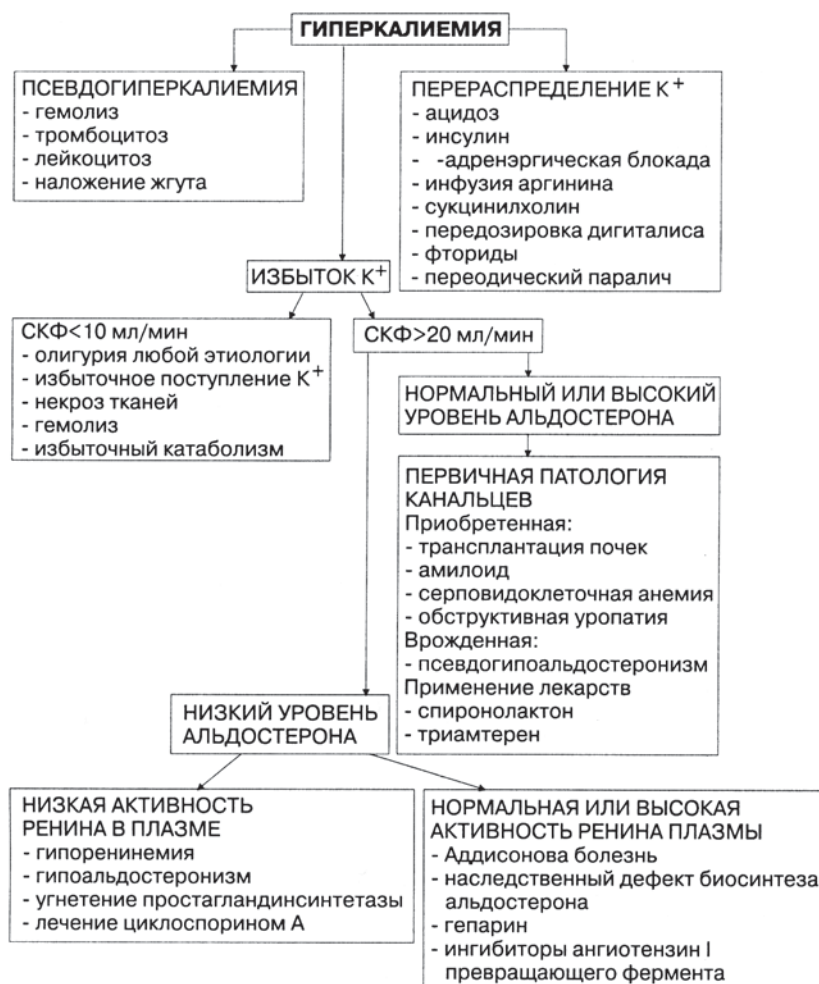


Схема 2. Подходы к диагностике гиперкалиемии (по Tannen R.L., Approach to the patients with altered potassium concentration//Textbook of internal medicine, 2-nd ed./Ed/W.N.Kelley.- Philadelphia: J.B.Lippincott, 1992. - P.853).



Схема 2. Диагностические подходы к гипокалиемии (по Tannen R.L., Approach to the patients with altered potassium concentration//Textbook of internal medicine, 2-nd ed./Ed. W.N.Kelley.- Philadelphia: J.B.Lippincott, 1992. - P.852).

назначения диуретиков. Кроме того, все эти показатели удобны тем, что для своего установления не требуют точного измерения величины диуреза за определенный интервал времени.

Следует иметь в виду, что результаты, полученные при выполнении ряда тестов (см. табл. 9) примерно в 20% случаев могут оказаться в промежуточной зоне, что, естественно, затрудняет дифференциальную диагностику. В такой ситуации рекомендуется ориентироваться на EF_{Na+} и ИПН. Если они достигают соответствующих референтных значений (см. табл. 9), диагноз того или другого синдрома становится высоко вероятным.

В случае неолитоурического ОКН многие показатели функционального состояния почек могут оказаться очень близкими к наблюдаемым при олигурическом ОКН, однако концентрация натрия в моче в первой ситуации нередко может составлять менее 20 ммоль/л, особенно у тех пациентов, у которых канальцевый некроз развивается на фоне состояний, вызывающих увеличение почечной задержки натрия (нефротический синдром, цирроз с асцитом, застойная сердечная недостаточность и др.).

На основе результатов функционального исследования практически невозможно дифференцировать преренальную ишемию почек и случаи ОПН без наличия канальцевого некроза, возникающие у больных с паренхиматозными или сосудистыми заболеваниями почек (острый гломерулонефрит,



Схема 3. Дифференциальный диагноз гипокалиемии, связанной с метаболическим алкалозом и избыточным выделением калия почками (по Tannen R.L., Approach to the patients with altered potassium concentration//Textbook of internal medicine, 2-nd ed./Ed. W.N.Kelley. - Philadelphia: J.B.Lippincott, 1992. - P.852).

Таблица 9

Дифференциальный диагноз преренальной азотемии и острого канальцевого некроза

Показатель	Преренальная азотемия	Острый канальцевый некроз
Осмоляльность мочи (мосм/кг H ₂ O)	>500	<400
Концентрация натрия в моче (ммоль/л)	<20	>40
Концентрационный индекс креатинина	>40	<20
Концентрационный индекс мочевины	>8,0	<3,0
Экскретируемая фракция натрия (%)	<1,0	>1,0
Индекс почечной недостаточности	<1,0	>1,0
Мочевой осадок	Не изменен или гиалиновые и зернистые цилиндры	Эритроцитарные цилиндры, остатки клеток

васкулиты и др.). Наконец, в ранних фазах постренальной ОПН, вызванной острой обструкцией мочевых путей, характеристики функционального состояния почек, указанные в табл. 9, очень близки к свойственным преренальной азотемии, а в более поздних – острому канальцевому некрозу. Поэтому все результаты функционального обследования почек при дифференциальной диагностике различных вариантов ОПН должны анализироваться в тесной взаимосвязи с данными анамнеза и других лабораторных и инструментальных тестов.

Для оценки состояния кислотно-основного гомеостаза у конкретного пациента выполняют определение ряда параметров. Наибольшее значение имеют показатели, характеризующие кислотно-основное состояние крови (табл. 10).

рН крови – важнейший показатель, принципиально определяющий состояние кислотно-основного рав-

новесия у конкретного индивидуума, наличие и тяжесть расстройств КОС. Поскольку рН является отрицательным десятичным логарифмом концентрации водородных ионов, его увеличение указывает на уменьшение уровня протонов (алкалемия, алкалоз); снижение – на его нарастание (ацидемия, ацидоз). рСО₂ рассматривается в качестве параметра, оказывающего независимое влияние на величину рН и характеристики респираторных (см. ниже) нарушений кислотно-основного равновесия. АВ, SB, BB, BE используются в качестве оценок наличия и выраженности метаболических расстройств (см. ниже) КОС.

Установление параметров КОС можно производить в артериальной, венозной или капиллярной крови. С практической

точки зрения различия в получаемых результатах невелики (табл. 11). Поэтому из-за удобства наибольшее распространение получило исследование капиллярной крови, вполне достаточное в большинстве клинических ситуаций.

Ацидемию (схема 4) определяют как увеличение концентрации водородных ионов в крови, превышающее верхнюю границу нормы. Термином ацидоз обозначают первичное нарастание рСО₂ в крови (гиперкапния) или первичное уменьшение уровня бикарбоната (гипобикарбонатемия). Соответственно под алкалемией (см. схему 4) понимают повышение концентрации протонов, а под алкалозом – первичное уменьшение рСО₂ (гипокапния) или первичное нарастание НСО₃⁻ (гипербикарбонатемия).

Первый этап диагностики расстройств КОС заключается в выявлении самого факта их наличия. Для минимально адекватной оценки кислотно-основного состояния необходимо обращать внимание по крайней

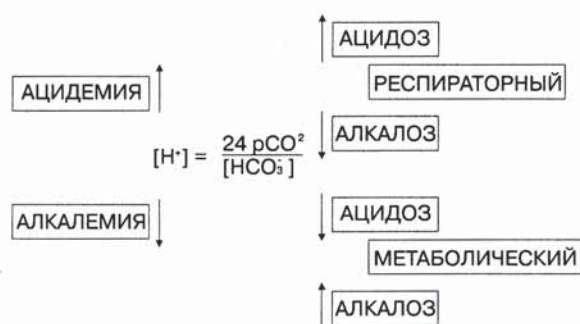


Схема 4. Изменения уровня протонов в крови при различных расстройствах КОС

мере на три параметра: pH , pCO_2 и $[HCO_3^-]$. Совершенно недопустимо ориентироваться только на значения pH . Данная величина вполне может оказаться в границах нормального диапазона при тяжелых смешанных нарушениях КОС. Поэтому отчетливые отклонения pCO_2 или $[HCO_3^-]$ при должных уровнях pH следует рассматривать как указания на наличие кислотно-основных расстройств.

На втором этапе после подтверждения факта наличия нарушения КОС необходимо ответить на вопрос, является оно респираторным, метаболическим или смешанным. Поиск ответа следует разделить на несколько шагов. На первом целесообразно воспользоваться следующими правилами:

1. Первичное метаболическое расстройство возможно, если

а) pH и pCO_2 изменены в одном направлении; б) pH изменено, а pCO_2 - нет.

2. Первичное респираторное расстройство возможно при изменении pH и pCO_2 в противоположных направлениях.

Однако разнонаправленность или однонаправленность сдвигов pCO_2 и pH не позволяют

однозначно отличить чисто первичное нарушение от смешанного.

Количественно оценивать соответствие наблюдаемых изменений параметров КОС ожидаемым в процессе компенсации первичных расстройств можно при использовании формул из табл. 12.

Значения pH , pCO_2 или $[HCO_3^-]$, имевшиеся у конкретного пациента до развития нарушения КОС, как правило, неизвестны. Поэтому в расчетах изменений (Δ) необходимых показателей следует пользоваться их условными средними.

Таким образом, если значение параметра, участвующего в компенсации предполагаемого первичного расстройства или его изменений, соответствует ожидаемым (рассчитанным по формулам из табл. 12), то с большой степенью вероятности можно диагностировать именно подозреваемое первичное нарушение. Если величины соответствующих параметров, наблюдаемых у больного, или их изменений (Δ) заметно отклоняются от расчетных, то вероятно смешанное нарушение КОС.

На практике для оценки адекватности компенсаторной реакции удобнее пользоваться не изменениями (Δ), а ожидаемыми значениями непосредственно конкретного показателя. Их значения легко найти при использовании формул, приведенных в табл. 12.

