

НЕФРОЛОГИЯ

NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ЛИПИДЫ И ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК
Lipids and pathology of kidneys

ПОЧЕЧНЫЕ ОСТЕОДИСТРОФИИ
Renal osteodystrophies

ЛЕГОЧНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ И ПОЧКИ
Pulmonary tuberculosis and kidneys

ПРЕССОРНЫЙ НАТРИЙУРЕЗ
Pressor natriuresis

ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИАЛИЗА
Problems of hemodialysis

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ КАК НОЗОЛОГИЯ
Glomerulonephritis as nosology

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК И АЛЬБУМИН
Renal pathology and albumin

ИНФОРМАЦИЯ. ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ
Information. Other materials

2

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 • № 2 • 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 20.06.2002.
Формат бумаги 60х90^{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.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

СМИРНОВ А.В.
Дислипотеидемии и проблемы нефропротекции

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

МАЗУРЕНКО С.О., ШИШКИН А.Н., МАЗУРЕНКО О.Г.
Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий

ДОЛГОВА И.Б., АРИЭЛЬ Б.М.
Неспецифические поражения почек у больных туберкулезом легких

ФЕТИСОВА Н.В., ЛУКИЧЕВ Б.Г.
Прессорный натрийурез

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

ЗУБИНА И.М., ТУГУШЕВА Ф.А., КУЛИКОВА А.И.
Участие сульфгидрильных групп альбумина сыворотки крови больных хроническим гломерулонефритом в поддержании нативной конформации белка

КРЮКОВА Н.Ю., ДЕГТЕРЕВА О.А., ДОБРОНРАВОВ В.А.
Объем почек при диабетической нефропатии: аспекты прогностического значения

ХОРОШИННИНА Л.П., РЫБАКОВА М.Г., ЯГМУРОВ О.Д., НУТФУЛИНА Г.М., АРЬЕВ А.Л., АГЕЕНКО Е.М., КОЧЕРГИНА Т.А., КИРИК С.В.
Гистологические и морфометрические характеристики аутопсийной почечной ткани пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда

МИХЕЕВА Ю.С., ЕСАЯН А.М., РУМЯНЦЕВ А.Ш.
Нарушения ритма при лечении хроническим гемодиализом

АРХИПОВ В.В.
Оценка сохранности функционирующей паренхимы почки

Экспериментальные исследования

СУГЛОБОВА Е.Д., БОРИСОВ Ю.А., ВАСИЛЬЕВ А.Н., ГАВРИЛЕНКОВ П.В., КОЗЛОВ В.В., САПОЖНИКОВ Д.Б., СМОРНОВ А.В., СПИРИДОНОВ В.Н.
К вопросу о мониторинге состава диализирующих растворов: однозначного соответствия электропроводности и концентрации ионов натрия не существует!

АЛЬДЕБЕЛЬ М.М., КИРИЛЛОВА Н.В.
Окислительное повреждение белков при экспериментальном гломерулонефрите

LEADING ARTICLE

SMIRNOV A.V.
Dyslipoproteidemias and problems of nephroprotection

REVIEWS AND LECTURES

MAZURENKO S.O., SHISHKIN A.N., MAZURENKO O.G.
Bone remodeling and pathophysiology of renal osteodystrophies

DOLGOVA I.B., ARIEL B.M.
Nonspecific lesions of the kidneys in patients with pulmonary tuberculosis

FETISOVA N.V., LUKICHEV B.G.
Pressor natriuresis

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

ZUBINA I.M., TUGUSHEVA F.A., KULIKOVA A.I.
The role of sulfhydryl groups of serum albumin in blood of patients with chronic glomerulonephritis in the maintenance of native conformation of protein

KRYUKOVA N.Yu., DEGTEREVA O.A., DOBRONRAVOV V.A.
Volume of the kidneys in diabetic nephropathy: aspects of the prognostic value

KHOROSHININA L.P., RYBAKOVA M.G., YAGMOUROV O.D., NUTFULINA G.M., ARIEV A.L., AGEENKO E.M., KOCHERGINA T.A., KIRIK S.V.
Histological and morphometrical characteristics of the autopsy renal tissue of elderly humans who survived the Leningrad siege in childhood

MIKHEEVA Yu.S., ESSAIYAN A.M., RUMYANTSEV A.Sh.
Arrhythmias in chronic hemodialysis treatment

ARKHIPOV V.V.
The estimation of conservation of the functioning renal tissue

Experimental investigations

SUGLOBOVA E.D., BORISOV YU.A., VASILIEV A.N., GAVRILENKOV P.V., KOZLOV V.V., SAPOZHNIKOV D.B., SMIRNOV A.V., SPIRIDONOV V.N.
Contribution to monitoring of the composition of dialyzing solutions: there is no simple correspondence of electric conductivity and sodium ion concentration!

ALDEBEL M.M., KIRILLOVA N.V.
Oxidative lesion of proteins in experimental glomerulonephritis

БЕРЕСНЕВА О.Н., ПАРАСТАЕВА М.М.,
ИВАНОВА Г.Т., КУЧЕР А.Г., КАЮКОВ И.Г.
Функциональная активность воротной вены крыс
с экспериментальной хронической почечной
недостаточностью, получавших соевый и
животный белки в диете. Сообщение I

ОГЛУЗДИНА М.В., СМЕРНОВ А.В.
Действие фенибута на авторитмическую
сократительную активность гладкомышечных
клеток воротной вены и биохимические
параметры крови крыс с экспериментальной
уремией

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

КУЧЕР А.Г., ГРИГОРЬЕВА Н.Д., РУМЯНЦЕВ А.Ш.,
ВАСИЛЬЕВ А.Н., СПИРИДОНОВ В.Н., КАЮКОВ И.Г.
Диетические режимы в лечении больных с
хронической почечной недостаточностью

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

СТЕЦЮК Е.А.
Конец индекса Kt/V?

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

ДОБРОНРАВОВ В.А.
Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

ШУЛУТКО Б.И.
Концепция гломерулонефрита как нозологии

77 BERESNEVA O.N., PARASTAEVA M.M., IVANOVA G.T.,
KUCHER A.G., KAYUKOV I.G.
Functional activity of the portal vein in rats with
experimental chronic renal failure given soy isolate and
animal protein diet. Communication I.

81 OGLUZDINA M.V., SMIRNOV A.V.
Effects of Phenibut on autorhythmic contractile activity
of the portal vein smooth muscle cells and biochemical
parameters of blood of rats with experimental uremia

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

86 KUCHER A.G., GRIGORIEVA N.D., RUMYANTSEV A.Sh.,
VASILIEV A.N., SPIRIDONOV V.N., KAYUKOV I.G.
Dietary regimens in treatment of patients with chronic
renal failure

LETTERS TO EDITOR

97 STETSYUK E.A.
The end of the Kt/V index?

QUESTIONS AND ANSWERS

99 DOBRONRAVOV V.A.
Glycosaminoglycans and diabetic nephropathy

DISCUSSIONS AND INFORMATION

102 SHULUTKO B.I.
Conception of glomerulonephritis as nosology

**Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова
Санкт-Петербургское отделение Международной ассоциации специалистов по эфферентным
и физико-химическим методам лечения в медицине
Санкт-Петербургская Медицинская академия последипломного образования
Городской Центр гемокоррекции Санкт-Петербурга
Клиника экстракорпоральной гемокоррекции**

**Конференция, посвященная 90-летию первого плазмафереза в России
«ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ГЕМАФЕРЕЗ – ИТОГИ И ПЕРСПЕКТИВЫ»
Санкт-Петербург, Россия, 29 – 30 января 2003 года
(информационное письмо №1)**

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

Приглашаем Вас принять участие в работе конференции

В конференции примут участие ведущие специалисты в области терапевтического гемифереза и экстракорпоральной гемокоррекции из России, стран СНГ, практические врачи С.-Петербурга и других регионов России.

В программу конференции будут включены лекции ведущих специалистов для практических врачей и рассмотрены следующие научные проблемы:

- История развития гемифереза и методов очищения крови в России
- Современная концепция эфферентной терапии
- Современные тенденции развития терапевтического гемифереза в мире
- Экономические вопросы, возникающие при проведении гемифереза
- Современные технологии терапевтического гемифереза (в.т.ч. селективные сорбционные технологии)
- Применение методов гемифереза при лечении терапевтических (кардиологических, ревматологических, неврологических и др.) и инфекционных больных
- Использование методов гемифереза в медицине критических состояний.

В дни работы конференции будут проходить выставка медицинского оборудования и фармацевтической продукции ведущих фирм мира и выставка-продажа медицинской литературы.

Предполагается издание материалов конференции в журнале «Эфферентная терапия». В целях их своевременного выпуска просим предоставить к 1.10.2002 г. тезисы докладов. К опубликованию будут приниматься сообщения по теме конференции в текстовом редакторе Word (версия Word 97 и выше) в RTF формате. Объем до 2 страниц текста в формате А4, через 2 интервала, шрифт Times New Roman, размер 12 кегль.

Поля: 3 см слева, 2 см сверху, 1 см справа, 2,5 см снизу. Текст должен содержать: название доклада (прописными буквами), фамилии и инициалы всех авторов сообщения, название учреждения, города, страны, цель исследования, материалы и методы, результаты и заключение. Публикация бесплатная.

Просим указать форму вашего участия в конференции:

- только публикация тезисов,
- публикация тезисов + устный или стендовый доклад,
- участие без публикации и доклада.

Тезисы докладов направляйте по E-mail: alsok@rol.ru или center@ndte.energo.ru. Допускается представление тезисов, напечатанных в 2 экземплярах на одной стороне листов формата А4, или на дискете 3.5 дюйма в адрес оргкомитета конференции.

Обязательно укажите Ваш контактный телефон и E-mail ! После отправки материалов обязательно убедитесь в подтверждении получения Вашего сообщения редколлегией конференции (будет отправлено письмо по указанному Вами адресу электронной почты). Оргкомитет конгресса известит авторов о форме презентации докладов.

Организационный взнос для участия в конференции составляет:

- до 1 октября 2002 г. – 300 руб.
- после 1 октября 2002 г. – 400 руб.
- по безналичному расчету – 500 руб.

Оплата может быть произведена:

1. По безналичному расчету путем перевода суммы взноса со счета организации, оплачивающей участие в конференции, на расчетный счет ООО «Клиника экстракорпоральной гемокоррекции» с формулировкой назначения платежа – «взнос за участие в конференции (ФИО)».

Реквизиты:

Адрес: 194291 Санкт-Петербург, ул. Сантьяго-де-Куба, д.6, к.4.
ООО «Клиника экстракорпоральной гемокоррекции»
ИНН 7802018238, р/с 40702810800010000097 в филиале «Санкт-Петербургский»
ООО КБ «КРАСБАНК» г. Санкт-Петербурга, БИК 044030719,
к/с 30101810800000000719, ОКОНХ 91514, ОКПО 31039705.

2. Почтовым переводом с пометкой «взнос за участие в конференции» (по нижеуказанному адресу оргкомитета).

3. Наличными в кассу Клиники по прибытии на конференцию.

Копия квитанции об оплате организационного взноса представляется в Оргкомитет.

Адрес оргкомитета: 195009, Россия, Санкт-Петербург, ул.Комсомола, д.4, Городской Центр гемокоррекции,

ответственный секретарь – Соколов Алексей Альбертович

Контактные телефоны Оргкомитета: (812) 542-30-88 (днем), 554-84-38 (вечером). Факс: (812) 542-30-88

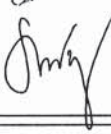
Электронная почта: alsok@rol.ru или center@ndte.energo.ru

Оперативную информацию о конференции можно получить на сайте <http://ndte.energo.ru>.

РЕКТОР САНКТ- ПЕТЕРБУРГСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАМН профессор

 **Н.А.БЕЛЯКОВ**

ЗАМЕСТИТЕЛЬ НАЧАЛЬНИКА ВОЕННО- МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ ПО НАУЧНОЙ РАБОТЕ
заслуженный деятель науки Российской Федерации, член-корреспондент РАМН профессор

 **Ю.В.ЛОБЗИН**

28 апреля 2002 г.

© А.В.Смирнов, 2002
УДК 616.61-008.6:616.153.9-08

А.В. Смирнов

ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИИ И ПРОБЛЕМЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

A. V. Smirnov

DYSLYPOPROTEIDEMIAS AND PROBLEMS OF NEPHROPROTECTION

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

Ключевые слова: дислиппротеидемии, заболевания почек, прогрессирование, нефропротекция
Key words: dyslipoproteidemias, diseases of the kidneys, progressing, nephroprotection.

Крупным достижением нефрологии последних 10-15 лет явилось клиническое и экспериментальное обоснование положения о том, что механизмы возникновения, развития и прогрессирования хронических почечных заболеваний неоднозначны [7,8].

Темпы прогрессирования хронических заболеваний почек можно рассматривать с точки

зрения факторов риска, способствующих формированию необратимых склеротических изменений в почечной паренхиме. Среди них следует выделить ряд немодифицируемых и ряд потенциально модифицируемых факторов. К первой группе относятся те факторы, на которые мы не можем оказать какого-либо воздействия в ходе естественного течения хронических заболеваний почек.

Ко второй группе относятся потенциально обратимые факторы риска прогрессирования хронических нефропатий. Среди последних факторов дислиппротеидемия (ДЛП) имеет не первостепенное, но весомое значение в общей современной стратегии нефропротекции (схема 1).

Проблема липидного метаболизма и поражения почек имеет длительную предисторию, восходящую к основоположникам патоморфологии, нефрологии и диабетологии (табл. 1).

В экспериментальных исследованиях, выполненных в конце 60-х



Схема 1. Факторы риска прогрессирования хронических заболеваний почек.

Таблица 1

Липидный метаболизм и поражение почек (исторические аспекты проблемы)

Характер повреждения	Авторы
• «Жировой метаморфоз» почек	R. Virchow, 1860 (цит. по W.F. Keane и соавт. [4])
• «Липоидный нефроз»	F. Munk, 1916 (цит. по W.F. Keane и соавт. [4])
• «Внутригломерулярные депозиты липидов» при диабетическом гломерулосклерозе»	P. Kimmelstiel, C. Wilson, 1936 [6]
• «Участие ГЛП и внутригломерулярной гипертензии» в патогенезе диабетического гломерулосклероза	S.L. Wilens, S.K. Elster, 1951 [14]
• «Холестериновая» диета у животных способствует развитию гломерулосклероза	S. French et al., 1967 [3]; K.F. Wellmann, B.W. Volk, 1970, 1971 [12, 13]

«Нефротоксичность липидов при хронических прогрессирующих
гломерулярных и тубуло-интерстициальных болезнях»
(J.F. Moorhead и соавт., 1982)



Схема 2. Липидный метаболизм и поражение почек: современные научные аспекты проблемы.

– начале 70-х годов, было установлено, что у различных животных (крысы, морские свинки, кролики), содержащихся на холестеринной диете, при гистологическом исследовании почек наблюдалось более выраженное, по сравнению с контролем, развитие гломерулосклероза (ГСК). Однако данная экспериментальная модель была явно недостаточной для суждения о механизмах участия гиперлипопротеидемии (ГЛП) в формировании склеротических процессов в почечной ткани. Было показано, что диета, обогащенная холестерином, вызывает гломерулярную гипертензию и, следовательно, прогрессирование ГСК могло быть связано с гемодинамическими, а не с метаболическими причинами. Научный интерес к проблеме участия плазменных липидов и липопротеидов в развитии склеротических процессов в почечной паренхиме возобновился в 1982 году после опубликования J.F. Moorhead и соавт. в журнале «Lancet» в рубрике гипотез, статьи под названием «Нефротоксичность липидов при хронических гломерулярных и тубуло-интерстициальных болезнях» [9]. Данная статья дала толчок к дальнейшему развитию тематических экспериментальных и клинических исследований (схема 2).

Было доказано ускоренное формирование ГСК у крыс с наследственно обусловленным ожирением (линия Zucker), с генетически детерминированной гиперлипидемией (линия Imai) или с экспериментальным нефротическим синдромом (НС) [4]. Кроме того, был доказан нефропротективный эффект статинов и ингибиторов ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ) во всех экспериментальных моделях [5].

Анализируя механизмы формирования ГСК, отдельные авторы пришли к выводу, что

многие черты этого процесса сходны с таковыми при развитии атеросклероза. Мезангиальные клетки, подобно гладкомышечным, имеют на своей поверхности специфические В/Е рецепторы, посредством связи с которыми липопротеиды (ЛП) поступают внутрь клетки, где стимулируют ген роста. Нерегулируемое поступление окисленных ЛП по сквенджер-пути внутрь клетки приводит к усилению пролиферативной активности мезангиоцитов. Применение

статинов блокирует продукцию NF-κ В-фактора, который контролирует транскрипцию генов ДНК, ответственных за клеточную пролиферацию и продукцию цитокинов. Окисленные липопротеиды индуцируют апоптоз мезангиальных клеток. Возможности клинических исследований в плане выяснения роли ДЛП в развитии склеротических изменений в почечной паренхиме по понятным причинам ограничены. Вместе с тем, в последние годы получены данные о наличии отложений апо-В, апо-А – I и апо-СIII в мезангиуме клубочка и в клетках эпителия проксимальных канальцев у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН), доказывающие возможность инфильтрации почечной паренхимы плазменными ЛП [2]. В местах отложений апо-В зафиксированы накопления коллагена I и III типов, свидетельствующие об интенсификации процессов склерозирования [1].

В 1988 году японские исследователи представили описание шести пациентов, большинство из которых имели изоформу апопротеина Е 2/3. У всех больных клинически отмечался НС, а морфологически выявлялась выраженная инфильтрация липидами почечной паренхимы с обструкцией капилляров клубочка депозитами липидов. Описанную патологию авторы называли «липопротеиновая гломерулопатия» [11]. В последнее время несколько аналогичных случаев было зафиксировано в Европе.

N.I. Neverov и соавт. [10] отметили частичную ремиссию НС у больных с невоспалительными нефропатиями на фоне лечения статинами (Mevacor, Merk Sharp & Dohme IDEA). В последние годы ряд исследователей показали наличие связи между гиперхолестеринемией, содержанием апо-В в плазме крови,

с одной стороны, и темпами прогрессирования почечной недостаточности у больных с недиабетическими нефропатиями – другой.

Для изучения роли ДЛП в формировании необратимых склеротических процессов в почечной паренхиме нами была избрана модель хронического гломерулонефрита.

Известно, что при этом заболевании очень часто выявляются нарушения липидного обмена. По нашим данным, ГЛП была обнаружена у 60% больных ХГН, у остальных 40% выявлялась нормолипидемия, но отмечались также

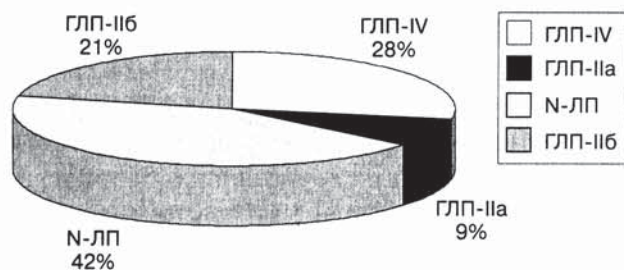


Рис. 1. Характер распределения типов ГЛП у больных хроническим гломерулонефритом (n=274)

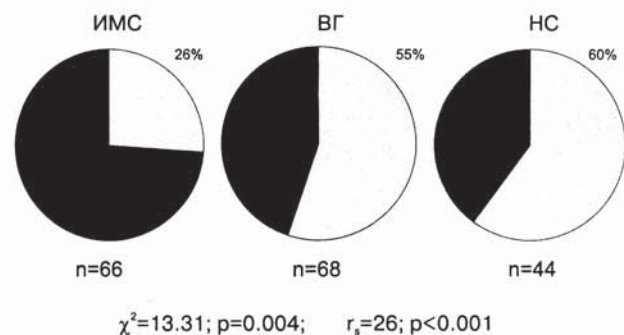


Рис. 2. Частота отложений апо-В в биоптате в зависимости от клинического варианта течения ХГН

низкие значения холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП – рис. 1).

В связи с этим, более точным и диагностически целесообразным является термин дислиппротеидемия.