Пример. У пациента получены следующие результаты исследования газового состава крови: $pH = 7,20$; $pCO_2 = 19$ мм рт.ст.; $[HCO_3^-] = 7$ ммоль/л. Очевидно направленность изменений показателей позволяет предположить наличие метаболического ацидоза. Тогда, $pCO_2 = 40 - 19 = 21$ ммоль/л;

Таблица 10

Наиболее распространенные показатели кислотно-основного состояния крови

Основная характеристика	Общепринятое обозначение	Размерность	Границы нормальных значений	Условное среднее значение
Отрицательный десятичный логарифм концентрации (активности) водородных ионов	pH	-	7,35 – 7,45	7,40
Парциальное давление (напряжение) углекислого газа над раствором	pCO_2	мм рт.ст.	35 – 45	40
Истинный бикарбонат плазмы – концентрация бикарбоната в плазме, при значениях pH , pCO_2 , температуре и насыщении гемоглобина кислородом, соответствующих конкретному индивидууму	AB ($[HCO_3^-]$)	ммоль/л	19 – 25	24
Стандартный бикарбонат плазмы – концентрация бикарбоната в плазме, приведенная к «стандартным условиям» ($pH = 7,40$, $pCO_2 = 40$ мм рт.ст., $HbO_2 = 100\%$, $t = 37^\circ C$)	SB	ммоль/л	20 – 26	24
Буферные основания – сумма оснований бикарбонатной, фосфатной, белковой и гемоглобиновой буферных систем в тех же условиях, что и при определении AB	BB	ммоль/л	40 – 60	50
Сдвиг буферных оснований – количество сильных оснований, которое следует добавить (или изъять) к плазме для приведения ее pH к 7,40, при $pCO_2 = 40$ мм рт.ст. и $t = 37^\circ C$	BE	ммоль/л	$\pm 2,3$	0

Таблица 11

Показатели кислотно-основного состояния в артериальной, венозной и капиллярной крови

Вид крови	Показатели		
	pCO ₂ мм рт.ст.	[HCO ₃ ⁻] ммоль/л	pH
Артериализованная венозная	36 – 46	22,9 – 27,7	7,36 – 7,43
Артериальная	37 – 41	22,4 – 25,6	7,39 – 7,43
Капиллярная	36 – 42	23,5 – 25,9	7,39 – 7,43

[HCO₃⁻] = 24 – 7 = 17 ммоль/л. Минимальное ожидаемое снижение pCO₂ = 1,0 × 17 = 17; максимальное: pCO₂ = 1,4 × 17 = 23,8. Следовательно, ожидаемая величина pCO₂ будет находиться в диапазоне 23 – 16,2 мм рт.ст. (40-17 и 40-23,8, соответственно). Поскольку реальное значение pCO₂ попадает в границы данного интервала, с известной долей уверенности можно подтвердить наличие первичного метаболического ацидоза.

Таким образом, если у больного подозревался первичный метаболический ацидоз, а ожидаемое значение pCO₂ оказалось выше наблюдаемого, то вероятно наличие сопутствующего респираторного ацидоза, если ниже - дыхательного алкалоза. Аналогичные рассуждения позволяют выявить и другие варианты смешанных расстройств КОС (см. табл. 12).

Иногда возможно и полезно сразу оценить соответствие имеющихся показателей величинам максимально достижимой компенсаторной реакции. Например, компенсаторная гипервентиляция при первичном метаболическом ацидозе обычно не может снизить pCO₂ менее 10 – 15 мм рт.ст. (см. табл. 12). Поэтому у пациентов с характерными признаками метаболического ацидоза значение pCO₂ меньше вышеуказанной границы сразу позволяет заподозрить наличие сопутствующего респираторного алкалоза. Пользуясь данными табл. 12, в некоторых ситуациях аналогичную скрининг-оценку можно проводить и при

других вариантах расстройств КОС.

При диагностике нарушений кислотно-основного гомеостаза, в том числе и при оценке роли почек в формировании, развитии или компенсации таких расстройств, оказывается полезным определение ряда дополнительных показателей.

Большую диагностическую значимость имеет расчет анионного интервала плазмы (АИП; синонимы: анионная разница плазмы, анионный разрыв плазмы, анионная щель плазмы, анионный пробел плазмы, анионный дефицит плазмы и др.):

$$\text{АИП} = [\text{Na}^+] - ([\text{Cl}^-] + [\text{HCO}_3^-]) \quad (7),$$

где [Na⁺], [Cl⁻], и [HCO₃⁻] – концентрации натрия, хлора и бикарбоната в плазме крови. В силу закона электронейтральности раствора количество положительных и отрицательных зарядов (анионов и катионов) в нем должно быть равно. Очевидно, что если пренебречь теми катионами, концентрация в которых в плазме сравнительно невелика (калий, магний, кальций), величина АИП должна отражать количество отрицательных зарядов, несущихся органическими и неорганическими анионами (кроме хлора и бикарбоната), необходимое для уравнивания положительного заряда натрия. В норме такими анионами выступают белки, фосфат и, в незначительном количестве, анионные остатки других органических и неорганических кислот. Однако при накоплении таких или подобных им кислот бикарбонат будет расходоваться на забуферивание происходящих из них протонов. Уровень его будет падать, что вызовет уменьшение суммы концент-

Таблица 12

Основы развития и пути компенсации первичных расстройств КОС

Вид первичного нарушения	pH	Основа нарушения	Механизм компенсации	Ожидаемая компенсация	Максимальная компенсация
Метаболический ацидоз	↓	Уменьшение [HCO ₃ ⁻]	Уменьшение pCO ₂	↓ ΔpCO ₂ = 1 – 1,4 × Δ[HCO ₃ ⁻]	pCO ₂ = 10 – 15 мм рт.ст.
Метаболический алкалоз	↑	Увеличение [HCO ₃ ⁻]	Увеличение pCO ₂	↑ ΔpCO ₂ = 0,4 – 0,9 × Δ[HCO ₃ ⁻]	pCO ₂ = 55 мм рт.ст.
Респираторный ацидоз: острый	↓	Увеличение pCO ₂	Увеличение [HCO ₃ ⁻]	↑ Δ[HCO ₃ ⁻] = 0,1 × ΔpCO ₂	[HCO ₃ ⁻] = 31 – 32 ммоль/л
хронический	↓	Увеличение pCO ₂	Увеличение [HCO ₃ ⁻]	↑ Δ[HCO ₃ ⁻] = 0,25 – 0,55 × ΔpCO ₂	[HCO ₃ ⁻] = 45 ммоль/л
Респираторный алкалоз: острый	↑	Уменьшение pCO ₂	Уменьшение [HCO ₃ ⁻]	↓ Δ[HCO ₃ ⁻] = 0,2 – 0,25 × ΔpCO ₂	[HCO ₃ ⁻] = 18 – 20 ммоль/л
хронический	↑	Уменьшение pCO ₂	Уменьшение [HCO ₃ ⁻]	↓ Δ[HCO ₃ ⁻] = 0,4 – 0,5 × ΔpCO ₂	[HCO ₃ ⁻] = 12 – 15 ммоль/л

раций хлора и бикарбоната и соответствующий рост величин АИП. Нарастанию АИП может способствовать и некоторое уменьшение концентрации анионов хлора в плазме, связанное прежде всего с их переходом во внутриклеточное пространство с целью компенсации избытка отрицательных зарядов во внеклеточной жидкости. Данная ситуация в действительности наблюдается при т.н. метаболических ацидозах с увеличенным АИП (кетацидоз, лактат-ацидоз, ацидозы, связанные с отравлениями метанолом или этиленгликолем). Другая картина будет иметь место при появлении излишков соляной кислоты (гиперхлоремические ацидозы). В этом случае уменьшение уровня бикарбоната будет уравниваться эквивалентным ростом концентрации хлора, и значение АИП останется практически неизменным. Следует иметь в виду, что могут наблюдаться состояния, имеющие черты как гиперхлоремического, так и ацидоза с увеличенным АИП. Нередко такие варианты смешанного метаболического ацидоза встречаются при ХПН. Нормальные значения АИП обычно составляют 10 – 14 ммоль/л. За условную среднюю принимается величина 12 ммоль/л.

Другим полезным параметром является осмолярный интервал плазмы (ОИП). Он определяется как разность между измеренной (P_{osm}) и расчетной осмоляльностью плазмы:

$$\text{ОИП} = P_{osm} - 2[Na^+] + Ur + Gl \quad (8),$$

где $[Na^+]$, Ur и Gl – концентрация натрия, мочевины и глюкозы в плазме в ммоль/л. ОИП характеризует накопление неидентифицируемых в обычной лабораторной практике низкомолекулярных веществ. В норме его величина обычно не превышает 10. Повышение ее свыше 15 наиболее характерно для метаболических ацидозов на фоне уремии, отравлений метанолом и этиленгликолем.

В диагностике расстройств КОС иногда с успехом может быть использовано отношение: нарастание АИП/дефицит HCO_3^- (нАИП/д HCO_3^-).

$$\text{нАИП/д}HCO_3^- = (\text{АИП} - 12) / (24 - [HCO_3^-]) \quad (9),$$

где $[HCO_3^-]$ – концентрация бикарбоната в плазме крови.

Поскольку накопление органических кислот, например лактата, приводит к эквивалентному уменьшению концентрации бикарбоната в плазме крови и нарастанию АИП на ту же величину, значение нАИП/д HCO_3^- в таком случае будет приближаться

к единице. Напротив, при гиперхлоремических ацидозах оно будет стремиться к нулю. При сочетании гиперхлоремического ацидоза и ацидоза с увеличенным АИП величина нАИП/д HCO_3^- будет указывать на относительный вклад каждого расстройства КОС. Введение инсулина и регидратация при диабетическом кетоацидозе вызывают уменьшение изначально увеличенного АИП, но концентрация бикарбоната некоторое время может оставаться низкой из-за его разведения за счет инфузии больших количеств жидкости. В таком случае контроль только за уровнем бикарбоната может привести к ошибочному заключению о недостаточной эффективности лечения. Однако уменьшение нАИП/д HCO_3^- в этой ситуации будет свидетельствовать об адекватности терапии и снижении уровня кетоновых тел. Напротив, введение оснований пациентам с ацидозом с высоким АИП может приводить к нарастанию нАИП/д HCO_3^- свыше единицы, указывающему на сочетание метаболических ацидоза и алкалоза.

Среди характеристик, отражающих участие почки в стабилизации кислотно-основного равновесия, первое место занимает рН мочи. Ожидаемые значения рН мочи у здоровых лиц обычно составляют 5,0 – 7,0. Однако величина данного параметра очень зависит от состава пищи. Более надежные оценки рН мочи можно получить при учете изменений других характеристик КОС (рН крови, бикарбоната плазмы), происходящих в том числе и при проведении функциональных нагрузочных проб (см. ниже).

При метаболическом ацидозе основной адаптационной реакцией является увеличение выведения аммония почками. Таким образом, установление уровня экскреции аммония может оказаться весьма полезным для дифференциации почечных и внепочечных причин метаболического ацидоза с нормальной анионной разностью плазмы. При внепочечных причинах ацидоза выделение аммония должно быть очень большим (существенно больше 80 ммоль/сут). При ренальных – наоборот, весьма незначительным (как правило, менее 40 ммоль/сут). Поскольку в обычной клинической практике измерение концентрации аммония в моче выполняется редко, предложен способ косвенной оценки уровня его почечной экскреции. При этом используется понятие анионного интервала мочи (АИМ). Данный параметр вычисляется по формуле:

$$\text{АИМ} = [Na^+] + [K^+] - [Cl^-] \quad (10),$$

где $[Na^+]$, $[K^+]$, $[Cl^-]$ – соответственно концентрации натрия, калия и хлора в моче.

АИМ приблизительно связан с концентрацией аммония в моче согласно уравнению:

$$[\text{NH}_4^+] = -0,8 \times (\text{АИМ}) + 82 \quad (11).$$

Понятие АИМ базируется на тех же подходах, что и идеология АИП, а именно – на принципе электронейтральности раствора. Поскольку сумма анионов мочи должна быть равна сумме катионов, нарастание экскреции аммония должно балансироваться увеличением содержания в моче анионов (преимущественно хлора). При экскреции избыточных количеств аммония анионная разница мочи становится прогрессивно отрицательной (внепочечные причины метаболического ацидоза), при недостатке аммония (почечные причины ацидоза) – положительной. Следует иметь в виду, что вычисление АИМ не является точной оценкой уровня выведения аммония с мочой и может использоваться преимущественно в дифференциально диагностических целях между почечными и внепочечными механизмами ацидоза, хотя в комплексе с другими данными иногда может способствовать выявлению типа почечного тубулярного ацидоза (см. ниже). Кроме того АИМ не может служить оценкой концентрации аммония в моче при ее щелочной реакции ($\text{pH} > 7,0$) вследствие высокого содержания бикарбоната или при наличии в моче больших количеств пенициллина или других анионов типа салицилатов или бета-оксимасляной кислоты. В последних ситуациях может оказаться полезным установление т.н. осмолярного интервала мочи (ОИМ).