Патогенез дислиппротеидемии у больных ХГН многофакторный, но центральное место занимает протеинурия (схема 3). В наших исследованиях мы установили достоверную положительную связь концентрации апо-В в плазме крови с протеинурией при всех вариантах течения заболевания, включая клинически самые благоприятные. Это дает основание предполагать, что при любых значениях протеинурии с мочой теряется субстанция, возможно, белковой природы, обладающая регулярными свойствами по отношению к синтезу апопротеина-В в печени. Синтезируемый апо-В интенсифицирует процесс сборки всей липопротеидной частицы. Можно утверждать, что ДЛП при ХГН имеет универсальное значение. Данный вывод позволил нам рассматривать роль нефрогенной ДЛП в процессах прогрессирования ГН не только при НС, чему посвящены практически все научные исследования, имеющиеся в литературе, но и при других клинических вариантах течения заболевания.

Из 178 больных с различными морфологическими формами ХГН отложения апо-В в клубочках были выявлены в 45% случаев (рис 2).

По данным дискриминантного анализа частота выявления депозитов апо-В в биоптате нарастала в ряду изолированных мочевого синдрома (ИМС), вторичная гипертензия (ВГ), НС. Зависела от возраста пациентов в начале за-

болевания и на момент обследования, уровня диастолического АД и концентрации креатинина плазмы крови (рис. 3).

У больных с наличием депозитов апо-В отмечалась более высокая концентрация холестерина в плазме крови и в составе ЛНП и выявлялась гипоальфа-холестеринемия (рис. 4).

Сотложениями апопротеина-В в почечной ткани ассоциировались гипертриглицеридемия и высокое содержание

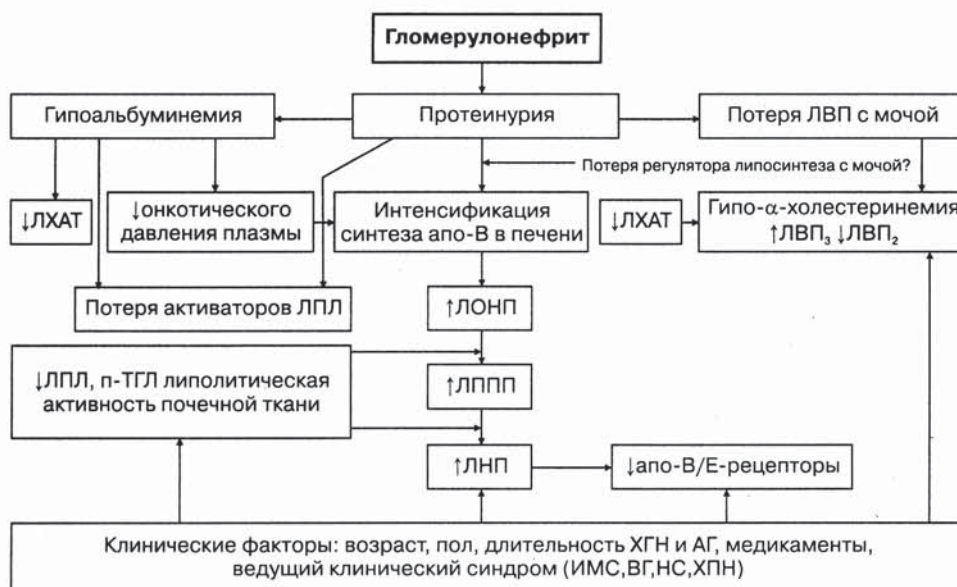


Схема 3. Патогенез нефрогенной дислиппротеидемии.

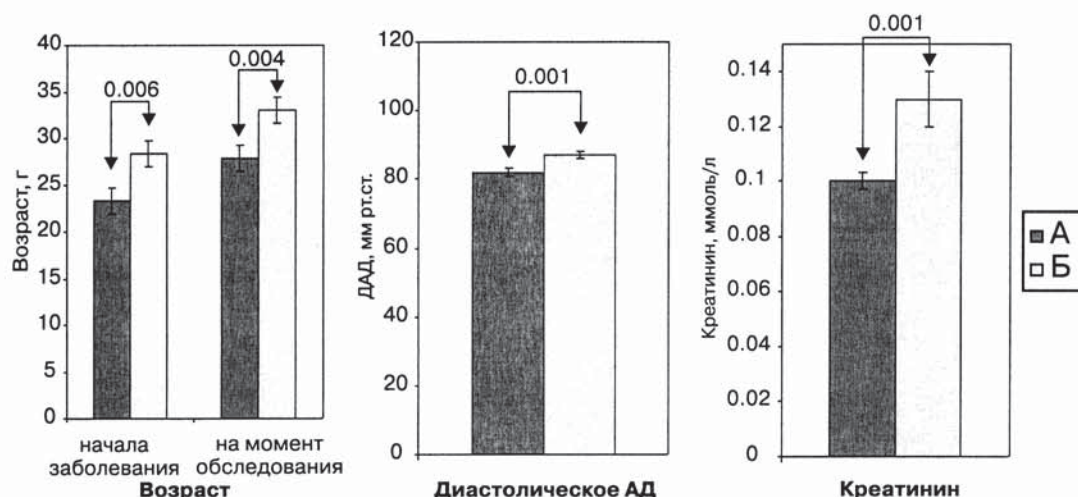


Рис. 3. Клинико-лабораторные показатели, влияющие на частоту обнаружения депозитов апопротеина-В в почечной ткани у больных ХГН
Примечание: А и Б – группы больных с отсутствием (А) и наличием (Б) апо-В-депозитов в почечной ткани

триглицеридов (ТГ) в составе липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП – рис. 5).

Наиболее значимым прогностическим фактором в отношении вероятности обнаружения отложений апо-В в биоптате была концентрация

этого белка в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов (рис. 6).

Таким образом, по результатам исследования можно было заключить, что частота обнаружения апопротеина-В в микроструктурах почечной паренхимы у больных ХГН ассоциируется с более выраженными нарушениями липидного обмена.

Если предположить, что ДЛП участвует в формировании склероза и сосудистых изменений в почечной ткани при гломерулонефрите, то, очевидно, в этом случае должны регистрироваться корреляционные зависимости между отдельными показателями липидного обмена и степенью выраженности соответствующих морфологических признаков. В наших исследованиях при четырех морфологических формах ГН выявлялись отчетливые (статистически достоверные) и однотипные биохимико-морфологические связи (схема 4). Суть взаимоотно-

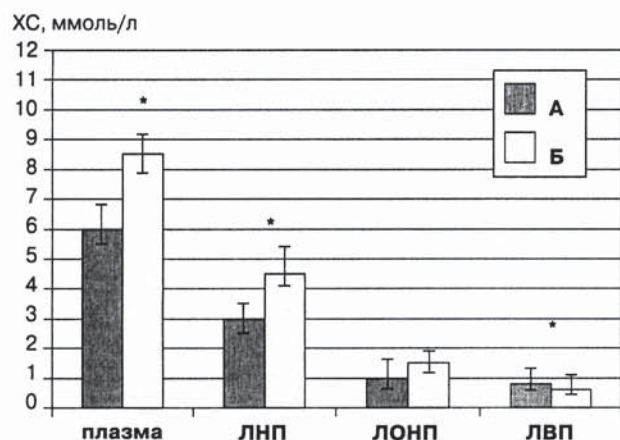


Рис. 4. Содержание холестерина в плазме крови и в составе липопротеидов у больных ХГН в зависимости от наличия или отсутствия отложений апо-В в биоптате
Примечание: А-отсутствие (n=103), Б-наличие (n=87) отложений апо-В в биоптате; ЛНП-липопротеиды низкой плотности; ЛОНП-липопротеиды очень низкой плотности; ЛВП-липопротеиды высокой плотности. * - $p < 0,001$.

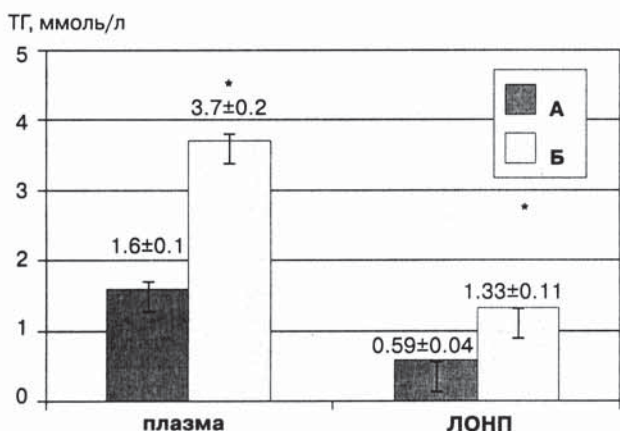


Рис. 5. Содержание триглицеридов в плазме крови и в составе липопротеидов у больных ХГН в зависимости от наличия или отсутствия отложений апо-В в биоптате
Примечание: А-отсутствие (n=103), Б-наличие (n=87) отложений апо-В в биоптате; ЛОНП-липопротеиды очень низкой плотности; * - $p < 0,001$.

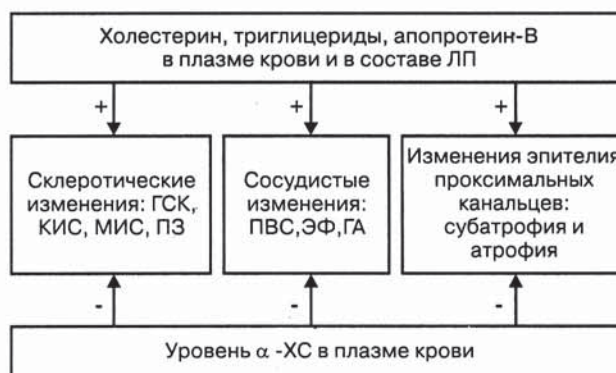


Схема 4. Достоверные связи между некоторыми морфологическими признаками гломерулонефрита (n=176) и показателями липидного обмена
Примечание: схема составлена на основании анализа взаимосвязей при следующих морфологических формах ГН: МБГН, МБПГН, МезПГН, ФСГН.

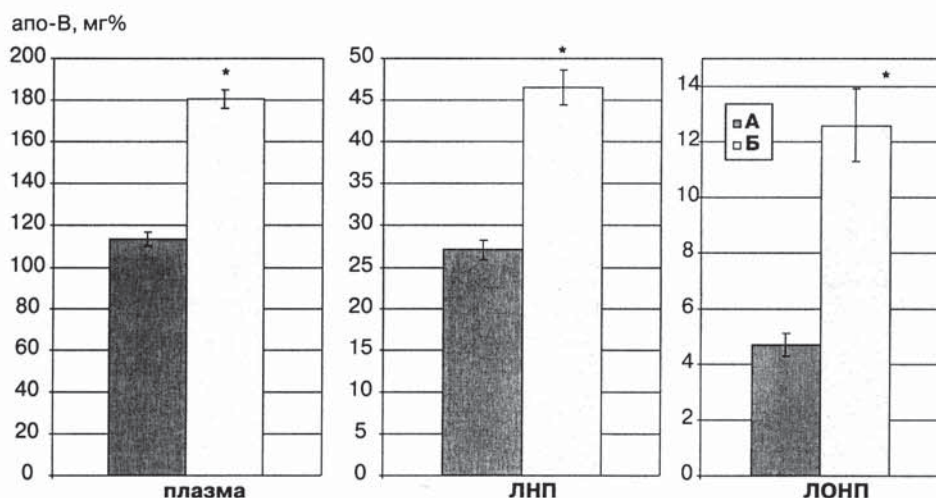


Рис. 6. Содержание апопротеина-В в плазме крови и в составе липопротеидов у больных ХГН в зависимости от наличия или отсутствия отложений апо-В в биоптате. Примечание: А-отсутствие (n=103), Б-наличие (n=87) отложений апо-В в биоптате; ЛНП-липопротеиды низкой плотности; ЛОНП-липопротеиды очень низкой плотности. * - $p < 0,001$.

Таблица 2

Показатели липидного обмена у больных ХГН с ИМС в зависимости от наличия или отсутствия склеротических или сосудистых изменений в биоптате

Склеротические изменения	Плазма крови			Сосудистые изменения
5,9±0,3 4,5±0,3	1 0	ХС ммоль/л	1 0	5,9±0,4 5,1±0,3
*1,9±0,2 0,99±0,2	1 0	ТГ ммоль/л	1 0	1,7±0,2 1,6±0,2
0,98±0,005 1,14±0,08	1 0	α-ХС ммоль/л	1 0	1,0±0,06 1,05±0,06
**127±6 95±6 1-n=47; 0-n=18	1 0	апо-В мг%	1 0	122±7 113±7 1-n=34; 0-n=30

Примечание: * - $p < 0,005$; ** - $p < 0,002$; 1,0 – соответственно: наличие или отсутствие морфологического признака.

Таблица 3

Показатели липидного обмена у больных ХГН с ВГ в зависимости от наличия или отсутствия склеротических или сосудистых изменений в биоптате

Склеротические изменения	Плазма крови			Сосудистые изменения
6,4±0,3 5,7±0,2	1 0	ХС ммоль/л	1 0	6,5±0,6 6,2±0,3
**2,6±0,2 1,4±0,7	1 0	ТГ ммоль/л	1 0	*2,8±0,2 1,9±0,3
0,8±0,04 0,82±0,3	1 0	α-ХС ммоль/л	1 0	*0,75±0,05 0,94±0,07
146±6 107±21 1-n=58; 0-n=5	1 0	апо-В Мг%	1 0	149±8 129±9 1-n=42; 0-n=20

Примечание: * - $p < 0,02$; ** - $p < 0,01$; 1,0 – соответственно: наличие или отсутствие морфологического признака.

ношений заключалась в наличии положительной корреляционной зависимости гломерулосклероза, коркового и мозгового интерстициального склероза, понефронного запустевания, а также сосудистых изменений (периваскулярного склероза, эластофиброза артерий среднего калибра, гиалиноза артериол) и изменений эпителия проксимальных канальцев с концентрацией липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов.

Корреляционные зависимости перечисленных морфологических признаков с уровнем ХС-ЛВП носили отрицательный характер.

С целью интегральной характеристики наличия или отсутствия склероза или сосудистых изменений в почечной ткани нами были созданы два альтернативных совокупных показателя. Первый из них, характеризующий склероз почечной паренхимы, объединил в себе такие морфологические признаки, как гломерулосклероз, корковый и мозговой интерстициальный склероз, понефронное запустевание. Вторым, отображавшим наличие или отсутствие сосудистых изменений в биоптате, включал: периваскулярный склероз, эластофиброз артерий среднего калибра, гиалиноз артериол.

У больных ХГН с ИМС наличие склеротических изменений в биоптате было более вероятным в случаях с высокой концентрацией ТГ и апопротеина-В в плазме крови. Выраженность сосудистого компонента при ИМС не зависела от уровня показателей липидного обмена (табл. 2).

У больных ХГН с ВГ вероят-

Таблица 4

ность наличия склеротических изменений в микроструктурах почки увеличивалась в случаях с высокой концентрацией ТГ, а предикторами сосудистых изменений были гипертриглицеридемия и гипоальфахолестеринемия (табл. 3).

В случаях ХГН с НС, в качестве прогностически значимых факторов наличия склероза почечной паренхимы выступали повышенные концентрации ХС, ТГ и апо-В плазмы крови, а прогноз в отношении сосудистых изменений был хуже у пациентов с выраженной гипертриглицеридемией (табл. 4).

Полученные результаты исследований суммированы в схеме 5. Заметим, что при всех клинических вариантах течения ХГН наибольшая прогностическая роль в отношении нефросклероза принадлежит уровню ТГ, а гиперхолестеринемия в этом случае имеет значение только при НС.

При динамическом наблюдении за больными с мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом, у которых заболевание клинически манифестировало себя мочевым синдромом или вторичной гипертензией, в условиях мониторинга показателей липидного обмена, нам удалось установить снижение актуальной выживаемости в группе пациентов с гипертриглицеридемией (рис. 7).

Показатели липидного обмена у больных ХГН с НС в зависимости от наличия или отсутствия склеротических или сосудистых изменений в биоптате

Склеротические изменения	Плазма крови			Сосудистые изменения
$10,6 \pm 0,7$ $7,6 \pm 1,1$	1 0	ХС ммоль/л	1 0	$9,97 \pm 1,0$ $9,87 \pm 0,9$
$3,3 \pm 0,3$ $2,0 \pm 0,2$	1 0	ТГ ммоль/л	1 0	$4,0 \pm 0,5$ $2,4 \pm 0,2$
$0,83 \pm 0,06$ $1,05 \pm 0,09$	1 0	α -ХС ммоль/л	1 0	$0,83 \pm 0,09$ $0,92 \pm 0,07$
179 ± 6 124 ± 13 1-n=34; 0-n=9	1 0	апо-В Мг%	1 0	176 ± 10 160 ± 8 1-n=17; 0-n=24

Примечание: *- $p < 0,01$; **- $p < 0,001$; 1,0 – соответственно: наличие или отсутствие морфологического признака.

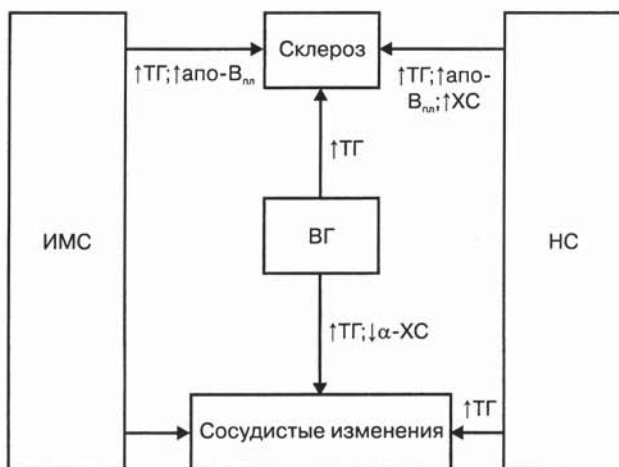


Схема 5. Прогностическая роль уровня основных липидов и апо-В плазмы крови в отношении развития склеротических и сосудистых изменений в почечной ткани при различных клинических вариантах течения ХГН.

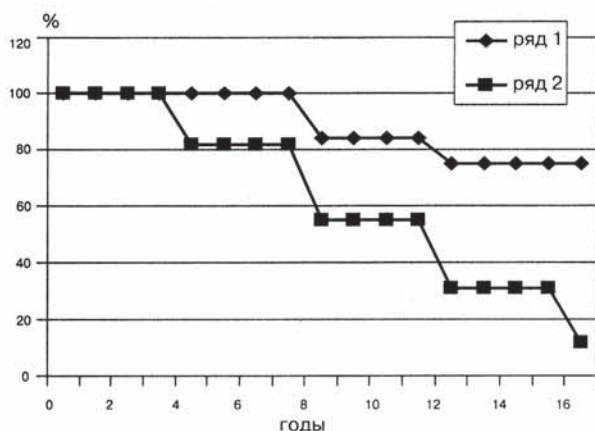


Рис 7. Актуальная выживаемость больных мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с нормо- и гиперлипидемией ($p < 0,001$).

Примечание: 1 - нормолипидемия (уровень ТГ = $1,26 \pm 0,04$ ммоль/л ($n=23$)); 2 - гиперлипидемия (уровень ТГ = $2,28 \pm 0,14$ ммоль/л ($n=18$)).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие высокодостоверных и однотипных при различных морфологических формах и клинических вариантах течения ГН связей между показателями липидного обмена и признаками, характеризующими формирование и развитие склеротических и сосудистых изменений в почечной паренхиме свидетельствует об участии нефрогенной ДЛП в процессах прогрессирования гломерулонефрита.