АИМ позволяет оценивать экскрецию аммония с мочой, если он выделяется в виде NH_4Cl . Очевидно, если в моче преобладают иные, чем хлор, анионы, то они могут брать на себя его «функцию» по уравниванию позитивного заряда катионов аммония. Тогда, как следует из формулы расчета АИМ, его величина может оставаться практически неизменной или даже меняться не в тех направлениях, которые определялись бы вариациями мочевой концентрации аммония. Например, при диабетическом кетоацидозе аммоний выделяется в виде NH_4 -бета-оксимутирата. При этом анионные остатки бета-оксимасляной кислоты «вытесняют» из мочи анионы хлора, и оценка уровня экскреции аммония на основе расчета АИМ в данной ситуации может оказаться заниженной. Однако очевидно, что необходимость экскреции увеличенных количеств аммония и бета-оксимутирата, являющихся низкомолекулярными веществами, внесет дополнительный вклад в осмоляльность мочи. Поскольку аммоний и бета-

оксимасляная кислота (последняя по крайней мере количественно) обычно не измеряются в рутинной лабораторной практике, но входят в сумму осмотически активных веществ, определяемых криоскопическим методом с помощью осмометров, разность между измеренной осмоляльностью мочи и суммой миллимолярных концентраций основных осмотических веществ мочи – натрия, калия, хлора, глюкозы и мочевины, окажется увеличенной. Таким образом, осмолярный интервал мочи (ОИМ) можно рассчитать следующим образом:

$$\text{ОИМ} = U_{\text{osm}} - [\text{Na}^+ + \text{K}^+ + \text{Cl}^- + \text{Gl} + \text{Ur}] \quad (12),$$

где Gl и Ur - концентрации глюкозы и мочевины в моче.

Поскольку определение концентрации хлора в моче также доступно далеко не всегда, предполагая, что анионы хлора полностью уравнивают катионы натрия и калия, формулу для расчета ОИМ можно преобразовать в виде:

$$\text{ОИМ} = U_{\text{osm}} - [2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{Gl} + \text{Ur}] \quad (13)$$

В обычных условиях величина ОИМ, как правило, не превышает 100 мосм/кг H_2O . При диабетическом кетоацидозе его значение может превысить 200 мосм/кг H_2O .

Весьма эффективным и диагностически значимым показателем является градиент парциального давления между мочой и кровью ($\text{UrCO}_2 - \text{PrCO}_2$). В обычных условиях у здоровых людей значения pCO_2 в моче и крови очень близки. Ситуация меняется при выведении щелочной мочи, содержащей много бикарбоната. Установление градиента парциального давления углекислого газа между мочой и кровью должно проводиться при значениях pH мочи во всяком случае, превышающем pH крови и концентрации бикарбоната в моче 100–150 ммоль/л. В такой ситуации у здоровых людей величина $\text{UrCO}_2 - \text{PrCO}_2$ резко возрастает и превышает 25 мм рт. ст. Обычно такую степень бикарбонатурии можно достичь только с помощью нагрузки бикарбонатом натрия.

Проба с пероральной нагрузкой бикарбонатом натрия. За один или два часа до приема нагрузки собирают фоновую порцию мочи, после чего испытуемому назначают бикарбонат натрия обычно в количестве от 2 до 5 ммоль/кг массы тела в 200–300 мл воды. Затем производят сбор мочи в четырех – пяти тридцатиминутных интервалах. В ходе проведения теста контролируют уровень бикарбоната плазмы.

Таблица 13

Подходы к диагностике основных типов тубулярного ацидоза

Проявления	Классический дистальный (уменьшение ацидификации мочи в ДН –I тип)	Проксимальный (уменьшение реабсорбции HCO_3^- в ПК –II тип)	Гиперкалиемический дистальный (дефицит альдостерона или резистентность к нему – IV тип)
$[\text{HCO}_3^-]$ плазмы	Вариабельна, может быть резко снижена (<10 ммоль/л)	Обычно умеренно снижена (14-18 ммоль/л)	Умеренно снижена (15-20 ммоль/л)
$[\text{K}^+]$ плазмы	Умеренно или резко снижена	Умеренно снижена	Умеренно или резко повышена
Аминоацидурия, фосфатурия	Нет	Часто	Нет
Остеомаляция	Очень часто	Часто	Нет
Нефролитиаз или нефрокальциноз	Очень часто	Нет	Нет
СКФ	Нормальная или слегка снижена	Нормальная или слегка снижена	От нормальной до отчетливо сниженной
Суточная экскреция цитрата	Снижена	Нормальная	Нормальная
Максимальный порог HCO_3^- $\text{EF}_{\text{HCO}_3^-}$ при нормальном уровне HCO_3^- в плазме	Нормален <5%	Снижен >15%	Нормален <5%
pH мочи при ацидозе	>6,0	≤5,5	≤5,5
КАП	Нормальна или повышена	Нормальна или повышена	Нормальна, повышена или снижена
$\text{UrCO}_2 - \text{PrCO}_2$	Снижен	Нормален	Снижен
pH мочи после нагрузки NH_4Cl (0,1 г/кг)	>5,5	<5,5	<5,5

Примечание: ДН - дистальный отдел нефрона; ПК - проксимальный каналец.

Количество назначаемой соды можно попытаться рассчитать (хотя и очень ориентировочно, так как предлагаемый вариант расчета более пригоден для внутривенной инфузии) исходя из уровня бикарбоната плазмы, который желательно достичь при выполнении пробы:

$$\text{NaHCO}_3 \text{ (ммоль)} = 0,5 \times \text{MT} \times \frac{([\text{HCO}_3^-]_{\text{ж}} - [\text{HCO}_3^-]_{\text{и}})}{14}, \quad (14),$$

где: МТ - масса тела (кг), $[\text{HCO}_3^-]_{\text{ж}}$ - желаемый уровень бикарбоната в плазме (ммоль/л), $[\text{HCO}_3^-]_{\text{и}}$ - исходный уровень бикарбоната в плазме (ммоль/л).

Исследование показателей кислотнорегулирующей функции почек, наряду с оценкой некоторых других клинико-лабораторных параметров, занимает ведущее место в диагностике таких состояний, как почечные тубулярные ацидозы (ПТА). При функциональной диагностике

Таблица 14

Концентрация натрия и хлора в моче при некоторых причинах метаболического алкалоза (МАЛ)

Причина МАЛ	Фаза развития МАЛ		Фаза стабилизации МАЛ	
	U_{Na} (ммоль/л)	U_{Cl} (ммоль/л)	U_{Na} (ммоль/л)	U_{Cl} (ммоль/л)
Избыток минералокортикоидов при увеличении эффективного объема внеклеточной жидкости:				
- высокие АРП и КАП (вторичный альдостеронизм - стеноз почечных артерий, злокачественная гипертензия, ренинпродуцирующие опухоли и др.)	>40	>40	>40	>40
- низкая АРП, высокая КАП (первичный альдостеронизм, псевдопервичный альдостеронизм, двусторонняя гиперплазия надпочечников и др.)	>40	>40	>40	>40
- низкая АРП, низкая КАП (избыток гидрокортизона, гиперпродукция дезоксикортикостерона, злоупотребление препаратами корня солодки и др.)	>40	>40	>40	>40
Избыток минералокортикоидов при уменьшении эффективного объема внеклеточной жидкости:				
- рвота	>40	<20	<20	<20
- диуретики	>40	<20	<20	<20

АРП - реактивность ренина плазмы; КАП - концентрация альдостерона в плазме; U_{Na} , U_{Cl} - концентрация натрия и хлора в моче.

ПТА (табл. 13) следует четко учитывать условия определения тех или иных параметров, в частности, нормален или снижен уровень бикарбоната плазмы. Если во внеагрузочных условиях концентрация истинного бикарбоната ниже 16–17 ммоль/л, то рН мочи более 6,0, гипокалиемия, гиперхлоремия, положительный АИМ и снижение ОИМ почти однозначно свидетельствует о наличии тубулярного ацидоза I типа (классического дистального). В этом случае, по мнению большинства авторов, для установления диагноза нет необходимости прибегать к дополнительной индукции ацидоза. При более высоких исходных значениях $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме такая индукция необходима. Если в этой ситуации рН крови смещается в «кислую» сторону, а уровень бикарбоната уменьшается до 15 ммоль/л, то рН мочи более 5,5 достаточно надежно подтверждает наличие ПТА I типа.

У пациентов со II (проксимальным) типом ПТА рН мочи на фоне ацидемии, как правило, меньше или равен 5,5. Однако величина его может варьировать в зависимости от того, превышает или нет концентрация $[\text{HCO}_3^-]$ в плазме порог его почечной реабсорбции. Достаточно надежным функциональным тестом у таких пациентов может оказаться определение экскретируемой фракции бикарбоната при его нормальном (22–24 мл/мин) уровне в крови (см. табл. 13). Последнего можно достичь за счет нагрузки бикарбонатом натрия (см. выше).

Величина концентрации хлора в моче лежит в основе выделения двух основных типов метаболического алкалоза: хлоридчувствительного и хлоридрезистентного. При первом варианте уровень хлора в моче составляет менее 10 ммоль/л, при втором – более 20 ммоль/л.

Измерение концентраций натрия и хлора в моче иногда может способствовать и уточнению ряда причин метаболического алкалоза (табл. 14). Хотя дифференциально-диагностическая значимость этих показателей не всегда велика (см. табл. 14), в комплексе с другими данными они все же могут способствовать выявлению некоторых состояний, сопровождающихся метаболическим алкалозом.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Определение параметров состояния водно-солевого, осмотического и ионного гомеостаза **показано** следующим категориям больных:

- 1) пациентам с заболеваниями почек и мочевыводящих путей;
- 2) при полиурии или олигоурии;
- 3) при артериальной гипертензии;
- 4) при отеках неясного генеза;
- 5) при длительной рвоте или диарее;
- 6) при подозрении на наличие ацидоза или алкалоза;
- 7) при тяжелых отравлениях;
- 8) при патологии беременности;
- 9) больным, находящимся в критическом состоянии.

Измерение осмоляльности, концентраций натрия, хлора, калия, мочевины и креатинина во внеагрузочных условиях в сыворотке крови и моче, а также характеристик кислотно-основного состояния противопоказаний не имеет.

Проба с 36-часовой водной депривацией **противопоказана** лицам с несахарным и сахарным диабетом, азотемией (уровень креатинина сыворотки выше 0,177 ммоль/л). В таких случаях иногда можно использовать пробы с меньшей длительностью ограничения жидкости (12–18 час) или тесты с экзогенным введением вазопрессина или его аналогов (см. выше). Не следует выполнять данную пробу беременным.

Проведение функциональных тестов с экзогенным введением вазопрессина и его аналогов (десмопрессин) **категорически противопоказано** больным с первичной психогенной полидипсией, декомпенсированной сердечной недостаточностью, другими состояниями, сочетающимися с гипоосмоляльностью плазмы, гипонатриемией и задержкой жидкости, выраженной олигурией, индивидуальной непереносимостью препаратов, беременностью.

Проба с водной нагрузкой **противопоказана** пациентам с анасаркой, полостными отеками, азотемией, неконтролируемой гипертензией, сердечной недостаточностью.

Поступила в редакцию 19.11.2001 г.

© И.В.Зимин, Б.Г.Лукичев, В.З.Клечиков, 2002
УДК 616/618+616-036.88]:92 Александр III

И.В.Зимин, Б.Г.Лукичев, В.З.Клечиков

ИСТОРИЯ БОЛЕЗНИ И СМЕРТИ ИМПЕРАТОРА АЛЕКСАНДРА III

I. V. Zimin, B. G. Lukichev, V. Z. Klechikov

THE HISTORY OF DISEASE AND DEATH OF EMPEROR ALEXANDER III

Кафедры истории Отечества, пропедевтики внутренних болезней, патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

Ключевые слова: Император Александр III, история болезни, причина смерти.

Key words: Emperor Alexander III, case history, cause of death.

Болезни политиков, выходя за рамки личных проблем, поскольку в силу их положения становятся проблемами государственными. Поэтому болезнь и внезапная смерть императора Александра III изначально стала предметом различных политических спекуляций и остается таковой до настоящего времени. В либеральной среде дореволюционной интеллигенции и в советской исторической литературе об этом человеке сложилось устойчивое представление, как о грубом, недалеком солдафоне, душевителе революционного движения, алкоголике.

Только в последнее десятилетие эти исторические штампы начинают пересматриваться, и итоги царствования Александра III оцениваются уже не столь однозначно. Безусловно, на протяжении деятельности любого значительного политика есть провалы и взлеты, но главной заслугой Александра III является экономическая, финансовая и политическая стабилизация ситуации в стране, преодоление силовыми методами (в рамках существовавшего законодательства) угрозы его социального распада.

Ему удалось скорректировать развитие либеральных реформ, сделать их в большей степени отвечающими национальным интересам и традициям России. Его национальная, русификаторская политика в целом также отвечала интеграционным процессам, происходившим в обществе, которые были обусловлены быстрым развитием капитализма. В период его правления было стабилизировано финансовое положение страны и подготовлено введение золотого рубля. Жесткими мерами ему удалось покончить с разгулом революционного терроризма, язва которого разъедала страну несколько десятилетий. Международный престиж

России укрепился настолько, что ни один серьезный вопрос в Европе не решался без учета ее интересов. Причем достигнуто это было во многом благодаря обаянию силы личности самого императора, поскольку фактически именно он лично определял направление развития внешней политики России.

Ему удалось окружить себя талантливыми соратниками, которые были на голову выше царя интеллектуально, но единодушно признавали силу его личности и его высокие нравственные качества. Поэтому внезапная смерть царя 20 октября 1894 г. стала трагедией для России. И те, кто не понял этого сразу, в полной мере осознали эту трагедию спустя несколько десятилетий.

Информация о здоровье Александра III скудна и связана, в основном, с последними годами его жизни. Состояние здоровья царя не давало поводов для беспокойства. С.Ю. Витте отмечает, что в то время никто не думал о возможности его смерти, т.к. "его воловье здоровье не давало к тому никаких поводов"[9]. Началом событий, с которых принято вести отсчет ухудшения здоровья царя, было крушение царского поезда в Борках в октябре 1888 г. Во время железнодорожной катастрофы погибли и были ранены десятки людей, император был травмирован. Удар падающей крыши вагона пришелся на его спину. Художник М.А. Зичи, постоянно сопровождавший царскую семью, писал, что "у Государя оказался сплюснутым серебряный портсигар в кармане с правой стороны"[18].

Рассматривая медицинские аспекты этого эпизода, необходимо привести мнение профессора медицинского факультета Харьковского университета В.Ф. Грубе, которого Александр

III “очень любил и уважал <...> после того, как лично видел его отношение к раненым при катастрофе в Борках” [4]. В.Ф. Грубе пишет, что во время его пребывания в Петербурге в январе 1889 г., т.е. спустя два с половиной месяца после катастрофы, он был принят в Аничковом дворце. Александр III жаловался ему, что “со дня крушения ощущает боль в правом бедре, как раз в том месте, против которого приходилась папиросница в кармане брюк, а также в пояснице и выше, причем подробно и точно указал мне все места, где ощущались боли” [13]. На основании этого проф. Грубе утверждал: “Я глубоко убежден, что Его недуг, приведший к роковому исходу, ведет начало со времени крушения поезда. Страшное сотрясение всего тела при падении коснулось особенно области почек. Указание на определенные точки, сделанные Государем во время беседы со мной 11 января 1889 г., служит главной основой такого моего мнения” [14]. Таким образом, одно из мнений связывает начало заболевания царя с событиями октября 1888 г. Надо заметить, что проф. медицинского факультета Московского университета Г.А. Захарьин знал о мнении Грубе, но относился к нему скептически, поскольку, по его мнению, последствия такого ушиба проявились бы раньше лета 1894 г. [26].

В январе 1894 г. царь заболел “скучной инфлюэнцией”, переросшей в пневмонию. Поскольку непосредственно за здоровьем императора следили хирурги Г.И. Гирш и Н.А. Вельяминов, то было принято решение пригласить из Москвы авторитетнейшего терапевта проф. Г.А. Захарьина. 16 января 1894 г. упомянутые врачи поверхностно обследовали царя. В результате проф. Захарьин подтвердил поставленный хирургами диагноз и назначил лечение, которое царь согласился выполнять. В записках Г.А. Захарьина, посвященных событиям января 1894 года, подчеркивается, что “ежедневно производились <...> тщательные химические и микроскопические исследования. В первые 3 – 4 дня было замечено ничтожное количество белка в почечном отделяемом, как обыкновенное явление при острых лихорадочных болезнях, но не было так называемых цилиндров, за сим белок исчез и до моего отъезда, в течение более недели, не появлялся, равно и цилиндры <...>. Сердце было нормальное и деятельность его во все время была удовлетворительной” [19].

В начале 20-х чисел января здоровье царя начало поправляться, он счел себя здоровым и после 25 января 1894 г. перестал принимать вра-

чей. С.Ю. Витте сообщает, что профессор Захарьин “очень жаловался на то, что вообще Император Александр III не исполняет того режима и лечения, которые ему предписаны, т.е. что он мало придает значения советам докторов” [10].

Зимой 1894 г., после того, как Александр III начал появляться после болезни на людях, многие современники отмечали, что внешний облик императора резко изменился. В.Н. Ламздорф в дневнике 20 февраля 1894 г., описывая бал в Зимнем дворце, отмечает что “Наш монарх выглядит похудевшим, главным образом лицом, его кожа стала дряблой, он сильно постарел” [22].

Весной и в начале лета, несмотря на нездоровый вид императора, казалось, что его состояние стабилизировалось. 2 июня 1894 г. проф. Захарьин получил возможность в течение “нескольких минут <...> выслушать грудь” императора. В ходе осмотра врач не нашел ничего угрожающего жизни царя¹.

Следующий кризис пришелся на начало августа 1894 г. Он был связан с тем, что во время традиционных летних учений в Красном Селе царю стало плохо от резкой опоясывающей боли в пояснице. Из Москвы в Петергоф, по инициативе императрицы, был вновь срочно вызван Захарьин. Он прибыл туда 9 августа 1894 г. в сопровождении проф. Н.Ф. Голубова. Из письма лейб-хирурга Г.И. Гирша он уже знал, что у царя в июле было отмечено присутствие белка в моче. После проведенных исследований выяснилось, как пишет Захарьин, “постоянное присутствие белка и цилиндров, т.е. признаков нефрита, некоторое увеличение левого желудочка сердца при слабом и частом пульсе, то есть признаки последовательного поражения сердца, и явления уремии (зависящие от недостаточного очищения почками крови), бессонница, постоянно дурной вкус, нередко тошнота” [20]. Врачи сообщили о диагнозе императрице и Александру III, не скрывая, что “подобный недуг иногда проходит, но в высшей степени редко” [21].

Известие о заболевании императора по дипломатическим каналам моментально становится известно в Европе и наследник Николай Александрович в письме к невесте Алисе Гессенской 11 августа 1894 г. с удивлением спрашивает: “Как ты узнала, что мой отец не совсем здоров? Я и от бабушки (английская королева Виктория. – Авт.) получил телеграмму. Она спрашивает о его самочувствии. Но, слава богу, можно не волноваться. Это перенапряжение -

он работал все эти годы по ночам. Старый доктор из Москвы говорит, что он должен пару месяцев отдохнуть и на некоторое время переменить климат. Поэтому ему будет полезно поехать в Польшу, где сухой воздух”.

Г.А. Захарьин объяснял столь резкое ухудшение здоровья Александра III тем, что тот не выполнял предписаний врачей, кроме этого “постоянное утомление умственными занятиями, а весьма нередко и телесное, постоянно недостаточный сон, частое пребывание на воздухе во всякую погоду; роковое же влияние на развитие и быстрый ход болезни имели крайне холодное и сырое лето и еще более сырой и холодный нижний этаж государственного помещения в Александрии (около Петергофа), в особенности находившаяся в этом этаже опочивальня, наиболее холодная и в высшей степени сырая”.² После того как здоровье Императора несколько стабилизировалось, он с семьей, по совету Захарьина, переезжает сначала в Беловеж (с 19 августа), а затем в Польшу, в охотничье имение Скреневицы.

Здоровье царя продолжало ухудшаться. Несмотря на стоявшую, очень холодную для сентября погоду, царь в Беловеже ходил на охоту и простудился. Хорошо информированная А.В. Богданович писала в дневнике: “Ему предписали теплую ванну, в 28 градусов. Сидя в ней, он охладил ее до 20 градусов, открыв кран с холодной водой. Пошла в ванне у него горлом кровь, сделался с ним там же обморок, лихорадка увеличилась. Царица дежурила до 3-х часов ночи у его постели” [1]. Из Москвы, вновь по инициативе императрицы, был срочно вызван проф. Захарьин, который “высказал очень мрачное предположение” относительно перспектив развития болезни. Он еще раз подтвердил диагноз “хроническое интерстициальное воспаление почек”. Сама императрица Мария Федоровна, рассказывая об этом эпизоде, подчеркивала, что Захарьин, осмотрев царя, “ничего очень тревожного не нашел; сказал, что Государь страдает почками, но, что сердце Его в хорошем состоянии - как у молодого человека! Он прописал молочное лечение, а потом возвратился в Москву, оставя при Государе своего ассистента Попова³, который имеет вид тенера”.

8 сентября 1894 г. в Беловеже Александр III написал последнее письмо к дочери Ксении Александровне: “С тех пор, что переехали сюда, чувствую себя немного лучше и бодрее, но сна никакого, и это меня мучит и утомляет ужасно, до отчаяния <...> Здесь я почти каждый день на охоте <...> сижу на строгой диете. И ничего

мясного. Даже рыбы не дают, а вдобавок у меня такой ужасный вкус, что мне все противно, что я ем или пью” [3]. Надо заметить, что императрица отменила предписанную Захарьиным молочную диету. Впоследствии проф. Лейден одобрил это решение, заявив, по словам императрицы, что “я очень хорошо сделала, что заставила Государя кушать, а то Его слишком ослабило бы, если он не принимал бы никакой пищи” [27].