Характер направленности биохимикоморфологических взаимоотношений указывает на то, что прогностически неблагоприятное значение в плане развития склеротических и сосудистых изменений при ГН имеют тенденции к гиперлипид- и гиперлипопротеидемии, сочетающиеся с гипоальфахолестеринемией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: клинко-морфологические сопоставления // Тер. арх. - 1994. - Т.66, N 7. - С.73-76.
2. 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, N 11. - С. 45-48.
3. French S.V., Yamanaka W., Ostwald R. Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig // Arch. Pathol. - 1967. - Vol. 83. - P. 204-210.
4. Keane W.F., Kasiske B.L., O'Donnell M.P. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis // Am. J. Nephrol. - 1988. - Vol. 8. - P. 261-271.
5. Keane W.F., Peter J.V. St., Kasiske B.L. Is aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrome mandatory? // Kidney Int. - 1992. - Vol. 42, Suppl. 38. - P. 134-141.
6. Kimmelstiel P., Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomerulus of the kidney // Am. J. Pathol. - 1936. - Vol. 12. - P. 65-90.
7. Klahr S. Progression of chronic renal disease // Nutrition. - 1992. - Vol. 6. - P. 297-212.
8. Klahr S., Schreiner G., Ichikawa I. The progression of renal disease // New Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 318. - P. 1657-1665.
9. Moorhead J.F., Chan M.K., El-Nahas M., Verghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease // Lancet. - 1982. - Vol. 2. - P. 1309-1311.
10. Neverov N.I., Kaysen G.A., Tareeva I.E. Effect of lipid lowering therapy on the progression of renal disease in nondiabetic nephrotic patients // Lipids and the kidney. - Contrib. Nephrol. - 1997. - Vol.120. - P. 68-78.
11. Saito T., Sato H., Kudo K. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinuria // Am. J. Kidney Dis. - 1989. - Vol. 13. - P.148-153.
12. Wellmann K.F., Volk B.W. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and diabetic rabbits I. Short term studies // Lab. Invest. - 1970. - Vol. 22. - P. 36-49.
13. Wellmann K.F., Volk B.W. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and diabetic rabbits II. Long term studies // Lab. Invest. - 1971. - Vol. 24. - P. 144-155.
14. Wilens S.L., Elster S.K., The role of lipid deposition in renal arteriolar sclerosis // Am. J. Med. Sci. - 1951. - Vol. - 219. - P. 183-196.

Поступила в редакцию 1.04.2002 г.

ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕФРОЛОГИЯ И ДИАЛИЗ»

повторное извещение

Всероссийское общество нефрологов, Ассоциация нефрологов Северо-Запада России,
НИИ Нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова,
журнал «Нефрология»

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. Конференция будет включена в план мероприятий Минздрава РФ. 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 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 12 шрифтом 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. Л.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. Л. Толстого 17, Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова, НИИ Нефрологии, Берсневой Ольге Николаевне

Телефоны: (812)-234-01-65, 234-40-00

Факс: (812)-234-65-30

Электронная почта – nd2003@spmu.rssi.ru

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

© С.О.Мазуренко, А.Н.Шишкин, О.Г.Мазуренко, 2002
УДК [616.71-002.27:616.613]-092:612.75

С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, О.Г. Мазуренко

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕЧНЫХ ОСТЕОДИСТРОФИЙ

S.O. Mazurenko, A.N. Shishkin, O.G. Mazurenko

BONE REMODELING AND PATHOPHYSIOLOGY OF RENAL OSTEODYSTROPHIES

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

Ключевые слова: почечная остеодистрофия, костное ремоделирование, фиброзный остеит, адинамическая болезнь, остеомалация, остеопороз, диализ

Key words: renal osteodystrophy, bone remodeling, osteitis fibrosa, adynamic bone disease, osteomalacia, osteoporosis, dialysis.

Последние десятилетия в мире отмечается тенденция к неуклонному росту числа больных, страдающих хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также к увеличению продолжительности их жизни. Между тем, несмотря на все достижения современной медицины в разработке методов заместительной терапии, хроническая почечная недостаточность остается тяжелым инвалидизирующим состоянием, ставящим перед клиницистами и исследователями множество проблем, требующих решения. Одной из таких серьезных проблем является почечная остеодистрофия – тяжелое метаболическое поражение костей, способное приводить к болям, деформациям и переломам. Почечная остеодистрофия – собирательный термин, использующийся для описания костных осложнений ХПН и в основном являющийся следствием нарушения цикла ремоделирования кости.

Классификация разделяет почечные остеодистрофии на две большие группы [81]:

1. Остеодистрофия с высоким обменом в костной ткани или гиперпаратиреоидная болезнь костей.

2. Остеодистрофия с низким уровнем обмена костной ткани (обычно, при относительно низком, нормальном или незначительно повышенном содержании паратиреоидного гормона).

Согласно гистологическим признакам почечные остеодистрофии разделяют на следующие варианты:

1) фиброзный остеит, относящийся к первой группе, характеризуется значитель-

ной активацией ремоделирования, перитрабекулярным фиброзом;

2) мягкая форма болезни – незначительная активация ремоделирования, по-видимому, проявление ранних стадий гиперпаратиреоза или результат его лечения;

3) адинамическая болезнь, характеризующаяся низким обменом костной ткани, низкой клеточностью костных поверхностей и отсутствием очагов ремоделирования;

4) остеомалация – результат нарушения минерализации, что приводит к накоплению остеоида (неминерализованного костного матрикса). Как и адинамическая болезнь, остеомалация относится к группе остеодистрофий с низким обменом;

5) смешанная форма – сочетание признаков фиброзного остеита и остеомалации.

Ассоциированный с диализом амилоидоз, ведущий к кистозной дегенерации костей и прогрессирующей деструктивной периапартулярной остеоартропатии, также относится к обусловленной ХПН патологии скелета, однако в настоящем обзоре обсуждаться не будет.

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Рассматривая патогенез почечных остеодистрофий с позиции нарушения цикла ремоделирования кости, необходимо коснуться структурно-функциональных характеристик костной ткани, а также современных представлений о регулировании процесса ремоделирования. Структурной единицей кости считается остеон, который формируется из концентрически распо-

ложенных костных пластин, наложенных одна на другую и окружающих кровеносные сосуды (гаверсова система). В зависимости от компоновки костных пластин, перекладин и остеонов различают компактную (кортикальную) и губчатую (трабекулярную) костную ткань [2]. Губчатая кость является более метаболически активной, вероятно из-за большей поверхности и, соответственно, активнее принимает участие в регуляции минерального обмена.

Костная ткань состоит из трех компонентов: клеток, органического матрикса и минеральных веществ. Основными клетками костной ткани являются остеобласты, остециты и остеокласты. **Остеобласты** (костеобразующие клетки) происходят из полипотентных мезенхимальных клеток, дающих начало костным, хрящевым, мышечным, жировым клеткам [100]. Остеобласты несут на себе рецепторы ко многим факторам, регулирующим ремоделирование кости. В неактивном состоянии остеобласты становятся плоскими, вытянутыми клетками, покрывают поверхность кости и называются **выстилающими**. Эти клетки, вероятно, являются основными посредниками сигналов, регулирующих как резорбцию кости, так и формирование [116]. **Остециты** – звездообразные клетки, погруженные в костный матрикс, происходящие, как считается, от остеобластов. Основная роль остецитов – транспорт питательных веществ и минералов внутри- и внеклеточно. До конца их функция еще не изучена. Возможно, что они принимают и преобразуют механические стимулы в информацию, которую передают выстилающим клеткам, активизируя последние [5]. **Остеокласты** – многоядерные клетки, гемопоэтического происхождения, резорбирующие кость [120]. Они образуются путем слияния нескольких моноклеарных клеток и имеют структурные приспособления, из которых наиболее характерным является «гофрированный край» или «щеточная каемка», представляющий собой функциональную зону этих клеток. Под гофрированным краем, где происходит резорбция кости, рН составляет 3,5. **Органический матрикс** состоит из коллагеновых волокон (преимущественно I типа) и других белков, синтезируемых остеобластами. **Минеральный компонент** представлен главным образом кристаллами гидроксиапатита и аморфным фосфатом кальция, нековалентно связанными с белками органического матрикса.

В норме костная ткань постоянно преобразуется (ремоделируется), благодаря чему она

способна реагировать на изменения внешней и внутренней среды, расти, восстанавливаться после травм, адаптироваться к меняющимся нагрузкам, участвовать в регуляции минерального обмена. Процесс ремоделирования скелета происходит в анатомически дискретных участках, называемых **ремоделирующими единицами или базисными многоклеточными единицами**, в которых последовательно происходят процессы резорбции и формирования кости. В цикле ремоделирования кости выделяют следующие этапы: **активация – резорбция – реверсия – формирование – покой** [82].

Каждый этап ремоделирования регулируется большим набором факторов, которые можно разделить на несколько групп [1,3]

I. Системные гормоны

1) Гормоны, регулирующие фосфорно-кальцевый обмен (паратиреоидный гормон, кальцитонин, гормон 1,25 (ОН)₂ ДЗ.

2) Системные гормоны (глюкокортикоиды, соматотропный гормон, половые гормоны, инсулин, тиреоидные гормоны), непосредственно или опосредованно влияющие на ремоделирование кости.

II. Факторы преимущественно локального действия

1) Факторы роста и дифференцировки (инсулиноподобные факторы роста 1 и 2, трансформирующий фактор роста β, фибробластный фактор роста, тромбоцитарный фактор роста, эпидермальный фактор роста, колониестимулирующие факторы).

2) Интерлейкины, фактор некроза опухоли α, лейкоингибирующий фактор.

3) Простагландины.

4) Молекулы костного матрикса.

Первый этап в цикле ремоделирования называют **активацией**. В течение этого периода костная поверхность переходит из состояния покоя, характеризующегося присутствием тонкого слоя выстилающих клеток, в следующую фазу, при которой выстилающие клетки удаляются, высвобождая подлежащую под ними кость. Предшественники остеокластов (моноклеарные клетки, гемопоэтического происхождения) мигрируют к освобожденной поверхности кости. Эти клетки образуют скопления, сливаются, формируя дифференцированные остеокласты [140].

Факторы, вызывающие активацию, до конца не выяснены. Во многих работах показано, что остеобласты необходимы для процесса дифференцировки остеокластов [117,137]. Предполагается, что остеобласты или стромальные

клетки, под воздействием паратиреоидного гормона (ПТГ) [84] и местно-продуцируемых факторов, таких как интерлейкин-1 или фактора некроза опухоли α [69,136], выделяют вещества (макрофагальный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерлейкины 6 и 11), стимулирующие образование и дифференциацию остеокластов [50,122]. В остеобластах паратиреоидный гормон, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α стимулируют секрецию нейтральной коллагеназы [106,145]. Коллагеназа растворяет защитный слой матрикса [19], в результате чего выделяются компоненты матрикса, которые могут служить хемоаттрактантами остеокластов. В стимуляции костной резорбции также участвуют простагландины класса E, продуцируемые клетками остеобластной линии [118]. Влияние простагландинов на резорбцию и формирование кости подтверждается многими исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Так, показано, что ингибиторы синтеза простагландинов (индометацин) снижают костную резорбцию, например, вызванную некоторыми опухолями [16]. Применение индометацина также блокирует и костное формирование [106]. Свою активность простагландины проявляют через специализированные рецепторы, расположенные на мембранах клеток мишеней. Для простагландинов класса E идентифицировано четыре подкласса таковых рецепторов: EP1, EP2, EP3 и EP4 [93]. Исследователи обнаружили нарушение формирования остеокластов у мышей с дефицитом рецепторов подкласса EP4 [73] и подкласса EP2 [123]. Из факторов, которые стимулируют синтез простагландинов, называют механические стимулы, паратгормон, интерлейкин-1, гормон $1,25(\text{ОН})_2 \text{ Д}_3$ (кальцитриол).

Во время следующего за активацией этапа ремоделирования (**резорбция**) остеокласты растворяют минеральный компонент кости, гидролизуют органический матрикс, формируя туннель в кортикальной или лакуну на поверхности трабекулярной кости. Когда определенное количество кости резорбировано, возрастающая местная концентрация кальция [87] и активация латентных факторов костного матрикса (трансформирующий фактор роста β) [109,114] ведут к подавлению активности остеокластов, а в последующем к апоптозу. К подавлению активности остеокластов также ведет секреция кальцитонина С-клетками щитовидной железы в ответ на повышение в крови концентрации циркулирующего кальция.

Остеокласты имеют большое количество рецепторов к кальцитонину [97], являющегося прямым ингибитором их формирования и активности. Некоторые из факторов, подавивших резорбтивную активность остеокластов, активируют остеобласты и направляют их в очаг резорбции. Таким свойством обладает трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) [23,92], который является одним из преобладающих факторов роста кости [24,45]. Синтезируется ТФР- β остеобластами и остеокластами и накапливается в костном матриксе. Помимо хемотаксического влияния на остеобласты, ТФР- β стимулирует синтез матриксных белков (коллагена типа I, декорина, и остеопонтина). Продукция ТФР- β потенцируется многими факторами (гормоном роста, эстрадиолом, андрогенными стероидами, кальцитриолом), из которых наиболее известен паратиреоидный гормон [21].

Переходный этап, в течение которого формирование кости сопряжено с разрушением, называется фазой **реверсии**. В последнюю фазу цикла (**формирование кости**) завершается дифференцировка предшественников остеобластов, начинается процесс образования нового остеона, путем отложения неминерализованного органического матрикса (остеоид). После определенного интервала (около 30 дней), начинается процесс минерализации остеоида [104]. Фактором, стимулирующим формирование кости, является тот же паратиреоидный гормон [26]. Механизм, по которому паратиреоидный гормон оказывает анаболический эффект и стимулирует костное формирование, детально не изучен. Анаболический эффект паратиреоидного гормона, вероятно, опосредуется через иные клеточные мишени, нежели те, которые опосредуют стимуляцию костной резорбции. Известно, что паратиреоидный гормон увеличивает количество предшественников остеобластов [39], стимулирует продукцию остеобластами инсулиноподобного фактора роста I (ИПФР-1) [144]. Инсулиноподобные факторы роста (ИПФР) – анаболические полипептиды, структурно и функционально близкие к инсулину, по видимому, являются принципиальными регуляторами костного формирования. ИПФР-1 (соматомедин) синтезируется многими клетками, включая костные и хрящевые [88], но главным образом клетками печени [43], и является медиатором гормона роста в его действии на различные ткани, в том числе и на кость. Основная масса циркулирующих ИПФР связа-

на в плазме с шестью вариантами протеинов (варианты 1-6) [66], в значительной степени регулирующих активность этих факторов. Из несущих белков наиболее распространенным является третий вариант протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста (ИПФРСР-3), который, к тому же, способен потенцировать активность ИПФР-1. Паратиреоидный гормон осуществляет свое анаболическое действие преимущественно через влияние на ИПФР-1 [20,110] и возможно стимулирует продукцию ИПФРСР-3 [64]. В эксперименте было показано, что паратиреоидный гормон оказывает стимулирующее действие на формирование кости, если назначается в интермиттирующем режиме, малыми дозами. Непрерывное применение этого гормона давало катаболический эффект, стимулируя резорбцию [138]. Эти данные подтверждены и клиническими испытаниями [58]. Паратиреоидный гормон не является единственным фактором, оказывающим двоякое действие, стимулируя резорбцию и формирование кости. Подобные свойства имеют простагландин E_2 , фактор некроза опухоли β [3] и, вероятно, ряд других факторов.

НАРУШЕНИЕ ЦИКЛА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Ремоделирование костной ткани является очень сложным процессом, контролируемым разнообразными факторами, действие которых направлено на достижение баланса между сцепленными процессами остеокластной резорбции кости и остеобластного формирования. Конечный результат представляет собой суммацию действия этих факторов на клетки костной ткани. Нарушение цикла ремоделирования на любом из описанных этапов может привести к той или иной патологии костного формирования. Так, преобладание резорбции кости над формированием приводит к остеопении, а в последующем – к клинически очевидному остеопорозу. И наоборот, преобладание процесса формирования над резорбцией приводит к противоположному состоянию – остеопетроз, характеризующимся разрастанием костной ткани, (например, аутосомно-рецессивное заболевание новорожденных, обусловленное функциональными дефектами остеокластов). Усиление резорбции и формирования костной ткани наблюдается при болезни Педжета. Нарушение процесса минерализации новообразованного остеоида приводит к остеомалиции, патологии, ведущей к размягчению и деформации костей. С падением функции почки, при прогрессировании нефросклероза, раз-

виваются тяжелые и многосторонние изменения минерального обмена, которые неизбежно приводят к нарушению цикла ремоделирования кости, а со временем – к развитию очевидной костной патологии.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОЧЕЧНЫХ ОСТЕОДИСТРОФИЙ

Остеодистрофия с высоким обменом в костной ткани

Гистопатологическим вариантом остеодистрофии с высоким обменом в костной ткани является **фиброзный остейт**. Это заболевание характеризуется всеми признаками активации ремоделирования кости. Обнаруживается увеличение количества остеобластов, остеокластов и, соответственно, увеличение количества ремоделирующих единиц. Активация резорбции ведет к порозности кости и появлению полостей, а активация формирования – к накоплению остеоида, кость при этом теряет нормальную пластинчатую структуру. Объем кортикальной кости уменьшается и замещается в значительной степени трабекулярной костью, с хаотически расположенными балками. При прогрессировании заболевания происходит замещение костномозгового пространства фиброзной тканью. В длинных трубчатых костях усиленная резорбция кортикального слоя уменьшает костную массу, но в трабекулярной кости аккумуляция нерегулярного остеоида может оставить костную массу неизменной [80]. В результате нарушения нормальной пластинчатой костной структуры, дистрофической минерализации, фиброзный остейт может приводить к остеопении и переломам.

В основе патогенеза остеодистрофии с высоким обменом в костной ткани, лежит вторичный гиперпаратиреоз. Из факторов, которые вовлечены в патогенез вторичного гиперпаратиреоза, выделяют следующие [130,131]:

1. Низкая концентрация кальцитриола.
2. Гипокальцемия.
3. Гиперфосфатемия.
4. Уменьшение количества рецепторов кальцитриола.
5. Резистентность костной ткани к ПТГ.
6. Уменьшение чувствительности кальциевых рецепторов паращитовидных желез.
7. Метаболический ацидоз.

Принципиальными регуляторами функции паращитовидных желез являются кальцитриол (гормон $1,25 (OH)_2D_3$, концентрация фосфора и ионизированного кальция в сыворотке. Глав-

ная функция паратиреоидного гормона (ПТГ) – поддержание постоянной концентрации кальция и фосфора в плазме. Свое назначение этот гормон осуществляет через влияние на костную ткань, почки и тонкий кишечник. Активизируя резорбцию кости, ПТГ мобилизует ионы кальция и фосфора. В почках ПТГ стимулирует реабсорбцию кальция в дистальных канальцах, одновременно подавляет реабсорбцию фосфата, а также регулирует канальцевый транспорт магния и бикарбоната. ПТГ стимулирует синтез кальцитриола, активируя 1α -гидроксилазу в проксимальных извитых канальцах. Кальцитриол, в свою очередь, усиливает всасывание кальция в тонкой кишке и, повышая его концентрацию в плазме, опосредованно влияет на секрецию ПТГ. Кальцитриол свое прямое влияние на функцию паращитовидных желез осуществляет на генном уровне, через посредство специализированных рецепторов, подавляя транскрипцию паратиреоидного гормона и, соответственно, его синтез и секрецию [22,129]. Этот эффект кальцитриола используется при назначении активных метаболитов витамина D для профилактики вторичного гиперпаратиреоза и лечения почечных остеодистрофий. При уремии формируется рефрактерность паращитовидных желез к подавляющему действию метаболитов витамина D₃. Происходит это из-за увеличения массы функционирующей ткани, моноклонального роста автономно секретирующих клеток паращитовидных желез [41], уменьшения количества рецепторов к кальцитриолу, в участках узловой трансформации [47]. Кальций и фосфор влияют на синтез ПТГ посттранскриптивно. Паращитовидные железы имеют специализированные кальциевые рецепторы, необычайно чувствительные к колебаниям ионизированного кальция в крови, при уменьшении которого стимулируется выработка паратиреоидного гормона [17]. Уменьшение уровня внеклеточного кальция ведет не только к увеличению секреции ПТГ, но и к усилению транскрипции гена паратиреоидного гормона и пролиферации клеток паращитовидных желез [95]. При уремии отмечается уменьшение чувствительности кальциевых рецепторов паращитовидных желез, в результате чего для подавления их функции требуются большие концентрации кальция [133]. Фосфаты регулируют функцию паращитовидных желез независимо от кальция и кальцитриола, оказывая прямое стимулирующее действие на синтез и секрецию паратиреоидного гормона [7,67]. Об-

наружение того, что понижение концентрации фосфатов в плазме предотвращало гиперплазию паращитовидных желез у крыс с уремией [132], подавляло секрецию паратгормона и увеличивало концентрацию кальцитриола в плазме [77], привело к выводу, что фосфор способен нивелировать все механизмы противодействия вторичному гиперпаратиреозу [14]. Ряд других факторов могут влиять на функцию паращитовидных желез. Так, в одной из последних публикаций доказана роль метаболического ацидоза в патогенезе вторичного гиперпаратиреоза [91]. Е. Movilli и соавт. обнаружили, что коррекция ацидоза у уремических больных ведет к уменьшению концентрации интактного ПТГ, при отсутствии влияния на концентрации кальция и фосфатов в плазме. В норме активность паращитовидных желез, кальция, фосфаты и кальцитриол являются звеньями одной системы, регулируемой по принципам отрицательной обратной связи. По мере прогрессирования нефросклероза и снижения функции почек в организме развиваются нарушения минерального обмена. Гипокальцемия вызывается нарушением способности почки синтезировать кальцитриол, сцепленное с нарушением способности экскретировать фосфаты. Накопление фосфора в плазме ведет к связыванию кальция и образованию солей, выпадающих в осадок, чем усугубляет гипокальцемию и ведет к кальцификации мягких тканей. Эти аномалии, по механизмам, описанным выше, ведут к стимуляции паращитовидных желез и гиперсекреции паратиреоидного гормона. Более того, несдерживаемая стимуляция паращитовидных желез очень быстро приводит к их гиперплазии [104], что морфологически закрепляет гиперфункцию последних [95] и ведет к утрате пульсобразной, фракционной секреции ПТГ [55]. Нарастающая концентрация ПТГ оказывает все нежелательные эффекты на органы мишени, в особенности на скелет. По-видимому, паратиреоидный гормон является основным виновником измененного ремоделирования костей у уремических больных. В то же время давно описана формирующаяся при почечной недостаточности резистентность костной ткани к влиянию ПТГ [42]. В более поздних работах было подтверждено, что для поддержания количества костных клеток и обмена в костной ткани в пределах нормы, требуются концентрации ПТГ в два – четыре раза выше нормы [116,142]. Механизм формирующейся резистентности остается неясным. Была выдвинута гипотеза, что в основе

этого нарушения лежат изменения в рецепторах паратиреоидного гормона [131], а развитие резистентности кости как таковой является одним из важных компонентов патогенеза вторичного гиперпаратиреоза [14,77,119].

Дефицит кальцитриола является самостоятельным фактором в патогенезе почечных остеодистрофий. Он регулирует транспорт кальция через слизистую оболочку тонкого кишечника, стимулирует костеобразование [10]. Так хорошо известна роль кальцитриола в организации и минерализации костного матрикса, которая демонстрируется его стимуляцией генов, контролирующих синтез остеокластина и остеопонтина [99], секретируемых дифференцированными остеобластами на момент минерализации. Снижение секреции этих матриксных белков при ХПН может повлиять на процесс организации и минерализации матрикса.

Остеодистрофии с низким уровнем обмена костной ткани

Остеодистрофии с низким уровнем обмена костной ткани гистопатологически характеризуются значительным уменьшением количества остеобластов и, соответственно, ремоделирующих единиц, при нормальном или уменьшенном количестве остеокластов. Падение активности ремоделирования, которое в значительной степени отражается этими признаками, подтверждают использованием биопсии кости с применением двойной тетрациклиновой метки. Выделяют два варианта почечной остеодистрофии с низким уровнем обмена: адинамическую болезнь и остеомалицию.

Адинамическая болезнь кости

При адинамической болезни костей падение активности костного формирования сочетается с нормальной скоростью минерализации, что часто ведет к уменьшению толщины остеоида и объема кости. При этом кость сохраняет пластинчатую структуру. Клинически адинамическая болезнь не имеет явных проявлений, но развитие остеопении [126] может предрасполагать больных к переломам, а склонность к гиперкальциемии может увеличивать риск развития кальцифилаксии. Также отмечено, что выживаемость больных с адинамической болезнью гораздо ниже, чем с другими формами почечной остеодистрофии [56].

Несмотря на то что в механизме развития адинамической болезни остается много белых пятен, выявлены и продолжают исследоваться

отдельные звенья патогенеза этой патологии. Принципиальное место в патогенезе занимает относительный гипопаратиреоз - состояние, при котором уровень интактного ПТГ понижен, в пределах нормы, или незначительно повышен [115]. Уже описанный феномен резистентности кости к действию ПТГ при уремии требует для поддержания нормального метаболизма костной ткани уровня ПТГ, значительно превышающие нормальные показатели [116]. Из факторов, способных приводить к гипопаратиреозу, выделяют резекцию паращитовидных желез, активное лечение препаратами кальция и витамина D, лечение ХПН перитонеальным диализом, эффективный контроль гиперфосфатемии, сахарный диабет [128], длительную гипермагниезию, мужской пол, пожилой возраст больных, недостаточное питание [54], интоксикацию алюминием. Способность витамина D подавлять синтез ПТГ широко используется, как для профилактики, так и для лечения вторичного гиперпаратиреоза при ХПН. В ряде работ показана возможность индукции относительного гипопаратиреоза и адинамической болезни костей при назначении его активных метаболитов [32]. Несмотря на то, что большие эпидемиологические исследования не выделили терапию витамином D среди значимых факторов риска развития адинамической болезни [33,128], ее влияние рекомендуют учитывать, особенно при лечении витамином D₃ больных с нормальным уровнем ПТГ, так как кальцитриол обладает способностью подавлять пролиферацию клеток, ингибируя экспрессию генов, регулирующих клеточный цикл [52,99]. К тому же активные метаболиты витамина D подавляют рецепторы паратиреоидного гормона на остеобластах, а соответственно, и уменьшают влияние ПТГ на костное ремоделирование [51].

Высокая концентрация кальция сама по себе является одним из основных агентов, подавляющих функцию паращитовидных желез. Среди факторов риска развития адинамической болезни называют хронический прием солей кальция в качестве связывателей фосфатов [108] и лечение ХПН перитонеальным диализом, при котором имеется более значительный переход кальция из растворов в кровь, по сравнению с гемодиализом [29]. К тому же у пациентов с адинамической болезнью обнаруживают более высокие показатели ионизированного кальция, нежели у больных с другими формами почечных остеодистрофий, что объясняют неспособностью кости абсорбировать избытки кальция,

из-за низкой активности остеобластов и подавленного обмена в костной ткани [72].

В одной из работ обнаружена отрицательная зависимость между концентрацией магния в плазме и уровнем интактного паратгормона у больных, получающих лечение перитонеальным диализом. Более того, обнаруженная связь оказалась совершенно независимой от других факторов, способных подавлять функцию паращитовидных желез (кальций, фосфор, кальцитриол), что побудило авторов предположить, что гипермагнемия также играет заметную роль в развитии относительного гипопаратиреоза и патогенезе адинамической болезни [94].

Алюминий обладает способностью подавлять пролиферацию остеобластов [38], и предполагается как один из факторов, способствующих развитию адинамической болезни [126]. Алюминий также может подавлять секрецию ПТГ [90] и индуцировать резистентность к ПТГ и витамину D [85]. Тот факт, что предпринятые в последние десятилетия усилия в профилактике алюминиевой интоксикации не привели к сокращению заболеваемости адинамической болезнью, свидетельствует о том, что алюминий не является принципиальным звеном в патогенезе этого заболевания [57]. Адинамическая болезнь встречается реже с увеличением времени лечения гемодиализом [127]. Возможно, этот феномен связан с восстановлением чувствительности костной ткани к действию ПТГ [33]. Изучается участие других факторов в патогенезе адинамической болезни [59]. Значительное внимание уделяется роли инсулиноподобных факторов роста (ИПФР) в модуляции костного обмена при почечных остеодистрофиях [63]. Установлено, что при уремии отмечается снижение активности инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1), при его относительно сохранной концентрации в плазме [110]. Появление резистентности к ИПФР-1 и понижение активности гормона роста объясняют замедление роста у детей и экспериментальных животных с почечной недостаточностью [12,43,79]. Механизмы резистентности к ИПФР-1 не выяснены. Обнаружено, что уровни различных протеинов, связывающих ИПФР (ИПФРСР), при уремии возрастают, а продукция инсулиноподобных факторов роста наоборот уменьшается [11,138]. Учитывая способность одних связывающих протеинов потенцировать действие ИПФР (ИПФРСР-3 и 5), других подавлять (ИПФРСР-1, 2, 4), предполагается, что при ХПН нарушается баланс в этой системе, приводящий к

уменьшению биодоступности ИПФР-1 и, как результат, к подавлению активности костного формирования [63]. При некоторых состояниях, увеличивающих риск развития адинамической болезни, продемонстрирована роль ИПФР-1 в формировании остеопении. Так, у больных с плохо скорректированным инсулинозависимым сахарным диабетом выявлены низкие уровни ИПФР-1 [40], подавленная функция остеобластов [13]. Также продемонстрирована положительная связь минеральной плотности костей с уровнями компонентов стимулирующей системы инсулиноподобных ростовых факторов (ИПФР-1, ИПФРСР-3 и 5) и отрицательная корреляция с уровнями ингибирующей системы (ИПФРСР-1 и 4) [62]. Пониженная активность ИПФР-1 была обнаружена и у уремических больных с дефицитом питания [11,28]. Значительный интерес представляет работа, исследовавшая влияние диализных мембран на состояние костной ткани у больных с ХПН [44]. А. Ferreira и соавт. обратили внимание на то, что применение целлюлозных мембран ассоциируется с увеличенным обменом в костной ткани, а применение высокопроницаемых синтетических (полиакрилонитриловых) мембран - с низким обменом. Второй находкой этих авторов было прогрессирующее снижение концентраций общего и свободного ИПФР-1 у больных, получающих диализ с полиакрилонитриловыми мембранами, и отсутствие таковых изменений при применении целлюлозных мембран. При этом значительной разницы в уровнях интактного ПТГ в исследуемых группах обнаружить не удалось. Не обнаружено и изменений в уровнях интрелейкина-6 и его циркулирующих рецепторов (sIL-6R), которые секретируются остеобластами и являются активаторами остеокластов [44].

ОСТЕОМАЛЯЦИЯ

Остеомалация – деминерализация костного вещества без выраженного изменения белкового синтеза в матриксе, сопровождающаяся размягчением костей. При остеомалации неминерализованный матрикс (остеоид) составляет значительную долю объема губчатой кости, в которой обнаруживаются широкие остеоидные швы, покрывающие значительную площадь трабекул. Низкая активность ремоделирования отражается малым количеством или отсутствием остеобластов и остеокластов. Остающиеся остеоласты продолжают продуцировать остеоид, который не минерализуется. Клинически остеомалация проявляется болями

в костях, деформациями и переломами [80]. Из факторов, способных приводить к развитию остеомалации, у больных с ХПН наиболее часто обсуждаются следующие:

- дефицит витамина D и его метаболитов,
- аккумуляция алюминия,
- аккумуляция стронция,
- метаболический ацидоз,
- гипокальцемия и гипофосфатемия.

Остеомалация (рахит у детей) у больных с нормальной функцией почек происходит чаще всего из-за дефицита витамина D, нарушения метаболизма витамина D, резистентности к витамину D, хронической гипофосфатемии, гипокальцемии, врожденной или приобретенной дисфункции остеобластов. У больных с хронической почечной недостаточностью имеется закономерное нарушение метаболизма витамина D и его низкие уровни в сыворотке у таких больных. В настоящее время в патогенезе остеомалации изучают роль двух основных метаболитов витамина D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $25(\text{OH})\text{D}_3$ [49], низкие концентрации которых могут приводить к нарушению процесса минерализации. При этом 25-гидроксиколекальциферол рассматривается в патогенезе остеомалации как независимый от кальцитриола фактор. Высокая частота остеомалации обнаружена у больных с нефротическим синдромом и нормальной функций почек, у которых гистологические изменения в значительной степени коррелировали низкими уровнями $25(\text{OH})$ витамина D_3 в плазме [86]. Интоксикация металлами играет важную роль в развитии остеомалации у больных с ХПН. В связи с нарушением выделительной функции почек, приемом лекарств, применением загрязненных диализных растворов ряд следовых элементов может накапливаться у таких больных, приводя к нежелательным последствиям [35]. Так, аккумуляция алюминия, которую связывают с загрязнением диализных растворов и применением содержащих алюминий связывателей фосфора, может нарушать процесс минерализации и подавлять функцию остеобластов [119], что, по-видимому, объясняет ассоциацию остеомалации и апластической болезни с этим элементом [8]. Применение чистых растворов и исключение основанных на солях алюминия антацидов, привело к снижению частоты ассоциированных с алюминием поражений костей [127]. Другим виновником называют стронций. Способность этого элемента поражать кости известна давно. Описанная в России еще в XIX

веке урская болезнь представляла собой не что иное, как остеомалацию, обусловленную накоплением стронция в костях у людей, проживающих в районах неблагоприятных по содержанию этого элемента в почве и воде [1,18]. Последнее время стали появляться работы, доказывающие роль стронция в развитии остеомалации у больных с нарушенной функцией почек [96], подтверждаемые лабораторными исследованиями [124]. Стронций способен нарушать биосинтез кальцитриола и конкурировать с кальцием, влияя на его абсорбцию [2,98]. В числе виновников остеомалации указывают на фторсодержащие соли [112,140], железо и ряд других элементов.

Метаболический ацидоз, уменьшая долю тривалентного фосфата, необходимого для процесса минерализации кости [30], а также действуя на функцию костных клеток, может способствовать развитию остеомалации [71, 31]. Кроме ацидоза, на процесс минерализации кости могут влиять и другие состояния, например, гипокальцемия, гипофосфатемия или такая канальцевая патология, как синдром Фанкони [27].

ПОЧЕЧНЫЕ ОСТЕОДИСТРОФИИ И ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз определяют как системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящее к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Остеопороз является патологией костного ремоделирования и, несмотря на то, что он не рассматривается как один из вариантов почечных остеоидистрофий, больные с хронической почечной недостаточностью также подвержены влиянию факторов, которые приводят к развитию остеопороза у лиц с нормальной функцией почек. Имеется одно основное отличие - действие этих факторов накладывается на тяжелые нарушения минерального обмена, развивающиеся у больных с ХПН [75]. Из факторов риска развития остеопороза выделяют пожилой возраст, женский пол, раннее наступление менопаузы, низкую массу тела, малоподвижный образ жизни, недостаточное потребление солей кальция, лечение глюкокортикоидами, курение, злоупотребление алкоголем [1]. Закономерности изменения костной массы, у лиц с нормальной функцией почек, в зависимости от возраста, пола, основных фаз роста и старения изучены довольно неплохо. В течение жизни выделяют три основных периода, два из которых присущи обоим полам,

а третий описывают только у женщин [100]. В первый период происходит набор пиковой костной массы за счет суммации процессов роста и консолидации. Пиковая костная масса определяется как наивысшее значение костной массы, достигнутое в результате нормального роста до момента, когда начинается неизбежная, связанная с возрастом потеря костной ткани, которая и определяется как второй период этого естественного процесса. Он начинается в возрасте около 40 лет для кортикальной кости и на 5 – 10 лет раньше для трабекулярной. Продолжается этот период до глубокого старения. Только у женщин выделяют третью фазу ускоренной потери кости, связанную с постменопаузальным дефицитом эстрогенов, которая насаивается на медленную потерю, обусловленную возрастом, и ведет к более выраженной утрате трабекулярной кости, по сравнению с изменениями кортикальной. Медленную и ускоренную фазы потери костной ткани связывают с двумя различными аномалиями ремоделирования. При медленной, связанной с возрастом фазе, остеокласты, разрушая кость, конструируют резорбционные полости обычной глубины, но остеобласты никогда не заполняют их полностью. В результате со временем, это ведет к истончению трабекул при сохранении их целостности и сцепленности. При ускоренной постменопаузальной фазе потеря кости ассоциируется с активизацией ремоделирования и, соответственно, обмена костной ткани. Наблюдается увеличение количества остеокластов и остеобластов. Остеокласты продуцируют резорбционные полости увеличенной глубины, что ведет к перфорации трабекул, нарушению их сцепленности и, соответственно, к нарушению микроархитектоники кости.

Основной проблемой, с которой ассоциируют остеопороз, являются переломы костей, ведущие к инвалидизации больных и увеличению смертности. Попытки выделить основной критерий, определяющий устойчивость кости к переломам, привели исследователей к выводу, что таковым является костная масса [61, 142], а лучшим, неинвазивным способом ее оценки – исследование минеральной плотности кости методом костной денситометрии [64].

При всех формах почечных остеодистрофий отмечается увеличение риска переломов костей [101]. По сравнению с общей популяцией риск перелома шейки бедра при уремии возрастает в три – четыре раза [53, 123]. Несмотря на то что у пациентов с ХПН спонтанные переломы мо-

гут провоцироваться локальными повреждениями (например, бурая опухоль – остеокластома при фиброзном остеите или кистозная трансформация кости при амилоидозе), большинство переломов у больных с метаболическими поражениями костей, включая почечные остеодистрофии, видимо, происходит из-за генерализованной потери минерализованной костной массы [101, 102]. Выявление факторов, определяющих минеральную плотность костей у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию гемодиализом, перитонеальным диализом или после пересадки почки, определило одно из направлений проспективных исследований почечных остеодистрофий. Универсальным фактором, который логически должен оказать дополнительное влияние на изменение массы кости у больных с ХПН, является естественное старение [60]. Так при старении наблюдается уменьшение количества стволовых клеток, предшественников остеобластов. Нарушение дифференциации остеобластов имеет место и при адинамической болезни, из-за относительного дефицита ПТГ. Как для старения, так и для ХПН характерно развитие вторичного гиперпаратиреоза. Гиперсекреция ПТГ, в свою очередь, ведет к усилению резорбции. Несмотря на то что оценить влияние сенильных изменений на костную массу у больных с ХПН сложно, так как немногие из них доживают до преклонного возраста, в ряде исследований обнаружена отрицательная корреляция между показателями минеральной плотности кости и возрастом больных женского пола [9, 48]. В работах, не обнаруживших зависимости между возрастом и минеральной плотностью кости, средний возраст больных не превышал 50 лет. У большинства больных с хронической почечной недостаточностью отмечается снижение концентрации половых гормонов, что может приводить к ановуляции и аменорее у женщин и к импотенции, олигоспермии у мужчин. Вторичный гипогонадизм способен провоцировать развитие остеопении у этих больных [74]. Дефицит эстрогенов, как показано в одном из исследований, увеличивает чувствительность костной ткани к ПТГ [70], что, видимо, обуславливает относительно низкую частоту встречаемости адинамической болезни у женщин постменопаузального возраста, по сравнению с мужчинами [33]. Также опубликованы данные, показывающие, что женщины с ХПН опережают мужчин в потере костной массы [46, 78]. Ис-

следование костной массы больных, перенесших трансплантацию почек, обнаружило у лиц женского пола положительную зависимость между уровнем эстрогенов и показателями минеральной плотности костей, при этом у мужчин подобной зависимости от уровня тестостерона выявить не удалось [34]. Конституциональным признаком, положительно влияющим на костную массу в общей популяции, является вес тела [37]. Объясняют это явление адаптацией скелета к повышенной нагрузке и усиленным периферическим превращением в жировой ткани андрогенов надпочечников в эстрогены. Подобная зависимость костной массы от веса тела выявлена и у диализных больных [46, 134]. Из других факторов, влияющих на минеральную плотность костей у больных с ХПН, называют физическую активность. Так, малоподвижный образ жизни или прикованность к постели может провоцировать потерю костной массы, а увеличение физической нагрузки приводит к умеренному ее увеличению [25]. В исследовании, выполненном на диализных больных, выявлена положительная корреляция между силой отдельных мышц и минеральной плотностью соответствующих этим мышцам костей [133]. Видится закономерным обнаружение отрицательной корреляции между дневной дозой преднизолона, персистирующем гиперпаратиреозом и плотностью костей у больных после трансплантации почек [68]. Основными детерминантами костной массы в общей популяции являются генетические факторы и влияние внешней среды. Близнецовые исследования показали, что до 80% вариабельности костной массы генетически детерминировано [111]. Обнаружена корреляция между показателями костной плотности у матерей и их дочерей [83]. Рецепторы витамина D, регулирующие метаболизм кальция, дифференциацию костных клеток, рассматриваются основным контролируемым генетически признаком, ответственным за наследственное детерминирование плотности кости у близнецов, пре- и постменопаузальных женщин. Было подсчитано, что до 75% генетического влияния на минеральную плотность кости объясняется полиморфизмом в 3'-нетранслируемых регионах гена рецепторов витамина D [89]. Между тем исследование, выполненное на диализных больных, не идентифицировало полиморфизм рецепторов витамина D как детерминанту, определяющую костную массу [6]. Возможно, что множество факторов, влияющих на состояние костной ткани у диализных