Вскоре было принято решение пригласить к Александру III известного берлинского профессора Лейдена. 15 сентября 1894 г. цесаревич Николай записал в дневнике: “Мама объявила Папа о приезде Лейдена и просила его позволить тому сделать осмотр, на что Папа сначала не соглашался, но под конец он сдал убедительным доводам дяди Владимира. Лейден нашел у Папа воспаление почек в том состоянии, в котором их увидел Захарьин, но, кроме того, и нервное расстройство - переутомление от громадной и неустанной умственной работы” [25].

Сам Лейден впоследствии вспоминал, что, несмотря на плохое самочувствие, царь не оставался в постели – “Я нашел его сидящим в кресле”. На совещании с лейб-медиками “было решено, что пациент, чувствовавший себя несколько лучше <...>, отправится на зиму в Крым, в Ливадию, и предоставит себя южному теплу и влиянию морского климата” [23].

Первоначально речь шла о поездке в Египет, затем в качестве одного из вариантов рассматривалась поездка на виллу Монрепо на о. Корфу, которая была предложена королевой эллинов Ольгой Константиновной [11]. Но Император, зная перспективы, связанные с его диагнозом, ответил на эти предложения, что если ему суждено умереть: “то русский царь должен умереть в России” [17], и только после этого окончательно было решено поехать в Ливадию.

17 сентября 1894 г. в “Правительственном вестнике” впервые была опубликована официальная информация, связанная со здоровьем царя. В ней констатировалось, что “Здоровье Его Величества, со времени перенесенной им в прошлом январе инфлюэнцы, не поправилось совершенно, летом же обнаружилась болезнь почек (нефрит), требующая, для более успешного лечения в холодное время года, пребывания Его Величества в теплом климате. По совету профессоров Захарьина и Лейдена, Государь отбывает в Ливадию, для временного там пребывания” [29]. Императора при переезде в Ливадию, куда он прибыл 21 сентября 1894 г.,

сопровождал один малоизвестный московский врач, доктор медицины П.М. Попов, которому был 31 год.

А.В. Богданович писала 22 сентября 1894 г.: “Царь ежедневно видимо угасает и развязка неминуема <...> Был камердинер государя Михаил Иванович Гемпель. Про царя сказал, что у него опухли ноги, отдышка, кашель, когда немножко пройдет - сейчас устанет. Лечиться он не любит, доктору Захарьину верит. Лейден с Захарьиным разошлись во мнениях насчет болезни царя. Царь ни на что не жалуется, но видимо тает: такой был полный, здоровый, а теперь совсем худенький” [2].

Поскольку процесс болезни развивался обвальными темпами, то императрица вновь собирает вокруг Александра III авторитетных медиков. Перед отъездом проф. Лейдена из Берлина его принял император Вильгельм II, который “выразил желание получать непосредственно от меня донесения о состоянии его здоровья” [24]. Совершенно очевидно, что оперативная информация о состоянии здоровья русского царя носила политический характер. Кроме этого, необходимо учитывать, что именно Александр III положил начало сближению Франции и России, которые в 1914 г. воевали вместе против Германии.

К 3 октября 1894 г. в Ливадии собираются все медики, наблюдавшие в разное время русского царя: лейб-хирург Г.И. Гирш (семейный доктор императорской четы), проф. Г.А. Захарьин (терапевт), проф. В.Ф. Грубе (хирург), проф. Э. фон Лейден (терапевт), доктор медицины Н.А. Вельяминов (хирург), доктор медицины П.М. Попов (терапевт), однако до этого, по словам А.В. Богданович, царь в течение 10 дней оставался “без серьезного врача” [2].

Выяснилась совершенно парадоксальная вещь: что император огромной страны находится практически без правильной медицинской помощи. Несмотря на то, что доктор Попов бывал у императора по два раза в день и делал назначения, они не исполнялись. Царь не придавал им значения “в результате больной, в сущности, брошен, живет по своему усмотрению, пользуясь лишь домашним уходом государыни; никакого режима не установлено и врачебного руководства и плана лечения нет”. Вельяминов потребовал, чтобы Захарьин остался рядом с умирающим царем, поскольку “Попов для меня и для России ничто, а я хирург, да и вообще, если бы я был терапевтом, я взять на себя одного ответственность не решился бы” [5].

3 октября 1894 г. состоялся первый конси-

лиум у постели царя (Гирш и Попов, приглашены не были). Как пишет Вельяминов, Александр III был так слаб и сонлив, что засыпал среди разговора. Лейден и Захарьин исследовали царя, впрочем, как отмечает Вельяминов, “довольно поверхностно”. В последующем разговоре с императрицей Лейден не скрыл серьезности положения, но “не называя, однако, состояние безнадежным”. Захарьин был более резок в оценке положения царя и “высказал Императрице всю правду в очень определенных выражениях, довольно резко и, я бы сказал, грубо”. После консилиума императрица долго беседовала наедине с Вельяминовым и они пришли к выводу о необходимости оповестить страну о состоянии царя. Вельяминов, как наиболее доверенное лицо царской семьи, принял на себя непосредственный уход за царем, оставаясь в доме на ночные дежурства и до кончины Александра III “17 дней спал одетым”.

В этот же день, 3 октября 1894 г., проф. Грубе был принят царем. Вельяминов, присутствовавший при этой встрече, пишет, что царь принял его с удовольствием. Опытный хирург Грубе впоследствии вспоминал, что он “застал картину полного уремического отравления, когда всякая помощь была более чем сомнительна” [15]. Баронесса М.П. Фредерикс упоминает, что после этой встречи В.Ф. Грубе “говорил, что, по его мнению, Государь потерян!” [28]. Н.А. Вельяминов подчеркивает такт старого врача, который “не показал ни малейшего желания вмешиваться своими советами и навязывать себя”.

В воспоминаниях великой княгини Ольги Александровны (дочь царя – Авт.) упоминается, что “всегда с недоверием относившийся к наркотикам, император отказывался от всяких болеутоляющих средств” [12].

5 октября 1894 г. в “Правительственном вестнике” был напечатан первый бюллетень о состоянии здоровья Александра III. При его составлении учитывалось, что царь лично просматривал газеты и для того, чтобы “не отнимать бодрость” у больного, выпускаемые бюллетени заключали в себе не столь угрожающие сведения, что в свою очередь порождало различные толки в обществе, осведомленном из различных источников о действительном положении дел.

Всего было опубликовано 26 бюллетеней, которые печатались с 5 октября по 20 октября 1894 г. Объективной медицинской информации в них практически нет [30].

После того, как медики констатировали появление асцита, Лейден поднял вопрос о введе-

нии под кожу через маленькие разрезы серебряных трубочек (дренажей) для стока жидкости. Захарьин решительно воспротивился этому предложению, т.к. эта операция, по его мнению, приносила больным мало облегчения и могла вызвать осложнения [6].

15 октября Захарьин, изменив свое мнение, потребовал от Вельяминова производства операции, о которой ранее говорил Лейден. Так как Вельяминов отказался принять на себя решение о производстве операции, был приглашен опытный хирург профессор Грубе, который “вместе с другими врачами тщательно исследовал Его Величество, и, высказал ему свое убеждение, что никакой операции не требуется. Это, видимо, его обрадовало” [16]. Впоследствии, в приватной беседе с Вельяминовым, Грубе объяснил ему мотивы своего решения: “непонимающая публика, несомненно, скажет, что Государь погиб от неудачной “операции”, хотя эту манипуляцию даже нельзя назвать операцией, а виновниками смерти сочтут хирургов <...> Не беспокойтесь. Мы не так просты, чтобы дать себя подвести: это прием терапевтов, нам хорошо известный; когда они предвидят наступление конца и чувствуют свою беспомощность, они любят передавать активную роль нам, хирургам, чтобы на нас свалить всю ответственность, хорошо зная, что невежественная публика при смерти больного после малейшего оперативного вмешательства всегда склонна объяснить смерть не болезнью и беспомощностью терапевтов, а неудачной операцией, в чем, несомненно, виноваты хирурги” [7].

18 октября в бюллетене за 11 утра было напечатано: “В состоянии здоровья Государя Императора произошло значительное ухудшение: кровохарканье, начавшееся вчера при усиленном кашле, ночью увеличилось, и появились признаки ограниченного воспалительного состояния (инфаркта) в левом легком. Положение опасное”. В 22 часа этого же дня в газетах сообщалось: “В течение дня продолжалось отделение кровавой мокроты; был озноб при температуре 37,8; пульс 90 слабават; дыхание затруднено. Аппетит крайне слаб; большая слабость. Отеки значительно увеличились” [31].

Всем, и медикам, и родным, было понятно, что царь умирает. Но тем не менее 19 октября, за сутки до смерти, Александр III встал в последний раз. Он оделся и сам перешел в кабинет к своему письменному столу, где в последний раз подписал приказ по военному ведомству [28]. Здесь же у него случился обморок.⁴ 20 октября 1894 г. император Александр III умер.

Так, со смертью Александра III, закончилась целая эпоха в истории России.

В последнем бюллетене было напечатано: “Государь Император Александр Александрович в 2 часа 15 минут пополудни, сего 20-го октября, тихо в Бозе опочил”. 21 октября был опубликован официальный диагноз болезни, приведшей к смерти Александра III: “Ливадия, 21 октября 1894 года. Диагноз болезни Его Величества Государя Императора Александра Александровича, приведшей к Его кончине. Хронический интерстициальный нефрит с последовательным поражением сердца и сосудов, геморрагический инфаркт в левом легком с последовательным воспалением” [32].

22 октября 1894 г. было произведено вскрытие тела умершего императора. Поскольку ранее этот документ не публиковался полностью⁵, и он может представлять интерес в плане объективных медицинских данных, приведем его в полном объеме: “Тысяча восемьсот девяносто четвертого года, октября 22 в 7 1/2 часов вечера, мы нижеподписавшиеся нашли при бальзамировании тела в Бозе почившего Государя Императора Александра Александровича следующие изменения: значительный отек подкожной клетчатки нижних конечностей и пятнистую красноту на левой голени. В левой полости плевры 200 кубических сантиметров сывороточной жидкости, окрашенной в красный цвет; в правой полости плевры 50 кубических сантиметров таковой же жидкости. Старый фиброзный рубец в верхушке правого легкого; отчетное состояние правого легкого. В левом легком – отек верхней доли и кровяной инфаркт в нижней доле того же легкого, причем эта нижняя доля очень полнокровна и содержит в себе очень мало воздуха. Кровяной инфаркт находится у верхнего края нижней доли левого легкого и в разрезе имеет треугольную форму (1 1/2 сан. в продольном размере и 1 сан. в поперечном). В околосердечной сумке 30 куб. сантиметров красноватой сывороточной жидкости. Сердце значительно увеличено в объеме; продольный размер 17 сан., поперечный размер 18 сан. В подсердечной клетчатке сердца – большое количество жировой ткани (Lipomatosis cordis). Сердце плохо сократилось. Левые полости сердца увеличены и стенка левого желудочка утолщена (2 1/2 сан.); мышца левого желудочка бледна, вяла и желтоватого цвета (Degeneratio adiposa miocardi). В правом желудочке мышечная стенка истончена (6 миллиметров) и такого же желтоватого цвета (заслоночный аппарат

совершенно нормален). В полости живота около 200 куб. сантиметров сывоточной жидкости. В желудке и кишечнике большое количество газов. Печень немного увеличена, очень полнокровна. Почки имеют следующие размеры: левая 16 сан. в длину, 7 сан. в ширину и 4 сан. в толщину. Капсула почки обыкновенной толщины и отделяется легко. Наружная поверхность почек мелкозерниста, темно-красного цвета; плотность почек незначительная. Корковое вещество почек уменьшено (от 6 до 7 миллиметров) и желтовато; медуллярное же вещество темно-красного цвета. Сверх того в левой почке серозный <...> (неразборчиво. – Авт.) 3 миллиметра в поперечнике.