больных, нивелируют значение генотипа. Однако исследования этой проблемы, надо надеяться, еще не закончены и вскоре могут быть получены новые данные.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. - М.: "СТИН", 1997. - 429 с.
2. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. Руководство. - СПб.: Сотис, 2000. - 288с.
3. Родан Г.А., Родан С.Б. Локальные и системные факторы, которые регулируют функцию костных клеток // Остеопороз. Пер. с англ./Ред. Б.Л. Риггз, Л.Дж. Мелтон III. - М.: СПб.: ЗАО "Издательство БИНОМ", "Невский диалект", 2000. - С.32-43.
4. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. - М.: Издатель Мокеев - 2000-196 с.
5. Aarden E.M., Burger E.H., Nijweide P.J. Function of osteocytes in bone // J. Cell Biochem. - 1994. - Vol. 55 - P.287-299.
6. Almaden Y., Canalejo A., Hernandez A. et al. Direct effect of phosphorus on parathyroid hormone secretion from whole rat parathyroid glands in vitro// J. Bone Miner. Res. - 1996. - Vol. 11 - P. 970-976.
7. Address D.L., Maloney N.A., Coburn J.W. et al. Osteomalacia and aplastic bone disease in aluminum-related osteodystrophy// J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1985. -Vol. 65 - P. 11-16.
8. Asaka M., Iida H., Entani C. et al. Total and regional bone mineral density by dual photon absorptiometry in patients on hemodialysis// Clin. Nephrol. - 1992. - Vol. 38. - P. 149-153.
9. Beresford J.N., Gallagher J.A., Poser J.W., Russel R.G.G. Production of osteocalcin by human bone cells in vitro: effects of 1,25(OH)2D3, parathyroid hormone, and glucocorticoids// Metab. Bone Dis. Relat. Res. - 1984. - Vol. 60. - P. 615-617.
10. Blum W.F. Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins in chronic renal failure: evidence for reduced secretion of IGFs// Acta Paediatr. Scand. - 1991. - Vol. 379 (Suppl. 1) - P. 24-32.
11. Blum W.F., Rankle M., Kietzmann K. et al. Growth hormone resistance and inhibition of somatomedin activity by excess of insulin-like growth factor binding protein in uremia // Paediatr. Nephrol. - 1991. - Vol. 5. - P. 539-544.
12. Bouillon R., Bex M., Van Herck et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function and dysfunction in diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1995. - Vol. 80. - P. 1194-1202.
13. Bover J., Jara A., Trinidad P. et al. The calcemic response to PTH in the rat: Effect of elevated PTH levels and uraemia // Kidney Int. - 1994. - Vol. 46. - P. 310-317.
14. Bover J., Rodriguez M., Trinidad P. et al. Factors in the development of secondary hyperparathyroidism during graded renal failure in the rat // Kidney Int. - 1994. - Vol. 45. - P. 953-961.
15. Brenner D.E., Harvey H.A., Lipton A. et al. A study of prostaglandin E, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy// Cancer. - 1982. - Vol. 49. - P. 556-561.
16. Brown E.M., Pollak M., Seidman J.G. et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors // New Engl. J. Med. - 1995. - Vol. 333. - P. 234-240.
17. Cabrera W.E., Schrooten I., De Broe M.E., D'Haese P.C. Strontium and bone// J. Bone Miner. Res. - 1999. - Vol. 14. - P. 661-668.
18. Cambers T.J., Darby J.A., Fuller K. Mammalian collagenase predisposes bone surfaces to osteoblastic resorption// Cell Tissue Res. - 1985. -Vol. 241. - P. 671-675.
19. Canalis E., Centrella M., Burch W., McCarthy T. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures// J. Clin. Invest. - 1989. - Vol. 83. - P. 60-65.
20. Canalis E., Pash J. Skeletal growth factors // Crit. Rev. Eur. Gene Exp. - 1993. - Vol. 3. - P. 155-166.

21. Cantley L.K., Russell J., Lettieri D., et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ suppress parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture // *Endocrinology*. - 1989. - Vol. 117. - P. 2114-2119.
22. Centrella M., McCarthy T.L., Canalis E. Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone // *J. Biol. Chem.* - 1987. - Vol. 262. - P. 2869-2874.
23. Centrella M., McCarthy T., Canalis E. Current concepts review: Transforming growth factor and remodeling of bone // *J. Bone Joint Surg.* - 1991. - Vol. 73A. - P. 1418-1428.
24. Chestnut C.H. Bone mass and exercise // *Am. J. Med.* - 1993. - Vol. 95, Suppl. 5A. - P. 34-36.
25. Chevalley T., Rizzoli R. Bone and hormones. Effects of parathyroid hormone on the bone // *Presse Med.* - 1999. - Vol. 28, № 10. - P. 547-553.
26. Clarke B.L., Wynne A.G., Fitzpatrick L.A. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features // *Clin. Endocrinol.* - 1995. - Vol. 43. - P. 479-490.
27. Clemmons D.R., Van Wyk J.J. Factors controlling blood concentration of somatomedin-C // *Clin. Endocrinol. Metab.* - 1984. - Vol. 13. - P. 113-143.
28. Coburn J.W. Mineral metabolism and renal bone disease: effects of CAPD versus hemodialysis // *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 43, Suppl. 1. - P. S92-S100.
29. Cochran M., Nordin B.E.C. Role of acidosis in renal osteomalacia // *Brit. Med. J.* - 1969. - Vol. 11. - P. 276-279.
30. Coen G., Manni M., Addari O. et al. Metabolic acidosis and osteodystrophic bone disease in predialysis chronic renal failure: effect of calcitriol treatment // *Miner. Electrolyte Metab.* - 1995. - Vol. 21. - P. 375-382.
31. Cohen-Solal M.E., Sebert J.L., Boudailliez B. et al. Non-aluminic adynamic bone disease in non-dialysed uremic patients: a new type of osteopathy due to overtreatment? // *Bone*. - 1992. - Vol. 13. - P. 1-5.
32. Couttenye M.M., D'Haese P.C., Deng J.T. et al. High prevalence of adynamic bone disease diagnosed by biochemical markers in a wide sample of the European CAPD population // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1997. - Vol. 12. - P. 2144-2150.
33. Cueto-Manzano A.M., Freemont A.J., Adams J.E. et al. Association of sex hormone status with the bone loss of renal transplant patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2001. - Vol. 16. - P. 1245-1250.
34. D'Haese P.C., De Broe M.E. Adequacy of dialysis fluid // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol. 11. - P. 92-97.
35. D'Haese P.C., Schrooten I., Goodman W.G. Increased strontium levels in hemodialysis patients with osteomalacia // *Kidney Int.* - 2000. - Vol. 57. - P. 1107-1114.
36. Dawson-Hughes B., Shipp C., Sadowski L. et al. Bone density of the radius, spine, and hip in relation to percent of ideal body weight in postmenopausal women // *Calcif. Tissue Int.* - 1987. - Vol. 40. - P. 310-314.
37. De Vernejoul M.C., Belenguer R., Halkidou H. Histomorphometric evidence of deleterious effect of aluminium on osteoblasts // *Bone*. - 1985. - Vol. 6. - P. 15-20.
38. Dempster D.W., Cosman F., Nieves J. et al. Parathyroid hormone in the treatment of osteoporosis. In: Christiansen C., Riis B., eds. *Proceedings of the 4th International Symposium on Osteoporosis and Consensus Development Conference*. Aalborg, Denmark: Handelstrykkeriet Aalborg Aps. - 1993. - P. 144-145.
39. Dills D.G., Allen C., Palta M. et al. Insulin-like growth factor-1 is related to glycemic control in children and adolescents with newly diagnosed insulin-dependent diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1995. - Vol. 80. - P. 2139-2143.
40. Druke T.B. Nephrology forum. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure // *Kidney Int.* - 1995. - Vol. 48. - P. 259-272.
41. Evanson J.M. The response to the infusion of parathyroid extract in hypocalcaemic states // *Clin. Sci.* - 1966. - Vol. 31. - P. 63-75.
42. Feld S., Hirschberg R. Growth hormone, the insulin-like growth factor system and the kidney // *Endocrine Rev.* - 1996. - Vol. 17. - P. 423-480.
43. Filvaroff E., Erlebacher A., Ye J. et al. Inhibition of TGF-beta receptor signalling in osteoblasts leads to decreased bone remodelling and increased trabecular bone mass // *Development* - 1999. - Vol. 126, №19. - P. 4267-4279.
44. Folders A.J., Arnon E., Propovtzer M.M. Reduced speed of sound in tibial bone in chronic haemodialysis patients: association with serum PTH level // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol. 11. - P. 1318-1321.
45. Folders A.J., Arnon E., Propovtzer M.M. Reduced speed of sound in tibial bone in chronic haemodialysis patients: association with serum PTH level // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1996. - Vol. 11. - P. 1318-1321.
46. Fukuda N., Tanaka H., Tominaga Y. et al. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients // *J. Clin. Invest.* - 1993. - Vol. 92. - P. 1436-1442.
47. Gabay C., Ruedin P., Slosman D. et al. Bone mineral density in patients with end-stage renal failure // *Am. J. Nephrol.* - 1993. - Vol. 13. - P. 115-123.
48. Ghazali A., Fardellone P., Pruna A. et al. Is low plasma 25(OH) vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? // *Kidney Int.* - 1999. - Vol. 55. - P. 2169-2177.
49. Girasole G., Passeri G., Jilka R.L., Manolagas S.C. Interleukin-11: a new cytokine critical for osteoclast development // *J. Clin. Invest.* - 1994. - Vol. 93. - P. 1516-1524.
50. Gonzalez E., Martin K. Coordinate regulation of PTH/PTHrP receptors by PTH and calcitriol in UMR 106-01 osteoblast-like cells // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 50. - P. 63-70.
51. Goodman W.G., Ramirez J.A., Belin T. et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy // *Kidney Int.* - 1994. - Vol. 46. - P. 1160-1166.
52. Gupta A., Kallenbach L.R., Divine G.W. Increased risk of hip fractures in U.S. Medicare end-stage renal disease patients // *J. Bone. Miner. Res.* - 1997. - Vol. 12, Suppl 1. - P. 274.
53. Heaf J.G., Lokkegaard H. Parathyroid hormone during maintenance dialysis: influence of low calcium dialysate, plasma albumin and age // *J. Nephrol.* - 1998. - Vol. 11. - P. 203-210.
54. Heidbreder E., Noujoks, Brosa U., Schramm L. The calcium-parathyroid hormone regulation in chronic renal failure investigation of dynamic secretion pattern // *Horm. Metab. Res.* - 1997. - Vol. 29. - P. 70-75.
55. Hercz G., Sherrard D.J., Chan W., Pei Y. Aplastic osteodystrophy: follow-up after 5 years // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 1994. - Vol. 5. - P. 851 (abstract).
56. Hercz G., Pei Y., Greenwood C. et al. Aplastic osteodystrophy without aluminium; the role of 'suppressed' parathyroid function // *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 44. - P. 860-866.
57. Hodsman A.B., Farber L.J., Ostbye T. et al. An evaluation of several biochemical markers for bone formation and resorption in a protocol utilising cyclical parathyroid hormone and calcitonin therapy for osteoporosis // *J. Clin. Invest.* - 1993. - Vol. 91. - P. 1138-1148.
58. Hory B., Druke T. The parathyroid-bone axis in uraemia: new insights into old questions // *Curr. Opin. Nephrol. Hypert.* - 1997. - Vol. 6. - P. 40-48.
59. Hruska K.A. New insights related to ageing and renal osteodystrophy // *Geriatr Nephrol. Urol.* - 1999. - Vol. 9, Issue 1. - P. 49-56.
60. Hui S.L., Slemenda C.W., Johnston C.C. jr. Baseline measurement of bone mass predicts fracture in white women // *Ann. Intern. Med.* - 1989. - Vol. 111. - P. 355-361.
61. Jehle P.M., Jehle D., Pfeifer T. et al. Verminderte Knochenichte bei Typ-1 Diabetes nicht jedoch bei Typ-2 Diabetes: Beziehung zu IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-3, Proinsulin, und biochemischen Marken des Knochenstoffwechsels // *Osteologie Forum* - 1996. - Bd. 2. - S. 102-112.
62. Jehle P.M., Ostertag A., Schulten K. et al. Knochenstoffwechsel bei renaler Osteopathie: Beziehung von insulin-like growth factor-1 (IGF-1) und IGF-Bindungsproteinen zu biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels, zur Knochenhistologie und Kortikalisdicke // *Osteologie Forum* - 1996. - Bd. 2. - S. 161-202.
63. Johanson A.G., Baylink D.J., Ekenstam E. et al. Circulating

- levels of insulin-like growth factor-I and II and IGF-binding protein-3 in inflammation and after parathyroid hormone infusion // *Bone Miner.* - 1994. - Vol. 24. - P. 25-31.
64. Johnston C.C., Jr., Slemenda C.W., Melton L.J. III. Clinical use of bone densitometry // *New Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 324. - P. 1105-1109.
65. Jones J.I., Clemmons D.R. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions // *Endocr. Rev.* - 1995. - Vol. 16. - P. 3-34.
66. Kilav R., Silver J., Nahen-Many T. Parathyroid hormone gene expression in hypophosphatemic rats // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 96. - P. 327-333.
67. Kokato Y., Takahara S., Ichmaru N. et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation // *Transpl. Int.* - 2000. - Vol. 13, Suppl. 10. - P. 431-435.
68. Kong Y.Y., Yoshida H., Sarosi I. et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis // *Nature.* - 1999. - Vol. 397. - P. 315-323.
69. Kotowicz M.A., Klee C.G., Kao P.C. et al. Relationship between serum intact parathyroid concentrations and bone remodelling in type 1 osteoporosis: evidence that skeletal sensitivity is increased // *Osteoporosis Int.* - 1990. - Vol. 1. - P. 14-22.
70. Krieger N.S., Sessler N.E., Bushinsky D.A. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro // *Am. J. Physiol.* - 1992. - Vol. 262. - P. 442-447.
71. Kurz P., Monier-Fugere M.-C., Bognar B. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease // *Kidney Int.* - 1994. - Vol. 46. - P. 855-861.
72. Li X. Knockout of the murine prostaglandin EP2 receptor impairs osteoclastogenesis in vitro // *Endocrinology.* - 2000. - Vol. 141. - P. 2054-2061.
73. Lindberg J. The effect of hypogonadism and kidney failure on renal osteodystrophy // *Contemp. Dialysis Nephrol.* - 1994. - Vol. 15. - P. 22-33.
74. Lindberg J.S., Moe S.M. Osteoporosis in end-state renal disease // *Semin. Nephrol.* - 1999. - Vol. 19, №2. - P. 115-122.
75. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: The trade-off hypothesis revisited // *Am. J. Kidney Dis.* - 1995. - Vol. 25. - P. 663-679.
76. Llach F., Massry S., Singer F. et al. Skeletal resistance to endogenous parathyroid hormone in patients with early renal failure. A possible cause for secondary hyperparathyroidism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1973. - Vol. 41. - P. 339-345.
77. Luisetto G., Bertoli M. Sexual influence on bone metabolism in uremic patients on regular dialytic treatment // *Nephron* - 1994. - Vol. 67. - P. 155-157.
78. Mak R.H.K., Pak Y.K. End-organ resistance to growth hormone and IGF-1 in epiphyseal chondrocytes of rats with chronic renal failure // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 50. - P. 400-406.
79. Malluche H.H., Langub M.C., Monier-Faugere M.C. The role of biopsy in clinical practice and research // *Kidney Int.* - 1999. - Vol. 56, Suppl. 73. - P. 282-292.
80. Malluche H.H., Faugere M.C. Renal bone disease 1990: An unmet challenge for the Nephrologist // *Kidney Int.* - 1990. - Vol. 38. - P. 193-211.
81. Masi L., Brandi M.L. Physiopathological basis of bone turnover // *Quart. J. Nucl. Med.* - 2001. - Vol. 45, №1. - P. 2-6.
82. McSheehy P.M.J., Chambers T.J. Osteoblast-like cells in the presence of parathyroid hormone release factor that stimulates osteoclastic bone resorption // *Endocrinology.* - 1986. - Vol. 119. - P. 1654-1659.
83. Merke J., Lucas P.A., Szabo A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors and end organ response in experimental aluminium intoxication // *Kidney Int.* - 1987. - Vol. 32. - P. 204-211.
84. Mittal S.K., Dash S.C., Tiwari S.C. et al. Bone histology in patients with nephrotic syndrome and normal renal function // *Kidney Int.* - 1999. - Vol. 55. - P. 1912-1919.
85. Miyauchi A., Hruska K., Greenfield E.M. et al. Osteoclast cytosolic calcium, regulated by voltage-gated calcium channels and extracellular calcium, controls podosome assembly and bone resorption // *J. Cell Biol.* - 1990. - Vol. 11. - P. 2543-2552.
86. Mohan S., Baylink D.J. Bone growth factors // *Clin. Orthop.* - 1991. - Vol. 263. - P. 30-48.
87. Morrissey J., Slatopolsky E. Effect of aluminium on parathyroid hormone secretion // *Kidney Int.* - 1996. - Vol. 29. - P. 41-44.
88. Movilli E., Zani R., Carli O. et al. Direct effect of the correction of acidosis on plasma parathyroid hormone concentrations, calcium and phosphate in hemodialysis patients: a prospective study // *Nephron* - 2001. - Vol. 87, №3. - P. 257-262.
89. Mundy G., Boyce B., Hughes D. et al. The effect of cytokines and growth factors on osteoblastic cell // *Bone.* - 1995. - Vol. 17. - P. S71-S75.
90. Narumiya S., Fitzgerald G. A. Genetic and pharmacological analysis of prostanoïd receptor function // *J. Clin. Invest.* - 2001. - Vol. 108, № 1. - P. 25-30.
91. Navarro J.F., Mora C., Macia M., Garcia J. Serum magnesium concentration is an independent predictor of parathyroid hormone levels in peritoneal dialysis patients // *Perit. Dial. Int.* - 2000. - Vol. 19, №5. - P. 455-461.
92. Naveh-Many T., Rahamimov R., Livni N., Silver J. Parathyroid proliferation in normal and chronic renal failure rats. The effects of calcium, phosphate, vitamin D // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 96. - P. 1786-1793.
93. Naveh-Many T., Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression by hypocalcemia, hypercalcemia, and vitamin D in the rat // *J. Clin. Invest.* - 1990. - Vol. 86. - P. 1313-1319.
94. Nicholson G.C., Moseley J.M., Sexton P.M. et al. Abundant calcitonin receptors in isolated osteoclasts // *J. Clin. Invest.* - 1986. - Vol. 78. - P. 355-360.
95. Omdahl J.L., Deluca H.F. Strontium induced rickets: Metabolic basis // *Science.* - 1971. - Vol. 174. - P. 949-950.
96. Owen T.A., Aronow M.A., Barone L.M. et al. Pleiotropic effects of vitamin D on osteoblast gene expression are related to the proliferative and differentiated state of the bone cell phenotype: dependency upon basal levels of gene expression, duration of exposure, and bone matrix competency in normal rat osteoblast cultures // *Endocrinology.* - 1991. - Vol. 128. - P. 1496-1506.
97. Owen T.A. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system // *Bone and mineral research* / Ed. W.A. Peck. - Amsterdam: Elsevier, 1985. - P. 1-25.
98. Parfitt A.M. Bone remodelling: relationship to the amount and structure of bone, and the pathogenesis and prevention of fractures // *Osteoporosis: etiology, diagnosis, and management* / Ed. B.L. Riggs, L.J. Melton III. - New York: Raven Press, 1988. - P. 45-93.
99. Parfitt A.M., Duncan H. Metabolic bone disease affecting the spine // *The Spine.* 2nd ed / Ed. R. Rothman, F. Simeone. - Philadelphia: W.B. Saunders, 1982. - P. 775-905.
100. Parfitt A.M.: Osteomalacia and related disorders // *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders*, 3rd ed. / Ed. L.V. Avioli, S.M. Krane. - Philadelphia: W.B. Saunders. - 1997. - P. 327-386.
101. Parfitt A.M. Bone-forming cells in clinical conditions // *Bone.* Vol. 1: The osteoblast and osteocyte / Ed.: B.K. Hall, N.J. Caldwell. - Telford Press, 1990. - P. 351-429.
102. Parfitt A.M. The hyperparathyroidism of chronic renal failure: a disorder of growth // *Kidney Int.* - 1997. - Vol. 52. - P. 3-9.
103. Partridge N.C., Jeffrey J.J., Ehlich L.S. et al. Hormonal regulation of the production of collagenase and a collagenase inhibitor activity by rat osteogenic sarcoma cells // *Endocrinology.* - 1987. - Vol. 120. - P. 1956-1962.
104. Pead M.J., Lanyon L.E. Indomethacin modulation of load-related stimulation of new bone formation in vivo // *Calcif. Tissue Int.* - 1989. - Vol. 45. - P. 34-40.
105. Pei Y., Hercz G., Greenwood C. et al. Risk factors for renal osteodystrophy: a multivariate analysis // *J. Bone Miner. Res.* - 1995. - Vol. 10. - P. 149-156.
106. Pfeilschifter J., Seyedin S.M., Mundy G.R. Transforming growth factor β inhibits bone resorption in fetal rat long bone cultures // *J. Clin. Invest.* - 1988. - Vol. 82. - P. 680-685.
107. Pfeilschifter J., Laukhuf F., Muller-Beckmann B. et al. Parathyroid hormone increases the concentration of insulin-like growth factor I and transforming growth factor β in rat bone. // *J. Clin. Invest.* - 1995. - Vol. 96. - P. 767-774.

108. Phillips L.S., Kopple J.D. Circulating somatomedin activity and sulfate levels in adults with normal and impaired kidney function // *Metabolism*. - 1981. - Vol. 30. - P. 1091-1095.
109. Pocock N.A., Eisman J.A., Hopper J.L. et al. Genetic determinants of bone mass in adults: a twin study // *J. Clin. Invest.* - 1987. - Vol. 80. - P. 706-710.
110. Porcar C., Bronsoms J., Lopez-Bonet E. et al. Fluorosis, osteomalacia and pseudohyperparathyroidism in a patient with renal failure // *Nephron*. - 1998. - Vol. 79. - P. 234-235.
111. Postlethwaite A., Sever J. Identification of a chemotactic epitope in human transforming growth factor β spanning amino acid residues 368-374 // *J. Cell Physiol.* - 1995. - Vol. 164. - P. 587-592.
112. Quanle Q., Monier-Fauchere M., Gene Z., Malluche H. Predictive value of serum parathyroid levels for bone turnover in patients on chronic maintenance dialysis // *Am. J. Kidney Dis.* - 1995. - Vol. 26. - P. 622-631.
113. Quarles L.D., Lobaugh B., Murphy G. Intact parathyroid hormone overestimates the presence and severity of parathyroid mediated osseous abnormalities in uraemia // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 1992. - Vol. 75. - P. 145-150.
114. Rodan G.A., Martin T.J. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis // *Calcif. Tissue Int.* - 1981. - Vol. 33. - P. 349-351.
115. Rodan S.B., Rodan G.A., Simmons H.A. et al. Bone resorptive factor produced by osteosarcoma cells with osteoblastic features is PGE2 // *Biochem. Biophys. Res. Comm.* - 1981. - Vol. 102. - P. 1358-1365.
116. Rodriguez M., Martin-Malo A., Martinez M.E. et al. Calcemic response to parathyroid hormone in renal failure: Role of phosphorus and its effect on calcitriol // *Kidney Int.* - 1991. - Vol. 40. - P. 1055-1062.
117. Rodriguez M., Felsenfeld A.J., Llach F. Aluminum administration in the rat separately affects the osteoblast and bone mineralization // *J. Bone Miner. Res.* - 1990. - Vol. 5. - P. 59-67.
118. Roodman G.D. Cell biology of the osteoclast // *Exp. Hematol.* - 1999. - Vol. 27, №8. - P. 1229-1241.
119. Sakagami Y., Girasole G., Yu X. P. et al. Stimulation of interleukin-6 production by either calcitonin gene-related peptide or parathyroid hormone in two phenotypically distinct bone marrow-derived murine stromal cell lines // *J. Bone Miner. Res.* - 1993. - Vol. 8. - P. 811-816.
120. Sakuma Y. et al. Crucial involvement of the EP4 subtype of prostaglandin E receptor in osteoclast formation by proinflammatory cytokines in lipopolysaccharide // *J. Bone Miner. Res.* - 2000. - Vol. 15. - P. 218-227.
121. Schaab P.C., Murphy G., Tzamaloukas A.H. et al. Femoral neck fractures in patients receiving long-term dialysis // *Clin. Orthop.* - 1990. - Vol. 260. - P. 224-231.
122. Schrooten I., Cabrera W., Dauwe S. et al. Strontium causes osteomalacia in chronic renal failure rats // *Kidney Int.* - 1998. - Vol. 54. - P. 448-456.
123. Schulz W., Deuber, Schulten K. et al. Low-turnover-Osteopathie (Osteopenie) bei Patienten mit chronischer Hamodialysae // *Nieren- Hochdruckkrankh.* - 1995. - Bd. 24. - S. 368-372.
124. Sherrard D.J., Andress D.L. Aluminium related osteodystrophy // *Adv. Intern. Med.* - 1989. - Vol. 34. - P. 307-323.
125. Sherrard D.J., Hercz G., Pei Y. et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure: An evolving disorder // *Kidney Int.* - 1993. - Vol. 43. - P. 436-442.
126. Silver J., Moallem E., Kilav R. et al. Regulation of the parathyroid hormone gene by calcium, phosphate and 1,25 - dihydroxyvitamin D // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1998. - Vol. 13, Suppl. 1. - P. 34-39.
127. Silver J., Naveh-Many T., Mayer H. et al. Regulation by vitamin D metabolites of parathyroid hormone gene transcription in vivo in the rat // *J. Clin. Invest.* - 1986. - Vol. 78. - P. 1296-1301.
128. Slatopolsky E., Delmez J.A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism // *Am. J. Kidney Dis.* - 1994. - Vol. 23. - P. 229-236.
129. Slatopolsky E., Finch J., Densa M., Ritter C. et al. Phosphate restriction prevents parathyroid cell growth in uremic rats. High phosphate directly stimulates PTH secretion in vitro // *J. Clin. Invest.* - 1996. - Vol. 97. - P. 2534-2540.
130. Slatopolsky E., Lopez-Hilker S., Delmez J. et al. The parathyroid-calcitriol axis in health and chronic renal failure // *Kidney Int.* - 1990. - Vol. 29. - P. 41-47.
131. Spindler A., Paz S., Berman A. et al. Muscular strength and bone mineral density in haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1997. - Vol. 12. - P. 128-132.
132. Stein M.S., Packham D.K., Ebeling P.R. et al. Prevalence and risk factor for osteopenia in dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* - 1996. - Vol. 28. - P. 515-522.
133. Suda T., Takahashi N., Martin T.J. Modulation of osteoclast differentiation // *Endocr. Rev.* - 1992. - Vol. 13. - P. 66-80.
134. Takahashi N., Akatsu T., Udagawa N. et al. Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation // *Endocrinology* - 1988. - Vol. 123. - P. 2600-2602.
135. Tam C.S., Heersche J.N.M., Murray T.M., Parson J.A. Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration // *Endocrinology*. - 1982. - Vol. 110. - P. 505-512.
136. Tonshoff B., Eden S., Weiser E. et al. Reduced hepatic hormone (GH) receptor gene expression and increased plasma GH binding protein in experimental uremia // *Kidney Int.* - 1994. - Vol. 45. - P. 1085-1092.
137. Tran Van P., Vignery A., Baron R. Cellular kinetics of the bone remodelling sequence in the rat // *Anat. Rec.* - 1982. - Vol. 202. - P. 441-451.
138. Turner C., Owan I., Brizendine E. et al. High fluoride intakes cause osteomalacia and diminish bone strength in rat with renal deficiency // *Bone*. - 1996. - Vol. 9. - P. 595-601.
139. Wang M., Hercz G., Sherrard D.J. et al. Relationship between intact 1D84 parathyroid hormone and bone parameters in dialysis patients without aluminium toxicity // *Am. J. Kidney Dis.* - 1995. - Vol. 26. - P. 836-844.
140. Wasnich R.D., Ross P.D., Heilbrun L.K., Vogel J.M. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1985. - Vol. 153. - P. 745-751.
141. Watson P., Lazowski D., Han V. et al. Parathyroid hormone restores bone mass and enhances osteoblast insulin-like growth factor I gene expression in ovariectomized rats // *Bone*. - 1995. - Vol. 16. - P. 357-365.
142. Wu H., Liu X., Byrne M. et al. Collagenases are critical for skeletal and soft connective tissue remodeling: abnormalities in mice that express, in the germline, an engineered mutation in the Colla1 gene that encodes collagenase-resistance // *J. Bone Miner. Res.* - 1994. - Vol. 9, Suppl. 1. - P. 141 (Abstract).

Поступила в редакцию 15.03.2002 г.

© И.Б.Долгова, Б.М.Ариэль, 2002
УДК 616.24-002.5:616.613

И.Б.Долгова, Б.М.Ариэль

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

I.B.Dolgova, B.M.Ariel

NONSPECIFIC LESIONS OF THE KIDNEYS IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Отдел лабораторной диагностики туберкулеза Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: туберкулезные нефропатии, туберкулез легких.

Key words: tuberculosis nephropathies, tuberculosis.

Наличие клинических признаков повреждения почек при туберкулезе легких отмечается многими исследователями [1,6,7,10,11,13-15,19]. Патоморфологические данные подтверждают высокую частоту этих поражений: 70-100 % случаев [7,22,36]. Клинические проявления вовлечения почек при туберкулезе легких чрезвычайно многообразны и варьируют от стертых, с выявлением почечных изменений лишь при патологоанатомическом исследовании, до ярких, с развернутым нефротическим синдромом и/или почечной недостаточностью.

В.Плетнер, Teissier, С.П.Федоров и другие старые авторы [цит. по 1 и 20] отмечали развитие нефрозов, нефритов и их сочетаний у «чахоточных». Современные авторы подтверждают наличие как специфических, так и неспецифических для туберкулеза поражений почек. При этом «параспецифические» по А.И.Струкову [15,16] изменения почечной паренхимы при туберкулезе некоторые авторы отождествляют с неспецифическими. Вместе с тем неспецифические изменения почек при туберкулезе - понятие более широкое, включающее в себя не только «параспецифические», но и многие другие патологические отклонения, наблюдаемые в почках как при туберкулезе, так и при других инфекционных болезнях.

Предлагаемые отечественными исследователями разнообразные обозначения неспецифических поражений почек при туберкулезе, а именно: параспецифический туберкулезный нефрит [19], иммуноклеточный интерстициальный

нефрит [5], инфекционно-аллергический интерстициальный нефрит [9], неспецифический иммунный гломерулонефрит [11] нам представляется оправданным объединить понятием туберкулезная нефропатия, требующим, вместе с тем, обоснованного клинико-морфологического уточнения в каждом конкретном случае с учетом нозологической формы туберкулеза.

Механизмы развития неспецифических для туберкулеза поражений почек представляются различными, они изучены недостаточно полно и трактуются по-разному. Токсико-аллергический механизм параспецифических реакций был предложен А.И.Струковым [15,16]. Превалирование инфекционно-токсических воздействий на почечную паренхиму при туберкулезе легких отмечал В.И.Брауде [6]. На возможность развития иммунного поражения почек при туберкулезе легких указывали эти и многие другие отечественные исследователи [5,6,11,17,19]. Позднее, использование иммунофлюоресцентного и электронно-микроскопического изучения нефробиоптатов подтвердило наличие иммунных поражений почек у отдельных больных туберкулезом легких [21-23,25,28,32-35,37-39,41]. Тем не менее этиология и патогенез этих изменений остаются для большинства клиницистов неясными. Поражения почек такого рода многие объясняют нефротоксичностью туберкулостатиков, в первую очередь рифампицина [21,28,32,34,38].

Однако развитие «острых диффузных нефритов» описано отечественными исследова-

телями у детей и взрослых при первичном и первичном хронически текущем туберкулезе еще в «дориампициновую эру» [1,14,18]. Успешность противотуберкулезной терапии в сочетании с десенсибилизирующими средствами отмечалась всеми клиницистами без исключения. Еще в 1959 году Ю.Д.Шульга [19] отмечал наиболее тяжелые поражения почек, приводящие к почечной недостаточности и уремии, при прогрессирующем и хронически текущем первичном туберкулезе легких. Морфологические исследования обнаруживали у этих больных, помимо дистрофических и некротических изменений эпителия канальцев и поражения интерстициальной ткани почек с исходом в склероз и гиалиноз, выраженные пролиферативные изменения в клубочках с образованием полулуний. При вторичном туберкулезе в почках преобладали дистрофические явления. У больных хроническим гематогенно-диссеминированным туберкулезом наблюдались поражения клубочков, подобные тем, которые наблюдаются при первичном туберкулезе. Результаты этих исследований подтверждали ранее полученные данные Н.М.Оцеп [13]. Обращая внимание на многообразие неспецифических поражений почек при туберкулезе, автор подчеркивает зависимость их характера от клинко-анатомической формы заболевания: преобладание «параспецифических» изменений при первичном хронически текущем и гематогенно-диссеминированном туберкулезе и дистрофических процессов при фиброзно-кавернозной его форме. Изучение почек 60 людей, умерших от туберкулеза легких, позволило проследить переходные патоморфологические изменения от маловыраженных неспецифических до тяжелых специфических, в зависимости от формы заболевания [13]. В.Н.Виноградов [7] объяснял многообразие неспецифических почечных поражений особенностями иммунитета и аллергии в каждом отдельном случае, а также большей или меньшей степенью вирулентности микобактерий.

Правомочность приведенных выше рассуждений старых авторов подтверждается работами современных исследователей [2-4,12]. Изучая инфекционный процесс в целом, с оценкой взаимодействий популяции микобактерий и клеточных популяций макроорганизма, они предлагают рассматривать туберкулез как синдром, та или иная форма которого определяется не суммой свойств отдельных клеток макро- и микроорганизмов, а взаимоотношением между клеточными популяциями [4]. Синдромный

подход может способствовать выяснению соотношения между причиной и сущностью заболевания, в частности, и при неспецифических поражениях почек при туберкулезе.

Достижения отечественной фтизиатрии в изучении неспецифических повреждений почек у больных туберкулезом несомненны. Слабым звеном представляется отсутствие прижизненного морфологического изучения нефробиоптатов у больных туберкулезом легких в большинстве наблюдений, в том числе и современных. В сопоставлении с другими, хорошо изученными нефропатиями можно думать, что использование светового, иммунофлюоресцентного и электронно-микроскопического исследований нефробиоптатов позволит более четко очертить морфологический субстрат повреждений почек при различных клинко-анатомических формах туберкулеза, изучить их патогенез и способствовать выбору правильной тактики лечения, а также ответить на важный вопрос - какие из наблюдаемых структурно-функциональных изменений в паренхиме почек связаны со специфическим для туберкулеза воспалением в различных органах и тканях, а какие являются следствием нефротоксичности туберкулостатических препаратов.

Возрастание доли первичного хронически текущего туберкулеза легких и остропрогрессирующих форм с распространенными казеозно-некротическими изменениями и распадом как особенность патоморфоза современной туберкулезной инфекции [2,11] усиливает актуальность обсуждаемой проблемы и делает необходимым привлечение нефрологов к лечению больных туберкулезом легких. Развитие нефротического синдрома у больного легочным туберкулезом при безуспешности туберкулостатической терапии может приводить к появлению хронической почечной недостаточности (ХПН). Клинический анализ ХПН, развившейся у больных туберкулезом легких, выявил ее у 5,2% пациентов в двух госпиталях Китая [24]. Представляют определенный интерес и данные, свидетельствующие о связи между туберкулезом и идиопатическим нефротическим синдромом (НС) у детей. На фоне иммуносупрессивной терапии у детей с НС туберкулез легких встречается у 10,4% против 1% в общей популяции [29,30]. В то же время обследование детей с идиопатическим НС при фокальном гломерулосклерозе выявило туберкулез в 37,5% случаев, тогда как при НС вследствие гломерулонефрита с минимальными изменениями туберкулез был диагностирован всего лишь у 6% больных [31].

Нами ретроспективно сопоставлены результаты клинико-лабораторных и морфологических исследований у 21 больного туберкулезом легких, представленные авторами 13 сообщений [21-23,25,28,32-35, 37-39,41]. Период времени, охваченный этими наблюдениями, – 1960-1999 годы. Возраст больных колебался от 14 до 67 лет. Мужчин было 17, женщин 4. Генерализованный гематогенный туберкулез был диагностирован у 7, гематогенный туберкулез с преимущественным поражением легких у 1, первичный прогрессирующий туберкулез легких с лимфогематогенной генерализацией у 2 и вторичный туберкулез легких у 5 пациентов (инфильтративный туберкулез легких, с распадом и образованием полостей в 3 случаях). У 6 больных представленной информации было недостаточно для установления формы туберкулеза по анатомо-клинической классификации А. И. Струкова [16].

Клиническим проявлением поражения почек у 8 пациентов был нефротический синдром (в 6 случаях с присоединением почечной недостаточности), у 4 – почечная недостаточность в отсутствии НС, только у 1 пациента из 21 была яркая клиника острого нефротического синдрома.

Наиболее частыми клинико-лабораторными признаками поражения почек, помимо протеинурии, наблюдавшейся у 15 из 21 обследованных больных, были гематурия (8 из 21), чаще микрогематурия (6 больных), а также цилиндрурия и умеренная артериальная гипертензия, соответственно у 5 и 4 пациентов из 21.

Клинические признаки патологии почек преобладали у 5 больных. Поражение почек было выявлено ранее туберкулеза легких у 2 пациентов и одновременно с ним у 3. В 16 случаях вовлечение почек было обнаружено у больных с уже диагностированным туберкулезом легких.

О давности туберкулезного процесса в легких по представленным данным можно было судить лишь с известной степенью приближения, поскольку клинические проявления забо-

левания в ряде случаев наблюдались уже при наличии деструктивных изменений и кальцификатов в легочной ткани. В 7 случаях длительность туберкулезного процесса колебалась от 2 до 10,5 месяцев. Временной промежуток от момента выявления туберкулеза легких до осуществления нефробиопсии в рассмотренных наблюдениях составлял от нескольких дней до 10 лет. У 12 пациентов информация о длительности заболевания отсутствовала.

Пункционная нефробиопсия была выполнена у 12 пациентов в отсутствии терапии рифампицином и у 9 на фоне туберкулостатической терапии, включавшей в себя этот препарат. Длительность терапии до осуществления нефробиопсии колебалась от 2 недель до 10 месяцев. Анализ данных 12 сообщений показал, что клинико-лабораторные признаки повреждения почек до приема рифампицина были у 4 из 11 больных, на фоне приема и после его завершения у 7, при продолжительности лечения от 5 недель до 10 месяцев. Лечение рифампицином было как непрерывным, так и интермиттирующими курсами. У 2 больных отмечалась эозинофилия при нормальном общем количестве лейкоцитов, в 2 наблюдениях анемия, в 1 сыпь и миалгия. Только у 1 пациента были признаки внутрисосудистого гемолиза. Уровень антител к рифампицину определяли лишь в 1 наблюдении, при этом антитела обнаружены не были [34].