На основании вышеизложенного мы полагаем, что Государь Император Александр Александрович скончался: от паралича сердца при перерождении мышц гипертрофированного сердца и интерстициальном нефрите (зернистой атрофии почек).

Заслуженный ординарный профессор патологической анатомии Императорского Московского Университета действительный статский советник И.Ф. Клейн. Заслуженный ординарный профессор нормальной анатомии Императорского Московского Университета действительный статский советник Д.Н. Зернов. Ординарный профессор нормальной анатомии Императорского Харьковского Университета статский советник М.А. Попов. Прозектор Императорского Московского Университета коллежский советник Н.В. Алтухов. Прозектор Императорского Харьковского Университета надворный советник А.К. Белоусов [33].

Медики получили положенные награды и гонорары. Лейдену было выдано 100000 марок. Николай II вручил ему также орден св. Анны 1-й степени с бриллиантами. Профессора В.Ф. Грубе и Д.Н. Зернов получили по 5000 руб., И.Ф. Клейн и П.М. Попов получили по 1500 руб. Лейб-хирург Двора Его Величества Н.А. Вельяминов – 3.000 руб.[34].

Рассматривая сохранившиеся материалы, связанные с историей болезни и смерти Александра III, нам представилось целесообразным хронологически сформировать весьма разрозненные литературные и архивные источники. Несмотря на то, что главным условием упоминания источников было наличие в них хотя бы минимальной медицинской информации, субъективный фактор изложения огромен. Здесь и пересказ камердинера (наличие выраженного отечного синдрома) и воспоминания 20 – 30-летней давности современников, в том числе и меди-

ков. Наряду с исключительно субъективными воспоминаниями у нас вызвала законную гордость за наших учителей та ясность, четкость, научная педантичность протокола патологоанатомического исследования.

Мы намеренно не включили в публикацию недеонтологичные высказывания некоторых участников лечения императора, обвиняющих друг друга по вопросу о главной причине смерти пациента. В то время противопоставлялись две причины смерти: от уремии и от поражения сердца. Теперь, спустя более 100 лет после описываемых событий, мы понимаем, что кардиомегалия в этом случае – одно из органических осложнений уремии. Наши попытки выяснить, делались или нет гистологические препараты, оказались безуспешными.

Мы можем констатировать, что изменения, обнаруженные при макроскопическом исследовании почек в ходе патологоанатомического исследования тела императора Александра III, а именно: увеличение размеров, зернистая поверхность, желтоватый цвет коркового слоя и темно-красный – мозгового, полностью соответствуют картине “быстро прогрессирующего” или “злокачественного” гломерулонефрита. При этом заболевании рано наступает почечная недостаточность.

Морфологическим эквивалентом этой формы гломерулонефрита является экстракапиллярный пролиферативный гломерулонефрит с формированием полулуний в 80% клубочков. Патогенетически экстракапиллярный гломерулонефрит неоднороден. Он может быть проявлением идиопатического быстро прогрессирующего гломерулонефрита, развитие которого обычно связано с циркулирующими иммунными комплексами, и гломерулонефрита при синдроме Гудпасчера – заболевания, обусловленного повреждающим действием антител против антигенов гломерулярной базальной мембраны. Кроме этого, возможны различные клинко-морфологические типы быстро прогрессирующего иммунокомплексного гломерулонефрита – постстрептококковый, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит при синдроме Шенляйн – Геноха и даже – мембранозный. Иными словами, структурным фоном при экстракапиллярном гломерулонефрите могут быть интракапиллярные, мезангио-пролиферативные, мезангио-капиллярные и мембранозные изменения.

Учитывая простудный характер предшествовавшего заболевания Александра III, который в январе 1894 г. перенес “скудную энфлюэнцию”,

переросшую в пневмонию, можно полагать, что пусковым моментом в развитии патологии почек была бактериальная, скорее всего, стрептококковая инфекция. В основе гломерулонефрита в данном случае лежит иммунокомплексное повреждение базальной мембраны почечных клубочков. Однако полностью исключить возможность развития пневмо-ренального синдрома без дополнительных данных не представляется возможным.

“Громадное увеличение” сердца, обнаруженное при вскрытии тела Александра III, равно как и его “паралич” вряд ли носили характер самостоятельной патологии. Можно почти наверняка утверждать, что гипертрофия сердца имела вторичный характер и была обусловлена нефрогенной гипертензией, а дистрофия миокарда развилась в терминальном периоде почечной недостаточности в результате тяжелых метаболических нарушений.

Таким образом, в соответствии с современной классификацией болезней (МКБ X пересмотра, рубрика №01.7) основным заболеванием императора Александра III следует считать “быстро прогрессирующий нефритический синдром” или “диффузный серповидный гломерулонефрит”, а непосредственной причиной смерти – прогрессирующую почечную недостаточность с висцеральными проявлениями уремии.

Безусловно, гибель Императора Александра III была трагедией для России. Это осознавала уже тогда значительная часть современников, но все более отчетливо понимание роли, которую сыграл этот человек в истории России, приходит только сейчас, когда Россия в очередной раз мучительно выбирает пути своего дальнейшего развития и ищет лидеров, которые сумеют обеспечить успешность этого развития. И поэтому трудно не согласиться с оценками, которые дает близко знавший царя Н.А. Вельяминов: “При его природной доброте, власть не давала Ему радости, а часто сильно тяготила Его, но Он принципиально считал, что для управления таким колоссом, как Россия, <...> сильная власть нужна, и Он убежденно пользовался ею. Он, несомненно, понимал, что русский народ любит власть, что она нужна, как хлеб, что он переносит ее тем лучше, чем она тверже” [8].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Богданович А.В. Дневник. Три последних самодержца. - М.-Л., 1924. - С. 180-181.
2. Богданович А.В. Там же. - С. 181.
3. Боханов А. Император Александр III. - М., 1998. - С. 455.
4. Вельяминов Н.А. Воспоминания об Императоре Александре III // Российский архив. - 1994. - Вып.5. - С. 257.

5. Вельяминов Н.А. Там же. - С. 295.
6. Вельяминов Н.А. Там же. - С. 304.
7. Вельяминов Н.А. Там же. - С. 305.
8. Вельяминов Н.А. Там же. - С. 31.
9. Витте С.Ю. Воспоминания. - М., 1960, Т.1. - С. 296.
10. Витте С.Ю. Там же. - С. 399.
11. Воррес И. Последняя великая княгиня. - М., 1998. - С. 213.
12. Воррес И. Там же. - С. 214.
13. Грубе В.Ф. Воспоминания об Императоре Александре III. - СПб., 1898. - С. 12.
14. Грубе В.Ф. - Там же. - С. 15.
15. Грубе В.Ф. - Там же. - С. 14.
16. Грубе В.Ф. - Там же. - С. 15.
17. Епанчин Н.А. На службе трех императоров. - М., 1996. - С. 167.
18. Крылов А. Неизвестный император. - М., 1997. - С. 53.
19. Цит. по: Крылов А. Неизвестный император. - М., 1997. - С. 56.
20. Цит. по: Крылов А. Неизвестный император. - М., 1997. - С. 59.
21. Цит. по: Крылов А. - Там же.
22. Ламздорф В.Н. Дневник. 1894-1896. - М., 1991. - С. 44.
23. Лейден Э. Последние дни Императора Александра III // Златоструй. 1910. - №3. - С. 51.
24. Лейден Э. - Там же. - С. 52.
25. Мейлунас А., Мироненко С. Николай и Александра. - М., 1998. - С. 110.
26. Мещерский В.П. Мои воспоминания. - СПб., 1912, Т.3 (1881-1894). - С. 398.
27. ОР РНБ. Ф.432. Д.16. Т.2. Ч.3. С.151.
28. ОР РНБ. Ф.432. Д.16. Т.2. Ч.3. С.111.
29. Правительственный вестник. 17 сентября 1894.
30. РГИА. Ф.468. Оп.46. Д.3. ЛЛ.1-14.
31. РГИА. Ф.68. Оп.46. Д.3. Л.15.
32. РГИА. Ф.468. Оп.46. Д.3. Л.29.
33. РГИА. Ф.468. Оп.46. Д.3. Л.31.
34. РГИА. Ф.468. Оп.14. Д.968. Л.6.

¹ Г.А.Захарьин о состоянии здоровья царя: “аппетит хорош, пищеварение не совсем правильно (ложась спать после вечернего кушанья простокваши с сухарями, Государь чувствовал стеснение в груди, вскоре проходящее. Я указал на необходимые меры, и это явление, как я узнал позднее в августе, прошло, грудь здорова, сердце нормально и деятельность его удовлетворительна, небольшой кашель зависит лишь от привычного катара глотки, обыкновенного при курении”.

² В неопубликованной части своих воспоминаний баронесса М.П. Фредерикс замечает, что она эту комнату в “Коттедже” знала с детства и она никогда, по ее словам, не слыла холодной и сырой (см.: ОР РНБ. Ф.432. Д.16. Т.2. Ч.3. С.136 об.).

³ Попов П.М. родился в 1863 г., окончил Московский университет в 1886 г., с 1890 г. ассистент проф. Г.А. Захарьина, защитил диссертацию “Катар желудка” в 1892 г., с 1894 г. лейб-медик и ординарный профессор, директор факультетской терапевтической клиники Московского университета с 1896 г.

⁴ По воспоминаниям М.П. Фредерикс к ней около 14 часов 19 октября приехал великий князь Михаил Николаевич и рассказывал, что утром царь “встал, оделся, покушал и стал заниматься к своему письменному столу, чувствуя облегчение в коленях”. После того как вошли врачи “он перед ними встал на ноги в доказательство того, что ему лучше... Доктора были изумлены” (см. ОР РНБ. Ф.432. Д.16. Т.2. Ч.3. С.111).

⁵ В книге А. Крылова “Неизвестный император” М., 1998. (тир. 500 экз.) напечатаны выдержки из протокола вскрытия. А. Боханов в капитальной работе “Александр III” (М., 1998) приводит только диагноз, приведший к смерти императора.

Поступила в редакцию 16.10.2001 г.

© А.В.Смирнов, 2002
УДК 616.611-002-08:612.826.4

А.В.Смирнов

КАКОВЫ СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СТАТИНОВ У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ?

A.V.Smirnov

WHAT ARE THE MODERN PRINCIPLES OF USING STATINS IN GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS?

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

Ключевые слова: статины, гломерулонефрит, дислипотеидемия, прогрессирование склероза.

Key words: statins, glomerulonephritis, dislipoproteidemia, progressing sclerosis.

Вопрос

*Спрашивает врач-нефролог ЦМСЧ-38, г. Со-
сновый Бор, Ленинградской области
С.Г.Макарова.*

В последние годы все чаще рекомендуют проводить адекватную гиполипидемическую терапию при нефротическом синдроме с использованием статинов. В практической работе хотелось бы иметь четкие представления о показаниях к назначению этих препаратов у больных гломерулонефритом, их безопасности и о возможных побочных эффектах?