Морфологические изменения в нефробиоптатах отличались разнообразием. Поражения клубочков у этих больных авторами трактовались как гломерулонефриты (таблица). В 8 наблюдениях из 12, авторы которых применяли не только световую, но и иммунофлюоресцентную и электронную микроскопию, помимо мононуклеарной инфильтрации клубочков, отмечались расширение мезангия и увеличение количества мезангиоцитов в 50 – 80% клубочков исследуемых образцов, с образованием полулуний в 3 случаях [32,34,41]. Интерстициальные изменения (отек, преимущественно мононуклеарная инфильтрация, очаговые разрастания со-

единительной ткани) варьировали от слабых до выраженных и были выявлены в 6 наблюдениях из 12 [21,23,28,32,34,38]. Следует отметить, что у 4 пациентов из 6 на основании клинико-лабораторных

Морфологические формы гломерулонефритов (число наблюдений)

1. Проплиферативные формы	11
очаговый	1
диффузный	1
экстракапиллярный (диффузный с полулуниями) пролиферативный	3
мембранозно-пролиферативный	4
мезангиально-пролиферативный	1
Ig A нефропатия в сочетании с очаговым пролиферативным гломерулонефритом	1
2. Гломерулонефрит с минимальными изменениями	1

данных и результатов морфологических исследований нефробиоптатов был поставлен диагноз сопутствующего гломерулонефриту интерстициального нефрита, причем причиной патологии почек, по мнению авторов, была терапия рифампицином [21,28,32,34]. Дистрофические изменения эпителия канальцев отмечались в 3 наблюдениях [23,34,38]. Лишь в единичных наблюдениях были найдены сосудистые изменения: набухание и сморщивание эндотелиальных клеток, утолщение стенок капилляров, некроз отдельных сосудистых петель клубочков [23, 32]. От 32 до 36% клубочков в образцах были склерозированы [33, 35, 41]. L. В. Bergman и соавт.[22] выявили изменения в клубочках у 9 из 12 случайно отобранных больных туберкулезом легких, используя лишь светооптическую микроскопию нефробиоптатов. Мононуклеарная инфильтрация клубочков и утолщение базальной мембраны капилляров различной степени выраженности были характерными для найденных изменений. Доля пораженных клубочков составила от 50 до 100% в каждом исследуемом образце. Авторы расценили патологию почек как гломерулонефрит, напоминающий постстрептококковый и волчаночный, предположив тем самым наличие иммунных поражений паренхимы почек [22].

При иммунофлюоресцентной микроскопии у большинства больных выявлялись зернистые отложения IgG, IgM, IgA и C3, C10, C1q в разных сочетаниях вдоль петель капилляров и в мезангии. В двух наблюдениях у больных инфильтративным туберкулезом легких было обнаружено отложение IgE и IgG, IgA, C3 и фибриногена вдоль базальной мембраны канальцев [21,28]. При электронной микроскопии в 7 наблюдениях – у 5 больных с первичным и гематогенным туберкулезом и у 2 с инфильтративным туберкулезом с распадом были видны электронно-плотные депозиты, которые располагались как интрамембранозно [21,23,32], так и субэндотелиально [23], а также в мезангии [25,32,35,37,41]. В одном наблюдении сообщалось об обнаружении фибриллярных депозитов диаметром 18-20 нм, расположенных субэпителиально, в базальной мембране клубочков и в мезангии [32]. В отдельных сообщениях отмечали сглаживание малых отростков подоцитов.

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови определялись в 3 наблюдениях [33,34,37]. Лишь в наблюдении J. H. Shribman и соавт. у больного с генерализованным гематогенным туберкулезом уровень ЦИК

был достоверно увеличен [37]. IgG в сыворотке крови был повышен у 2 больных (у одного в сочетании с повышением IgA, у другого - IgE) [21,25]. У этих больных были диагностированы инфильтративный туберкулез легких с распадом и образованием полости [20] и генерализованный гематогенный туберкулез [25]. Снижение фракций комплемента C3 и CH50 отмечалось только в одном сообщении у больного с инфильтративным туберкулезом легких [39]. Вместе с тем в 5 из 13 анализируемых наблюдений не сообщается об определении этих показателей.

Терапия туберкулостатиками, включая и рифампицин, была эффективной у 4 из 11 больных [21,25,37,39]. У двух пациентов с генерализованным гематогенным туберкулезом и инфильтративным туберкулезом легких улучшение почечных функций и нормализация анализов мочи наблюдались через 2 и 3 месяца лечения (морфологически у них определялись очаговый пролиферативный и мембранозно-пролиферативный гломерулонефриты). У одного больного инфильтративным туберкулезом легких с распадом [21] отмечалось обратное развитие нефротического синдрома и неполное восстановление почечных функций через 1 год туберкулостатической и симптоматической терапии (мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит), а у 4-го больного генерализованным гематогенным туберкулезом [37] – к 15 месяцам лечения (очаговый пролиферативный гломерулонефрит).

Из пяти наблюдений, авторы которых связывали поражения почек с нефротоксичностью рифампицина [21,28,32,34,38], у 4 больных после отмены этого препарата туберкулостатическая терапия была продолжена в сочетании с приемом преднизолона в двух случаях, что способствовало постепенному улучшению почечных функций. Морфологически у этих пациентов определяли как интерстициальный нефрит, так и различные формы гломерулонефрита: мезангиально – пролиферативный [21] и очаговый пролиферативный [28]), гломерулонефрит с минимальными изменениями [38] и экстракапиллярный (диффузный с полулуниями) пролиферативный гломерулонефрит [34]. У всех этих пациентов был выявлен инфильтративный туберкулез легких. У пятого больного гематогенным туберкулезом с преимущественным поражением легких через 5 недель после завершения 10-месячной туберкулостатической терапии, включающей и рифампицин, на фоне резкого ухудшения функции почек был диагно-

стирован экстракапиллярный (диффузный с полулуниями) пролиферативный гломерулонефрит в сочетании с интерстициальным нефритом [32]. После нескольких сеансов диализа и лечения преднизолоном в течение полугода, в связи с прогрессированием почечной недостаточности была осуществлена трансплантация почек. Специфическая терапия поражения почек у этого пациента не проводилась. По данным F. Reschini и соавт. [35], у больной с хронически текущим первичным туберкулезом легких и мембранозно-пролиферативным гломерулонефритом, развившимся через 7 лет после выявления туберкулеза, терапия туберкулостатиками в лечении почечного поражения также не была проведена. Неспецифическая терапия дипиридамолом, индометацином и гидразиномфалазином в течение 6 лет, с последующим добавлением циклофосфамида не привела к улучшению состояния почек. Через 17 лет после выявления гломерулонефрита в связи с нарастанием ХПН была осуществлена трансплантация почек. В наблюдении Р.С.К. Chan и соавт. [23] у больного первичным прогрессирующим туберкулезом легких с лимфогематогенной генерализацией на фоне 5-месячной туберкулостатической терапии, включающей в себя и рифампицин, развился экстракапиллярный (диффузный с полулуниями) пролиферативный гломерулонефрит. Замена специфической терапии на лечение метилпреднизолоном и циклофосфамидом не привела к улучшению функции почек. После отказа больного от диализа последовала смерть. Это единственный смертельный исход в анализируемых наблюдениях. Особенностью его является наличие у больного НС с 4-х летнего возраста и появление клинических признаков туберкулеза легких в возрасте 21 года на фоне иммуносупрессивной терапии, после чего по результатам морфологических исследований нефробиоптатов было обнаружено изменение формы гломерулярной патологии – (исходного фокально-сегментарного гломерулосклероза на экстракапиллярный (диффузный с полулуниями) пролиферативный гломерулонефрит).

Анализ клинико-лабораторных признаков повреждения почек при туберкулезе легких подтвердил результаты многочисленных предшествующих исследований, в которых протеинурия и гематурия отмечены как наиболее частые и ранние признаки вовлечения почек у больных туберкулезом легких [8,9,19]. В этой связи представляются оправданными рекомендации ряда исследователей относительно

тщательного изучения почечных функций и проведения нефробиопсии у пациентов с протеинурией и гематурией при туберкулезе [25].

Туберкулостатическая терапия была эффективной у 8 из 11 больных. В двух наблюдениях, когда специфическая терапия не была предпринята, прогрессирование ХПН сделало необходимым осуществление трансплантации почек [32,35]. При анализе исходов повреждений почек у больных туберкулезом легких особое внимание привлекает сообщение о развитии первичного прогрессирующего туберкулеза легких у больного с НС при фокально-сегментарном гломерулосклерозе с летальным исходом [23]. Оно подтверждает данные о связи туберкулеза и идиопатического НС, имеющего морфологическим субстратом фокальный гломерулосклероз [30].

Результаты светооптического, иммунофлуоресцентного и электронно-микроскопического изучения нефробиоптатов у 21 больного туберкулезом легких убедительно свидетельствуют о развитии иммунологически обусловленного гломерулонефрита при первичном и гематогенном туберкулезе. При чрезвычайном многообразии морфологических изменений в почках отложения электронно-плотных депозитов и пролиферативные изменения в клубочках (преимущественно в мезангии) были преобладающими, а тубуло-интерстициальные поражения отличались наибольшей выраженностью у больных с инфильтративным туберкулезом легких, хотя авторы считали эти повреждения следствием нефротоксичности рифампицина. Одна из возможных причин разнообразия морфологических изменений паренхимы почек у обследованных больных – проведение нефробиопсии в разные периоды болезни: длительность туберкулезного процесса в легких и период времени от появления первых признаков почечного повреждения до осуществления нефробиопсии значительно отличались в данной группе больных. A.S. De Vriese [27], анализируя поражения почек при терапии рифампицином больных туберкулезом легких по данным английской и французской литературы с 1968 по 1997 год (48 клинико-морфологических сопоставлений), пришел к заключению, что клиническим проявлением нефротоксичности рифампицина является острая почечная недостаточность (ОПН), часто в сочетании с гемолитической анемией и/или тромбоцитопенией при проведении интермиттирующей терапии или после перерыва в лечении этим препаратом. По данным С. Utas

[40], проведение интермиттирующей терапии рифампицином у 4800 больных туберкулезом легких привело к развитию ОПН лишь у 5 пациентов (0,1%). Почти у всех больных в сыворотке крови были обнаружены антитела к рифампицину. Кроме того, известно, что лечение 121132 больных туберкулезом в Молдавии с 1987 по 1995 год осложнилось развитием ОПН, связанной с рифампицином, лишь в 0,05% случаев [26]. Морфологической основой этих повреждений выступает некротический нефроз, при отсутствии изменений в клубочках, иногда в сочетании с признаками внутрисосудистого гемолиза [27]. Эти результаты согласуются с ранее представленными наблюдениями других авторов, отмечающих в качестве патоморфологических изменений при непереносимости рифампицина, помимо признаков некронефроза, умеренно выраженную инфильтрацию интерстиция [26,40].

Таким образом, клинико-лабораторные исследования подтверждают наличие поражений почек при туберкулезе легких. Протеинурия и гематурия (чаще микрогематурия) – наиболее частые и ранние клинико-лабораторные признаки повреждения почек у этих больных. Морфологическим субстратом неспецифических поражений почек при различных клинико-анатомических формах туберкулеза выступают разнообразное сочетание повреждений клубочков, канальцев и межпочечной ткани почек различной степени выраженности: гломеруло- и тубулоинтерстициальные нефриты, дистрофические и некробиотические изменения эпителия канальцев, включая некротический нефроз и гломерулосклероз. Полиморфизм клинико-морфологических проявлений неспецифических поражений почек при туберкулезе определяется сочетанным воздействием многих факторов, вызывающих повреждение различных структур почек: иммунопатологических, дисциркуляторных, метаболических, экзогенной интоксикации и других. Влияние этих факторов при различных клинико-анатомических формах туберкулеза варьирует, приводя к преобладанию иммуноопосредованных изменений в клубочках при первичном и гематогенно-диссеминированном туберкулезе и тубуло-интерстициальных поражений дистрофического и воспалительного характера при послепервичных его формах.

К оценке патогенетической роли иммунных механизмов в развитии нефропатии у больных туберкулезом легких можно подойти и с другой стороны. Речь идет об ярких клинических про-

явлениях вовлечения почек при туберкулезе легких с тяжелым нефротическим синдромом и почечной недостаточностью той или иной степени (в ряде случаев с летальным исходом). Такие направления патологического процесса принимает при развитии амилоидной дистрофии. Отложение амилоид-протеина патогномично для некоторых форм туберкулеза, когда он сочетается с хронической неспецифической патологией, например, хроническим бронхитом или пиелонефритом. Участие иммунных механизмов в этих случаях не вызывает сомнения. Этот вопрос требует дополнительного анализа, которому мы предполагаем посвятить специальное исследование.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абезгауз А.М. Диффузные гломерулонефриты туберкулезной этиологии у детей и их лечение // Педиатрия. – 1955 - №3 – С.38 – 42.
2. Ариэль Б.М., Осташко О.М. Новые возможности комплексной морфологической диагностики туберкулеза легких с учетом данных гистохимического и иммуногистохимического исследований // Новые технологии в диагностике и лечении туберкулеза различных органов и систем. – СПб, 1998. – С.42 – 47.
3. Ариэль Б.М. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза в аспекте его патологической анатомии и патоморфоза. Там же. – С.47 – 52.
4. Ариэль Б.М., Шацлло О.И. Туберкулез как синдром. Материалы юбилейной сессии ЦНИИ туберкулеза РАМН. – М., 2001. – С. 35 – 36.
5. Боженов Ю.А. Интерстициальный нефрит у детей, обусловленный туберкулезной инфекцией. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. - Ленинград, 1989.
6. Брауде В.И. Туберкулез почек и неспецифические изменения их при туберкулезе легких. Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – М., 1967.
7. Виноградов В.Н. Изменения почек при туберкулезе легких. – М., 1925.
8. Глуговская Л.А. Состояние функций почек при различных формах первичного туберкулеза у детей. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Львов, 1968.
9. Езерский Р.Ф. Белых И.Н., Боженов Ю.А. Токсико-аллергический (интерстициальный) нефрит у инфицированных туберкулезом детей и его отличия от нефротуберкулеза и пиелонефрита // Педиатрия. – 1981. - №10 – С.31 – 34.
10. Ковалив Б.М. Поражения почек при легочном и костно-суставном туберкулезе. – М., 1963.
11. Мухин Н.А., Семенкова Е.Н., Виноградова О.М., Соловьева И.П. Неспецифические (паратуберкулезные) реакции в практике интерниста // Клини. мед. – 1989. – №6. – С.142 – 146.
12. Нарвская О.В., Вишневский Б.И., Елькин А.В. и др. Генотипирование штаммов *m. tuberculosis*, выделенных от больных, оперированных по поводу туберкулеза легких. Материалы юбилейной сессии ЦНИИ туберкулеза РАМН. – М., 2001. – С.85-86.
13. Оцеп Н.М. К вопросу о морфогенезе хронического туберкулеза почек // Архив патологии. – 1951. - №5. – С.59 – 67.
14. Соловьева Л.М. Туберкулезный нефрит. // Сов. медицина. – 1952. - №9. – С.18 – 20.
15. Струков А.И. Формы легочного туберкулеза в морфологическом освещении. – М., 1948.
16. Струков А.И., Соловьева И.П. Морфология туберкулеза в современных условиях. – М., 1986.
17. Тареев Е.М. Редкие диагнозы и редкие болезни // Тер. архив. – 1974. - №2. – С.3 – 11.

18. Хмельницкий Б.М., Иванова М.Г. Хронический первичный туберкулез у взрослых и маски туберкулеза // *Клин. мед.* – 1947. – №12. – С.33 – 41.
19. Шульга Ю.Д. Об изменениях в почках при туберкулезе. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Харьков, 1959.
20. Щупак Н.Б. О нефрозах и нефритах туберкулезной этиологии // *Клин. мед.* – 1958. – №10. – С.117 – 120.
21. Bansal V.K., Bennet D., Molnar Z. Prolonged renal failure after rifampin // *Amer. Rev. of Resp. Disease.* – 1977. – Vol.116. – P.137 – 140.
22. Berman L.B., Antonovich T.T., Duke J. et al. Glomerular abnormalities in tuberculosis // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1960. – Vol.69. – P.278 – 285.
23. Chan P.C.K., Chan K.W., Cheng I.K.R. A patient with focal segmental glomerulosclerosis and acute renal failure due to crescentic membranoproliferative glomerulonephritis // *Nephron.* – 1991. – Vol.57. – P.232 – 235.
24. Chen S.H. Clinical analysis of chronic renal function failure accompanied by pulmonary tuberculosis // *Chung-Hua-Chieh-Ho-Ho-Hu-Hsi-Tsa-Chin.* – 1992. – Vol.15, №1. – P.63 – 64.
25. Cohen A.J., Rosenstein E.D. Ig A nephropathy associated with disseminated tuberculosis // *Arch. Intern. Med.* – 1985. – Vol.145. – P.554 – 556.
26. Covic I., Goldsmith D.J.A., Segall L. et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1998. – Vol.13. – P.924 – 929.
27. De Vriese A.S., Robbrecht D.L., Vanholder R.C. et al. Rifampicin-associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic and clinical features // *Amer. J. Kidney Dis.* – 1998. – Vol.31, №1. – P.108 – 115.
28. Gabow P.A., Lacher J.W., Neff T.A. Tubulointerstitial and glomerular nephritis associated with rifampin // *J.A.M.A.* – 1976. – Vol.235. – P.2517 – 2518.
29. Gulati S., Kher V., Gupta A. et al. Spectrum of infections in Indian children with nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 1995. – Vol.9. – P.431 – 434.
30. Gulati S. Tuberculosis in childhood nephrotic syndrome in India // *Ind. Pediatr. Nephrol.* – 1997. – Vol.11, №6. – P.695 – 698.
31. Kala U., Milner L.S., Jacobs D. et al. Impact of tuberculosis in children with idiopathic nephrotic syndrome // *Pediatr. Nephrol.* – 1993. – Vol.7, №4. – P.392 – 395.
32. Kohler L.J., Gohara A.F., Hamilton R.W. et al. Crescentic fibrillary glomerulonephritis associated with intermittent rifampin therapy for pulmonary tuberculosis // *Clin. Nephrol.* – 1994. – Vol.42, №4. – P.263 – 265.
33. Meyrier A., Valensi P., Sebaoun J. Mesangio-capillary glomerulonephritis and the nephrotic syndrome in the course of disseminated tuberculosis // *Nephron.* – 1988. – Vol.49. – P.341 – 342.
34. Murray A.N., Cassidy M.J.D., Templecamp C. Rapidly progressive glomerulonephritis associated with rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis // *Nephron.* – 1987. – Vol.46. – P.373 – 376.
35. Pecchini F., Buffano G., Ghiringhelli P. Membranoproliferative glomerulonephritis secondary to tuberculosis // *Clin. Nephrol.* – 1997. – Vol.47, №1. – P.63 – 64.
36. Shan P.K.D., Jain M.K., Mangal H.N. et al. Kidney changes in pulmonary tuberculosis // *Ind. J. Tuberc.* – 1975. – Vol.22, №1. – P.23 – 27.
37. Shribman J.H., Eastwood J.B., Uff J. Immune complex nephritis complicating military tuberculosis // *Brir. Med. J.* – 1983. – Vol.287. – P.1593 – 1594.
38. Tada T., Ohara A., Nagai Y. et al. A case report of nephrotic syndrome associated with rifampicin therapy // *Nippon-Jinzo-Gakkai-Shi.* – 1995. – Vol.37, №2. – P.145 – 150.
39. Teruel J.L., Matersanz R., Mampaso F. et al. Pulmonary tuberculosis, cryoglobulinemia and immune complex glomerulonephritis // *Clin. Nephrol.* – 1987. – Vol.1. – P.48 – 49.
40. Utas C., Gulmez I., Kelestimur F. et al. Acute renal failure due to rifampicin therapy // *Nephron.* – 1994. – Vol.67. – P.367 – 368.
41. Villar I., Hernandez E., Cozzi J. et al. Glomerulonephritis por inmunocomplejos asociada a tuberculosis pulmonar // *Med. – B. – Aires.* – 1994. – Vol.54, №3. – P.237. – 240.

Поступила в редакцию 28.03.2002 г.

© Н.В.Фетисова, Б.Г.Лукичев, 2002
УДК 612.17.018

Н.В. Фетисова, Б.Г. Лукичев

ПРЕССОРНЫЙ НАТРИЙУРЕЗ

N. V. Fetisova, B. G. Lukichev

PRESSOR NATRIURESIS

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

Ключевые слова: прессорный натрийурез, объемный гомеостаз, артериальное давление, экскреция почками натрия и воды.