Ответ

*Отвечает заведующий кафедрой пропедевтики
внутренних болезней, директор НИИ Нефрологии
СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доктор
медицинских наук профессор А.В. Смирнов:*

– Статины – название группы препаратов, являющихся ингибиторами ключевого фермента внутриклеточного синтеза холестерина (ХС) – редуктазы 3-гидрокси-3-метилглутарила-кофермента-А- (ГМГ-КоА-редуктазы). Основными представителями статинов являются 4 препарата: ловастатин (мевакор, медостатин), симвастатин (зокор), правастатин (правахол, липостат), флувастатин (лескол). Препараты данной группы, ингибируя активность указанного фермента, нарушают образование мевалопата (предшественника ХС) из гидрокси-метилглутарила-Ко-А, блокируя тем самым внутриклеточный синтез ХС. В результате содержание ХС в клетках печени (и в других

клетках периферических тканей) снижается, что приводит к увеличению синтеза дополнительного количества В/Е- рецепторов на поверхности цитоплазматических мембран, необходимых для захвата циркулирующих липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Гепатоциты усиленно поглощают ЛНП из плазмы крови, окисляя экзогенный ХС в желчные кислоты. Уменьшение уровня ЛНП в плазме крови обуславливает выраженный гипохолестеринемический эффект.

При обосновании необходимости проведения гиполипидемической терапии при нефротическом синдроме (НС) обычно исходят из двух основных предпосылок: возможного ускорения атерогенеза и участия гиперлипотеидемии (ГЛП) в прогрессировании склеротических процессов в почечной паренхиме [1-3].

Причем последний тезис в настоящее время приобретает доминирующее значение и приложим к больным гломерулонефритом без НС [4].

Современная точка зрения большинства нефрологов в отношении атерогенеза при заболеваниях почек сводится к тому, что при длительно существующем НС с персистирующей дислипотеидемией (ДЛП) риск преждевременного развития атеросклероза и даже смерти от острой коронарной патологии в несколько раз выше, чем в обычной популяции людей того же возраста и пола [5]. Однако, так как в настоящее время отсутствуют данные длительных проспективных и многоцентровых исследований об эффективности антиатерогенной (гиполипидемической) терапии у больных с НС, при ее назначении необходим индивидуальный подход с учетом других

клинических данных. Прежде всего следует реально оценить шансы на успех основной патогенетической терапии (глюкокортикоиды, цитостатики), так как в случае ремиссии НС уровень показателей липидного обмена, как правило, возвращается к базальным значениям [5]. Существенными моментами могут быть данные о наличии ИБС, сформировавшейся до развития НС, а также присутствие других факторов риска (мужской пол, неблагоприятная наследственность, курение, избыточный вес, нарушение толерантности к углеводам). В этих случаях вопрос о назначении гиполипидемической терапии, и в частности статинов как наиболее эффективных препаратов, решается положительно. В выборе гипотензивных средств следует отдать предпочтение ингибиторам АПФ, потому что они обладают не только гемодинамическим и антипротеинурическим действием на уровне нефрона, но и уменьшают выраженность гиперлипидемии [2]. Использование статинов у больных гломерулонефритом с НС в стандартных дозировках позволяет снизить уровень общего ХС плазмы крови на 27 – 28%, ХС-ЛНП- на 27 – 28%, апо-В плазмы крови – на 18 – 29% [2,5].

В настоящее время идет активное накопление научного материала о влиянии статинов на механизмы прогрессирования гломерулонефрита, причем эта сторона действия медикаментов рассматривается вне связи с их гиполипидемической активностью.

Процессы формирования гломерулярного и тубулоинтерстициального склерозирования, являющихся морфологическими предикторами формирования почечной недостаточности, определяются соотношением между интенсивностью пролиферации различных клеток нефрона и уровнем их запрограммированной гибели (апоптоза).

Недавние эксперименты показали, что статины *in vitro* ингибируют пролиферацию эпителия почечных канальцев [10], гладкомышечных и мезангиальных клеток [9].

Добавление к культуре гладкомышечных клеток *in vitro* флувастатина или сыворотки больных, леченных флувастатином, ускоряло гибель клеток вследствие активации апоптоза [4].

На модели экспериментального мезангиально-пролиферативного гломерулонефрита было показано, что апоптоз играет решающую роль в ликвидации гиперцеллюлярности клубочка и в замедлении процессов склерозирования почечной паренхимы [4]. Установлено, что статины ингибируют продукцию нуклеарного фактора (NF-kB) мезангиальными клетками человека. Как

известно, NF-kB контролирует транскрипцию генов ДНК, ответственных за клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов, которые могут обуславливать гломерулярные поражения [6]. Теоретически, на уровне современных знаний можно прогнозировать положительное влияние статинов в плане замедления процессов прогрессирования некоторых форм гломерулонефрита у человека [4,8].

К сожалению, к настоящему моменту накоплено недостаточно данных о практическом использовании результатов экспериментальных исследований и теоретических изысканий. Заслуживают внимания результаты научных исследований отечественных авторов, опубликованных в авторитетном международном сборнике [8]. Н.И. Неверов и соавт. [1] показали, что применение ловастатина в суточной дозе 20 – 60 мг в течение 12 мес. при невоспалительных нефропатиях (фокально-сегментарный гломерулосклероз, гломерулонефрит с минимальными изменениями, мембранозный гломерулонефрит, нефросклероз) сопровождалось положительной динамикой основных показателей: активности нефропатий, протеинурии, гипоальбуминемии, гиперлипидемии, отеков [8].

Конечно, при отсутствии длительных проспективных исследований трудно однозначно высказаться о необходимости терапии статинами каждого больного.

По-видимому, на современном этапе, следует придерживаться той точки зрения, согласно которой данная терапия должна проводиться у больных с выраженной ГЛП и прогрессирующим течением заболевания. Как и при назначении любого медикамента при терапии статинами следует учитывать данные фармакокинетики, противопоказания и побочные эффекты препаратов.

Ловастатин и симвастатин обычно назначают однократно в сутки с вечерним приемом пищи, начиная с малых доз (10 – 20 мг), с постепенным увеличением дозы до оптимальной, но не более 80 мг/сут. В силу того, что правастатин и флувастатин не являются пролекарствами и не требуют предварительной активации в печени, лечение ими начинают с дозы 5 мг/сут и увеличивают ее максимально до 40 мг/сут.

Все статины метаболизируются в печени и выводятся из организма в основном с желчью. Почечная экскреция для правастатина составляет 60%, для ловастатина – 30%, для симвастатина – 13% и для флувастатина – 6%. Определенный риск возрастания системных эффектов статинов

при почечной недостаточности в основном свойственен правастатину и ловастатину. Системные реакции на статины могут возрастать при недостаточности функции почек.

Все статины в равной степени обладают гепатотоксичностью (1%), поэтому при их назначении необходим контроль за трансаминазами.

В редких случаях при использовании высоких доз препаратов (менее чем в 1% случаев) или при комбинации статинов с циклоспорином (до 30%), гемфиброзилом (до 5%), никотиновой кислотой (до 3%), эритромицином могут возникать миопатия и рабдомиолиз. Поэтому при длительном приеме необходим контроль креатинкиназы и по возможности следует избегать указанных комбинаций препаратов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Неверов Н. И., Иванов А. А., Северина Э. С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер. арх. - 1991. - Т. 63, № 6. - С. 33-37.
2. Смирнов А. В. Лечение нефротической и уремической дислипидемии // Нефрология. - 1998. - Т. 2, № 2, С. 22-30.

3. Смирнов А. В., Сазонец Г. И., Ракитянская И. А., Травкина Е. С. Гиперлипидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом // Тер. арх. - 1992. - Т. 64, № 11. - С. 45-48.

4. Buemi M., Senatore M., Corica F. et al. Are there potential non-lipid-lowering uses of statins in the kidney? // Nephron. - 2001. - Vol. 89, N 4. - P. 363-368.

5. Glassock R. I., Cohen A. H., Adler S. G. Primary glomerular disease // The Kidney / Ed. B. M. Brenner, F. C. Rector. 5-th ed. - 1996. - P. 1392-1497.

6. Guijarro C., Kim Y., Schoonover C. M. et al. Lovastatin inhibits lipopolysaccharide-induced NF- κ B activation in human mesangial cells // Nephrol. Dial. Transplant. - 1996. - Vol. 11, N 6. - P. 990-996.

7. Kasioske B. L., Velosa I. A., Halstenson S. E. et al. The effects of lovastatin in hyperlipidemia patients with the nephritic syndrome // Amer. J. Kidney Dis. - 1990. - Vol. 25, N 1. - P. 8-15.

8. Neverov N. I., Kayser G. A., Tereyva I. E. Effect of lipid-lowering therapy on the progression of renal disease in nondiabetic nephritic patients // Lipids and the Kidney / Volume ed., W. E. Keane, W. H. Horl, B. L. Kasiske (Contributions to nephrology; Vol. 120). - 1997. - Karger A. G., Basel., P. 68-78.

9. Rogler G., Lackner K. I., Schimtz G. Effects of fluvastatin on growth of porcine and human vascular smooth muscle cells in vitro // Amer. J. Cardiol. - 1995. - Vol. 76. - P. 114A-116A.

10. Vrtovsni F., Couette S., Prie D. et al. Lovastatin-induced inhibition of renal epithelial tubular cell proliferation involves a p21 ras activated, AP-1-dependent pathway // Kidney Int. - 1997. - Vol. 52. - P. 1016-1027.

Поступила в редакцию 14.12.2001 г.

© И.Г.Каюков, 2002
УДК 615.395-06+546.33

И.Г.Каюков

МОЖЕТ ЛИ ВВЕДЕНИЕ ИЗОТОНИЧЕСКОГО РАСТВОРА ХЛОРИДА НАТРИЯ ВЫЗВАТЬ ГИПЕРНАТРИЕМИЮ?

I.G.Kayukov

CAN INFUSIONS OF ISOTONIC SOLUTION OF SODIUM CHLORIDE INDUCE HYPERNATREMIA?

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

Ключевые слова: гипернатриемия, изотонический раствор хлорида натрия.

Key words: hypernatremia, isotonic solution of sodium chloride.

Вопрос

При чтении лекции практическим врачам-терапевтам по теме “нарушения водно-солевого гомеостаза” был задан такой вопрос: “может ли введение изотонического раствора хлористого натрия вызвать гипернатриемию?” Полагаю, что ответ на него может быть интересен и нашим читателям.

Ответ

Отвечает доктор медицинских наук, профессор курса нефрологии и диализа СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова И.Г. Каюков.

Существуют два основных механизма развития гипернатриемии. В первом случае организм теряет больше воды, чем натрия. При этом потери жидкости могут происходить за счет почек, желудочно-кишечного тракта, кожи (профузное потоотделение) и, по-видимому, иногда даже легких (интенсивная гипервентиляция) [2-5]. Очевидно, что в данных ситуациях в организме возникает относительный избыток натрия по отношению к содержанию воды, хотя общее количество данного катиона может оказаться и сниженным. Во втором - в организм поступает больше натрия, чем воды. Поскольку почки не могут выводить осмотически активные вещества (в том числе натрий), не выделяя воду, избыточно поступающий натрий задерживается. Такая ситуация, например, может сложиться у потерпевших кораблекрушение, которые пытаются пить морскую воду с концентрацией натрия, намного превышающей уровень этого катиона в плазме крови. В клинике, она иногда

встречается при введении неоправданно больших количеств гипертонических растворов хлорида или бикарбоната натрия [2,3,5].

Третий, крайне редкий, вариант гипернатриемии связан с переходом жидкости из внеклеточного пространства во внутриклеточное и наблюдается при остром некрозе скелетных мышц (рабдомиолизе) [3].

Изотонический (0,9%) раствор хлорида натрия имеет осмоляльность 308 мосм/кг H_2O , которая близка к осмоляльности сыворотки крови (285 – 295 мосм/кг H_2O). В этом растворе NaCl концентрация натрия и хлора составляет по 154 ммоль/л каждого иона.

Само название “изотонический” означает, что его применение не может вызвать изменения объема или “тонуса” клеток.

При низкой концентрации натрия во внеклеточной жидкости (плазме крови) вода начинает поступать оттуда по так называемому “осмотическому градиенту” в клетки, которые в данном случае набухают или даже могут лопнуть. Наоборот, при высокой концентрации натрия в плазме крови (гипернатриемии) жидкость из клеток по тому же самому градиенту будет выходить во внеклеточное пространство (плазму крови). При этом клетка сморщивается [6]. Особую опасность резкие изменения клеточного объема представляют для клеток мозга. В первом случае может развиваться внутриклеточный отек мозга, во втором – так называемый “синдром осмотической демиелинизации” [1] (при сморщивании необратимо повреждаются миелиновые оболочки нейронов, особенно расположенных в области варолиевого моста). При

этом вероятность появления синдрома осмотической демиелинизации особенно высока при быстром переходе от низких концентраций натрия к высоким, например, при неоправданно агрессивном лечении хронической гипонатриемии [1]. Напротив, риск развития отека мозга многократно увеличивается в обратной ситуации – при быстром снижении изначально повышенного уровня натрия в плазме [3, 5].

Из-за того, что в изотоническом растворе NaCl осмоляльность и концентрация натрия близки к имеющимся в плазме крови, в подавляющем большинстве случаев он, гипернатриемию вызывать не должен. Собственно говоря, концентрация соли в данном растворе специально подобрана так, чтобы она не могла существенно изменить плазматические уровни осмоляльности и натрия. Однако существуют ситуации, в которых массивные инфузии изотонического раствора NaCl могут способствовать развитию гипернатриемии.

Рассмотрим условный пример. У некоего абстрактного больного с массой тела 70 кг, поступившего после оперативного вмешательства под эндотрахеальным наркозом в реанимационное отделение, наблюдались следующие показатели:

концентрация натрия в сыворотке крови – 140 ммоль/л

концентрация натрия в моче – 50 ммоль/л
диурез за первые сутки – 5 л (200 мл/ч)

возмещение потерь жидкости – 5 л 0,9% раствора NaCl.

Утром у пациента спутанность сознания, жажда, сухость языка, нарушения дыхания, мышечные подергивания. Концентрация натрия в сыворотке крови – 154 ммоль/л.

Почему же у нашего гипотетического больного возникла гипернатриемия и какую роль сыграли в этом инфузии изотонического раствора хлорида натрия?

Сделаем еще несколько несложных расчетов, приняв для простоты концентрацию натрия в изотоническом растворе равной 150 ммоль/л:

выделено натрия за сутки – $50 \times 5,0 = 250$ ммоль

введено натрия за сутки – $150 \times 5,0 = 750$ ммоль

добавка натрия за сутки – $750 - 250 = 500$ ммоль.

Поскольку общее содержание воды в организме (общая вода организма – ОВО) составляет 50 – 70% от массы тела [2 – 5], у нашего виртуального пациента примем ОВО равным:

$$\text{ОВО} = 70 \times 0,5 = 35 \text{ л,}$$

тогда очевидно, что прирост концентрации натрия в плазме крови составит: $500 : 35 \approx 14,3$ ммоль/л.

Следовательно, сывороточный уровень натрия в рассматриваемом случае составит примерно 154 ммоль/л ($140 + 14,3 \approx 154$ ммоль/л).

В данном случае почечные потери воды из организма превысили выведение натрия (с учетом его дополнительного поступления с изотоническим раствором). В реальности такая ситуация возможна при развитии центрального несахарного диабета, иногда возникающего вследствие гипоксии мозга и повреждений гипоталамуса на фоне недостаточной вентиляции в условиях эндотрахеального наркоза.

Таким образом, коррекции потерь гипотоничной (имеющей концентрацию натрия ниже концентрации натрия в плазме крови) жидкости из организма за счет инфузий исключительно изотонического раствора NaCl может способствовать развитию и усугублению гипернатриемии.

При этом, в принципе, не существенно, каким путем (почечным или внепочечным) теряется из организма гипотоничная жидкость. На практике помимо центрального несахарного диабета чаще всего причинами таких состояний могут быть нефрогенный несахарный диабет или полиурическая фаза острой почечной недостаточности.

Лечение расстройств водно-солевого гомеостаза должно проводиться по строго определенным правилам, базирующимся на общих патофизиологических принципах, но обязательно учитывающим индивидуальные особенности пациента и течения заболевания. Разбор современных подходов к терапии нарушений гомеостаза натрия и воды – тема для отдельного обсуждения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гальперин М.Л., Ох М.С. Гипонатриемия: особенности терапии//Нефрология. - 1998. - Т.2, N 2. С. 107 – 113.
2. Марино П.Л. Интенсивная терапия. – М.: ГОЭТАР МЕДИЦИНА, 1998. С. 425 – 438.
3. О'Ши М. Х. Водный и электролитный баланс//Терапевтический справочник Вашингтонского университета/Ред. М.У. Вудли, А.У. Уэлан. - М.: Практика, 1995. - С. 74 – 89.
4. Шейман Д.А. Натрий//Патофизиология почки/Ред. Д.А. Шейман. - М.: Бином, 1997. - С.39 – 65.
5. Humes H.D. Disorders of water metabolism//Fluids and electrolytes/Ed. J.P. Kokko, R.L. Tannen. - Philadelphia et al.: Saunders, 1986. - P. 118 – 136.
6. Waldegger S., Steuer S., Rislis T. et al. Mechanisms and clinical significance of cell volume regulation//Nephrol. Dial. Transplant. - 1998. - Vol. 13. - P. 867 – 874.

Поступила в редакцию 16.12.2001 г.

© Х.Хан, А.М.Шутов, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12-085.451.35]:616.1(006.2)

Х.Хан, А.М.Шутов

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ПАТОЛОГИЯ У БОЛЬНЫХ НА
ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ (по материалам IX Конгресса
Международного общества по перитонеальному диализу,
Монреаль, 26–29 июня 2001)

Kh.Khan, A.M.Shutov

CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS
(by the materials of the IX Congress of the International society on
peritoneal dialysis, Montreal, June 26–29, 2001)

Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск, Россия.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, перитонеальный диализ, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая почечная недостаточность.

Key words: hypertrophy of the left ventricle, peritoneal dialysis, cardiovascular diseases, chronic renal failure.

В Монреале с 26 по 29 июня 2001 года прошел IX Конгресс международного общества по перитонеальному диализу (ISPD). В работе Конгресса приняли участие более 2000 специалистов из более чем 70 стран мира. Среди широкого круга проблем значительное внимание было уделено патологии сердца и сосудов у больных на перитонеальном диализе. Актуальность вопроса определяется тем, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН).

С.Н.Тап и соавт. (США) представили данные свидетельствующие, что смертность больных на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД) связана с увеличением числа и тяжести заболеваний сердца и сосудов на старте диализной терапии. Наихудший прогноз имели пожилые женщины с сахарным диабетом и наличием сердечно-сосудистых заболеваний.

Л.А.Неррего и соавт. (Испания) показали, что важнейшим фактором, влияющим на выживаемость больных с диабетической нефропатией, является сердечно-сосудистая коморбидность на старте диализа. Метод диализа (гемодиализ, перитонеальный диализ) существенно не влиял на выживаемость.

Китайские и шведские авторы (Х. Wu и соавт.) исследовали факторы риска развития гипертрофии левого желудочка у больных на

ПАПД в Китае (45 пациентов). Показано, что они совпадают с факторами риска в Европейской популяции больных на ПАПД (артериальная гипертензия, гипергидратация, анемия).

Т.Т.Гуан и соавт. (Китай) представили данные о высокой частоте гипокалиемии у больных на ПАПД, что, по мнению авторов, может быть одной из причин высокой сердечно-сосудистой летальности у этого контингента больных.

М.Т.Карвалло и соавт. (Португалия) представили данные об изучении предикторов развития атеросклероза у больных на ПАПД. Установлено, что только возраст и сахарный диабет были независимыми факторами, связанными с клиническими проявлениями атеросклеротического поражения. Не установлено независимого влияния гипоальбуминемии.

Ф.Н.Оздемир и соавт. (Турция) на небольшом клиническом материале показали, что перитонеальный диализ является хорошим выходом для больных с тяжелой сердечно-сосудистой патологией. 9 больных с тяжелой кардиомиопатией и ИБС, плохо переносящих гемодиализ, были переведены на перитонеальный диализ. При средней продолжительности наблюдения 20 месяцев отмечено увеличение фракции выброса и уменьшение конечного диастолического объема левого желудочка.

J.M.López-Gómez (Испания) показал, что больные, находящиеся на ПАПД, гипергидратированы по сравнению с контрольной группой (здоровые). С гипергидратацией связано увеличение размера полости левого желудочка, увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, а также развитие систолической дисфункции. Связи между состоянием гидратации и уровнем артериального давления, а также диастолической дисфункцией авторы не обнаружили.

В работе, представленной С.J.A.M. Konigs и соавт. (Германия), напротив, установлена связь между уровнем диастолического артериального давления и гипергидратацией. По мнению авторов, наиболее важными факторами риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных на ПАПД являются гипергидратация и артериальная гипертензия.

G.Manga и соавт. (Турция) показали, что ПАПД существенно не уменьшает предрасположенность больных с ХПН к сердечно-сосудистым заболеваниям, так как остается неудовлетворительным контроль артериальной гипертензии (отсутствие ночного снижения артериального давления по данным суточного мониторирования) и сохраняется повышенный уровень гомоцистеина.

Takeda K. и соавт. (Япония) исследовали роль гиперинсулинемии в развитии гипертрофии левого желудочка у больных на ПАПД. Основным фактором развития гипертрофии левого желудочка была артериальная гипертензия, плохо контролируемая в связи с гипергидратацией. Не получено данных, указывающих на связь гиперинсулинемии и ГЛЖ.

Renke M. и соавт. (Польша) проследили на протяжении в среднем 20 месяцев динамику гипертрофии левого желудочка у больных на ПАПД. Частота ГЛЖ увеличилась с 50 до 65%, наи-

более выраженные изменения наблюдались в группе больных сахарным диабетом.

Tuncer M. и соавт. (Турция) исследовали состояние диастолической функции левого желудочка у 28 больных на ПАПД. Использование раствора с низким содержанием кальция (1,25 ммоль/л) улучшило релаксацию левого желудочка по сравнению с пациентами, которые использовали стандартный раствор (1,75 ммоль/л).

Два сообщения касались состояния сердечно-сосудистой системы у додиализных больных. M.Blum и соавт. (Израиль) представили данные о том, что коррекция анемии на додиализном этапе приводит к снижению функционального класса сердечной недостаточности (NYHA), а также замедляет прогрессирование ХПН и уменьшает число госпитализаций.

Х. Хан и соавт. (Россия) представили работу "Влияние межсуточной вариабельности артериального давления на геометрию левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью". Установлено, что значительная межсуточная вариабельность систолического артериального давления (ДСАД > 30 мм рт.ст. по результатам утренних измерений на протяжении 12 дней) независимо от уровня систолического артериального давления прямо связана с увеличением относительной толщины стенки левого желудочка, т.е. влияет на развитие концентрического типа гипертрофии левого желудочка. Как известно, этот тип ремоделирования левого желудочка является прогностически неблагоприятным.

Подтверждением актуальности проблемы сердечно-сосудистой патологии для больных на ПАПД служит также тот факт, что президентом Конгресса была Sarah Prichard – известный специалист в этой области нефрологии.

Поступила в редакцию 26.11.2001 г.