Key words: pressure natriuresis, volume homeostasis, arterial pressure, renal excretion of sodium and water.

Более 100 лет известно, что почки занимают центральную позицию в регуляции объема внеклеточной жидкости и артериального давления (АД). Общеизвестно, что нарушение функции почек часто сопровождается гипертензией.

Уже не одно десятилетие исследователей привлекает возможность воздействия на способность почек изменять объем мочи и экскрецию натрия в ответ на изменение перфузионного давления. Классические работы E. N. Starling и соавт. и F. R. Winton на изолированной перфузируемой почке установили прямую связь между перфузионным давлением и диурезом [30, 31]. В последствии E. E. Selkurt и R. E. Shipley [28, 29] показали в эксперименте, что острое изменение АД приводит к изменению диуреза и экскреции натрия. В 60 – 70 гг. A. C. Guyton [10] доказал, что АД – это один из самых важных факторов влияющих на интенсивность экскреции натрия и воды почками. Так снижение АД на 60% от нормы приводило к снижению экскреции натрия почти до 0, а увеличение АД на 20% почти вдвое увеличивало экскрецию натрия и диурез.

A. C. Guyton впервые назвал способность почек увеличивать мочеотделение в ответ на повышение АД прессорным диурезом, а способность увеличивать выведение натрия – прессорным натрийурезом.

Несмотря на большое количество исследований, механизмы, ответственные за развитие прессорного диуреза, остаются до настоящего времени непонятными. Экспериментально установлено, что многие известные и ранее физические и гуморальные факторы, такие как

осмотическое и онкотическое давление, компоненты РААС, простагландины оказывают влияние на выведение ионов натрия почками.

В данной статье представлен обзор литературы, касающейся темы прессорного натрийуреза за последние 20 лет.

В экспериментах на изолированной почке путем денервации и поддержания концентрации различных вазоактивных веществ на постоянном физиологическом уровне удалось установить что развитие прессорного диуреза/натрийуреза обусловлено свойствами самой почки, а не симпатической активностью или влиянием циркулирующих веществ на функцию почек [5, 9, 23, 26]. Была предложена следующая концепция – небольшим увеличением скорости клубочковой фильтрации, при отсутствии изменений реабсорбции, можно объяснить прессорный диурез/натрийурез [23]. Однако обсуждаемая теория не объясняет значительного повышения экскретируемой фракции натрия и воды (до 1-8%), наблюдающегося при остром увеличении перфузионного давления. В этом случае не учитывается теория клубочко-канальцевого баланса, которая подразумевает, что изменения скорости клубочковой фильтрации связаны с изменениями канальцевой реабсорбции [14]. Более того R. S. Study и R. E. Shipley [29] еще в 50-х гг. продемонстрировали, что увеличение мочеотделения происходит при увеличении почечного перфузионного давления с 80 до 180 мм рт. ст. без изменения величины почечного кровотока, фильтрационной фракции и скорости клубочковой фильтрации. В настоящее время известно, что величина фильтрации

мало меняется при колебании АД в пределах от 85 до 250 мм рт. ст. благодаря механизму ауто-регуляции [1]. Таким образом, полученные факты заставляют искать иные объяснения феномена прессорного натрийуреза.

В настоящее время, как указывает А. Вандер [1], принято выделять три основных механизма, влияющих на выведения натрия и воды при изменении АД:

1. Торможение высвобождения ренина с утратой паракринной стимуляции реабсорбции натрия ангиотензином II.

2. Усиление влияния почечных паракринных факторов, тормозящих реабсорбцию натрия.

3. Увеличение интерстициального давления в почках.

В различных экспериментах получены спорные данные о влиянии ангиотензина на натрийурез и диурез, так хорошо известно [1,17], что увеличение АД в почке тормозит выброс ренина, а соответственно, и ангиотензина II. Ангиотензин в свою очередь стимулирует выработку альдостерона, усиливающего реабсорбцию натрия в основном в собирательных трубках, а также оказывает самостоятельное влияние на реабсорбцию натрия, действуя как паракринный фактор [17]. Предполагается, что основное воздействие ангиотензина II направлено на Na/H антипорт [1]. Соответственно при повышении АД наблюдается обратная картина – снижение уровня ангиотензина II приводит к снижению реабсорбции натрия, что подтверждено экспериментально [4, 24]. В то же время L.G. Navar и соавт. [25] в опытах на собаках показали, что введение ангиотензина II в непрессорных дозах незначительно влияет на почечный кровоток и фильтрацию, но резко снижает диурез и экскрецию натрия (авторы установили снижение скорости экскреции натрия со 130 мэкв/мин до 30 мэкв/мин и, соответственно, снижение экскретируемой фракции натрия с 2,8 до 0,6%). Однако, в работе L. Rosivall и соавт. [27], при введении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (каптоприла) отмечалось увеличение экскреции натрия и наклона кривой прессорного натрийуреза, что было расценено авторами как показатель влияния АД на выведение натрия независимо от ангиотензина II.

Важное место в регуляции прессорного натрийуреза в настоящее время уделяется паракринным факторам, синтезирующимся в почках и самостоятельно снижающим реабсорбцию натрия. Наиболее действенными из них считаются простагландины E_2 (PGE_2) и оксид азота [21].

Доказано, что оксид азота играет заметную роль в регуляции системной гемодинамики. Введение животным и людям L-аргинина, субстрата для синтеза оксида азота, вызывает увеличение экскреции натрия и диуреза [22]. Однако данные, полученные при введении оксида азота, неоднозначны. Так Y. Higashi и соавт. [20] получили увеличение величины почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и натрийуреза, H. Herlitz и соавт. [19] – увеличение экскреции натрия и небольшое снижение скорости клубочковой фильтрации. Y.M. Barrig и соавт. [2] не выявили изменений величины почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации. Анализируя эти данные можно заключить, что введение L-аргинина, а следовательно и NO, увеличивает экскрецию натрия независимо от влияния на скорость клубочковой фильтрации. К тому же значительное снижение клиренса лития, при введении L-аргинина, позволяет думать, что местом действия оксида азота является проксимальный каналец [19].

Последнее десятилетие повышенное внимание привлекают регуляторы транспорта натрия – простагландины. P. K. Carmienes и соавт. [4] в опытах на собаках, использовали ингибиторы циклооксигеназы и доказали участие простагландинов в натрийурезе. Так при введении индометацина (ингибитора циклооксигеназы) наблюдалось снижение скорости экскреции натрия на 70 % при отсутствии изменений скорости клубочковой фильтрации. Аналогичные результаты были получены в работах J.A. Naas и соавт. [11] и J.M. Gonsales-Compro и соавт. [6].

Повышенное внимание в настоящее время уделяется влиянию почечного интерстициального гидростатического давления на прессорный натрийурез. Транспорт ионов и воды через эпителиальные структуры обусловлен действием факторов Старлинга – гидростатического и онкотического давления. При увеличении перитубулярно – капиллярного гидростатического давления и/или уменьшении в капиллярах онкотического давления растет почечное интерстициальное гидростатическое давление, что приводит к уменьшению реабсорбции натрия и воды из канальцев [11, 24]. Это доказано в опытах, когда введение солевых растворов в сочетании с уменьшением онкотического давления приводило к росту почечного интерстициального гидростатического давления и экскреции натрия [12, 13]. В развитии прессорного на-

трийуреза значительную роль играет почечное интерстициальное гидростатическое давление. J. P. Granger [7] выявил значимую положительную корреляцию величины почечного кровотока и почечного интерстициального гидростатического давления. Автор полагает, что даже небольшие сдвиги почечного кровотока и почечного интерстициального гидростатического давления (на 2-3 мм рт. ст.) вызывают выраженный натрийуретический ответ.

Многие факторы, влияющие на экскрецию натрия и воды, действуют опосредованно через почечное интерстициальное гидростатическое давление. Так J. C. Burnett и соавт. [3] показали, что феномен ускользания почек из-под контроля минералокортикоидов связан с увеличением почечного интерстициального гидростатического давления при длительном воздействии минералокортикоидов. Аналогичного мнения придерживается J. E. Hall с соавт. [15].

При введении таких вазодилататоров, как ацетилхолин, брадикинин и простагландины, увеличивающих почечный кровоток, перитубулярно-капиллярное гидростатическое давление, а значит и почечное интерстициальное гидростатическое давление, увеличивается экскреция натрия, что доказывает значение почечного интерстициального гидростатического давления в развитии прессорного натрийуреза [7, 8]. Изучение роли почечного интерстициального гидростатического давления в изменении экскреции натрия при введении различных веществ проведено в опытах, в которых различными путями – декапсуляцией, пережатием аорты [11, 7, 18] предотвращали рост почечного интерстициального гидростатического давления, в результате чего отмечалось притупление натрийуретического действия различных веществ (простагландинов, ацетилхолина).

С помощью микропункционных методов J. P. Granger [7] определял локализацию изменений реабсорбции натрия, и пришел к выводу о том, что в поверхностных нефронах транспорт натрия меняется мало, в то время как в глубоких нефронах и собирающих трубках отмечаются наибольшие натрийуретические реакции. В работах J. A. Naas и соавт. [12] показано снижение реабсорбции натрия на 30 % в проксимальных канальцах глубоких нефронов в ответ на увеличение почечного перфузионного давления со 114 до 138 мм рт. ст., тогда как в

проксимальных канальцах поверхностных нефронов реабсорбция натрия не изменялась. Таким образом принимая во внимание тот факт, что мозговой кровоток менее постоянен, чем кортикальный из-за менее строгой ауторегуляции, а глубокие нефроны более чувствительны к изменениям почечного перфузионного давления, можно считать, что мозговое вещество почек и юкстамедулярные нефроны играют ведущую роль в регуляции прессорного натрийуреза [7, 12]. Однако те же авторы в последующих работах пришли к противоположному выводу, что изменение реабсорбции натрия может происходить как в поверхностных, так и в глубоких нефронах [13].

Для объяснения клеточных механизмов почечного интерстициального гидростатического давления на транспорт натрия предложено множество теорий. Общепризнанным считается, что увеличение почечного интерстициального гидростатического давления усиливает обратную утечку реабсорбированной жидкости из интерстициального пространства в проксимальный каналец [1]. J. P. Granger [7] допускает возможность не прямой активации внутрипочечных натрийуретических субстанций, нарушающих активный транспорт натрия, и хотя это очень сомнительно, но могло бы объяснить влияние почечного интерстициального гидростатического давления на активный транспорт натрия в дистальных сегментах нефрона.

В заключение следует отметить, что до настоящего времени остается много нерешенных вопросов о взаимосвязи артериального давления и экскреции натрия. В то время как доказано регулирующее влияние внутрипочечных факторов: ангиотензина II, простагландина E_2 , оксида азота, гидростатического интерстициального давления на натрийуретическую функцию почек и направление этого влияния. Однако не установлены точки приложения влияний таких агентов, как ангиотензин и простагландины, механизмы их влияния и взаимодействия. Остается неизвестным механизм регулирующего влияния почечного интерстициального гидростатического давления на выведение ионов натрия.

Таким образом, целью дальнейших исследований может стать поиск ответов на перечисленные выше вопросы, что позволило бы найти эффективные способы медикаментозного влияния на артериальное давление и функцию почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вандер А. Физиология почек. - СПб., 2000.
2. Barri Y. M., Wilcox C. S. Salt intake determines the renal response to L-arginine infusion in normal human subjects // *Kidney Int.* - 1998. - Vol.53. - P. 1299-1304.
3. Burnett J.C., Haas J. A., Larson M. S. Renal interstitial pressure in mineralocorticoid escape // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol. 249. - P. F396-F399.
4. Carmienes P. K., Bell P. D., Roman R. J. et al. Prostaglandins in the sodium excretory response renal arterial pressure in dogs // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol. 248. - P. F8-F14.
5. Giarardin E. J., Caverzasio J., Iwai J. et al. Pressure natriuresis is isolated kidneys from hypertension-pron and hypertension-resistant rats // *Kidney Int.* - 1980. - Vol. 18. - P. 10-19.
6. Gonzales-Compoy J. M., Long C., Roberts D. et al. Renal interstitial hydrostatic pressure and PGE2 in pressure natriuresis // *Am. J. Physiol.* - 1991. - Vol. 261. - P. F643-F649.
7. Granger J. P. Regulation of sodium excretion by renal interstitial hydrostatic pressure // *Fed. Proc.* - 1986. - Vol. 45, №13. - P.2895-2892
8. Granger J. P., Scott J. W. Effect of renal arterial pressure on interstitial pressure and sodium excretion during renal vasodilatation // *Am. J. Physiol.* 1988. - Vol. 255. - P. F828-F833.
9. Guyton A. C., Coleman T. G., Cowley A. W. et al. Arterial pressure regulation: overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension // *Am. J. Med.* - 1972. - Vol.52. - P. 584-594.
10. Guyton A. C. Cardiac output and arterial pressure control // *Circulation* .- 1981. - Vol.64, №16. - P.1082-1087.
11. Haas J. A., Hammond T. G., Granger J. P. et al. Mechanism of natriuresis during intrarenal infusion prostaglandins // *Am. J. Physiol.* - 1984. - Vol.247. - P. F475-F479.
12. Haas J. A., Granger J. P., Knox F. G. Effect of renal perfusion pressure on sodium reabsorption from proximal tubules of superficial and deep nephrons // *Am. J. Physiol.* - 1986. - Vol.250. - P. F425-F429.
13. Haas J. A., Granger J. P., Knox F. G. Effect of intrarenal volume expansion on proximal sodium reabsorption // *Am. J. Physiol.* - 1988. - Vol.255. - P. F1178-F1182.
14. Haberle D. A., von Baeyer H. Characterization of glomerulo-tubular balance // *Am. J. Physiol.* - 1983. - Vol.244. - P. F355-F366.
15. Hall J.E., Granger J.P., Smith M.J., et al. Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone escape // *Hypertension*. - 1984. - Vol.6, (Suppl. I). - P.183-192.
16. Hall J. E., Guyton A. C., Coleman T. G. et al. Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis // *Fed. Proc.* - 1986. - Vol.45, №13. - P. 2897-2903.
17. Harris P. J., Granger J. P., Knox F. G. Tubular transport responses to angiotensin // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol.248. - P. F621-F630.
18. Hartupée D. A., Burnett J. C., Mertz J. I. et al. Acetylcholine-induced vasodilation without natriuresis during control of interstitial pressure // *Am. J. Physiol.* - 1982. - Vol.243. - P.F325-F329.
19. Herlitz H., Jungersten U. L., Wikstrand J. et al. Effect of L-arginine infusion in normotensive subjects with and without a family history of hypertension // *Kidney Int.* - 1999. - Vol.56. - P.1838-1845.
20. Higashi Y., Oshima T., Watanabe M. et al. Renal response to L-arginine in salt-sensitive patients with essential hypertension // *Hypertension*. - 1996. - Vol.27. - P.643-648.
21. Knox F. G., Granger J. P. Control of sodium excretion: an integrative approach *Physiology* // Ed. E. E. Windhager. - N.Y. - 1992.
22. Moncada S., Palmer R. M., Higgs E. A. Physiology, pathophysiology and pharmacology // *Pharmacol. Rev.* - 1991. - Vol.43. - P.109-142.
23. Navar L. G., Guyton A. C. Intrarenal mechanism for regulation body fluid volumes // Ed. A. C. Guyton., A. C. Taylor // *Circulatory physiology III Philadelphia*. - 1975. - P.245-249.
24. Navar L. G., Jirakulsomchok D., Bell P. D. et al. Influence of converting enzyme inhibition on renal hemodynamics and glomerular dynamics in sodium restricted dogs // *Hypertension*. - 1982. - Vol.4. - P.58-68.
25. Navar L. G., Paul V. R., Carmines P. K. et al. Intrarenal mechanisms mediating pressure natriuresis: role of angiotensin and prostaglandins // *Fed. Proc.* - 1986. - Vol.45, №13. - P.2885-2891.
26. Roman R. J., Cowley A. W. Characterization of a new model for the study of pressure diuresis in the rat // *Am. J. Physiol.* - 1985. - Vol.248, - P.F190-F198.
27. Rosivall L., Youngblood P., Navar L. G. et al. Renal autoregulatory efficiency during angiotensin-converting enzyme inhibition in dogs on a low sodium diet // *Renal Physiol.* - 1986. - Vol.9. - P.18-28.
28. Selkurt E. E., Hall P. W., Spencer M. P. Influence of graded arterial pressure decrement on renal clearance of creatinine and sodium // *Am. J. Physiol.* - 1949. - Vol.159. - P.369-378
29. Shipley R. E., Study R. S. Changes in renal blood flow, extraction of unulin GFR, tissue pressure and urine flow with acute alteration of renal arterial blood pressure // *Am. J. Physiol.* - 1951. - Vol.167. - P.676-688.
30. Starling E. N., Verney E. B. The secretion of urine as studied in the isolated kidney // *Proc. R. Soc. London B. Biol. Sci.* - 1925. - Vol.97. - P.321-363.
31. Winton F. R. The influence of increase of ureter pressure on the isolated mammalian kidney // *J. Physiol. (London)*. - 1931. - Vol.71. - P. 381-390.

Поступила в редакцию 25.03.2002 г.

© И.М.Зубина, Ф.А.Тугушева, А.И.Куликова, 2002
УДК 616.611-002-036.12:547.962:547.963

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

УЧАСТИЕ СУЛЬФИДРИЛЬНЫХ ГРУПП АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ В ПОДДЕРЖАНИИ НАТИВНОЙ КОНФОРМАЦИИ БЕЛКА

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

THE ROLE OF SULFHYDRIL GROUPS OF SERUM ALBUMIN IN BLOOD OF PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN THE MAINTENANCE OF NATIVE CONFORMATION OF PROTEIN

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

РЕФЕРАТ

По количеству восстановленных сульфгидрильных групп (SH-гр.) в альбумине (АЛБ) и по величине молярного соотношения SH-гр./АЛБ можно косвенно судить о конформации глобулы АЛБ и об образовании ковалентных связей с различными лигандами через тиоловую группу. Задачей настоящей работы было определение содержания АЛБ и SH-гр. в сыворотке и во фракции частично очищенного с помощью высаливания сульфатом аммония (40% насыщения) АЛБ крови 36 доноров и 65 больных хроническим гломерулонефритом (ХГН): 9 пациентов в стадии ремиссии, 20 больных с обострением ХГН в виде нефротического синдрома (НС), 16 человек в стадии хронической почечной недостаточности (ХПН) и 20 пациентов, леченых с помощью хронического бикарбонатного гемодиализа (ГД). У больных в стадии ремиссии (как и у доноров) величина SH-гр./АЛБ и в сыворотке, и во фракции частично очищенного АЛБ была близка к 1,0, что говорит о сохранении нативной конформации молекулы. На фоне НС соотношение SH-гр./АЛБ в сыворотке, и особенно во фракции после высаливания, достоверно выше величины 1,0. Это указывает на нарушение пространственной организации молекулы за счет восстановления дисульфидных связей, но при этом сохраняется хорошая растворимость АЛБ в солевом растворе. Достоверное снижение величины SH-гр./АЛБ у больных с ХПН свидетельствует или об окислительной модификации SH-гр., или о связывании с помощью тиоловой группы эндогенных лигандов, накапливающихся в сосудистом русле за счет снижения функции почек. Самые низкие значения величины SH-гр./АЛБ отмечены у больных на ГД. Модификация SH-гр., однако, не отражается на растворимости АЛБ в соли. Таким образом, выявлен один из возможных механизмов модификации нативной конформации АЛБ у больных с ХГН, лежащий в основе нарушения физико-химических свойств АЛБ. На разных этапах развития заболевания имеются разнонаправленные нарушения тиол-дисульфидного баланса, участвующего в поддержании нативной структуры белка.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, альбумин, восстановленные тиолы, конформация белковой молекулы.

ABSTRACT

The number of reduced sulfhydryl groups (SHGs) in albumin (ALB) and the level of the molar ratio SHGs/ALB can indirectly characterize the conformation of the ALB globule and the formation of covalent bonds between SHGs and various ligands. The aim of the study was to determine the contents of ALB and SHGs in serum and soluble fraction of partially purified ALB obtained by the procedure of salting-out globulins with the help of the ammonium sulfate solution (the saturation degree 40%) in case of 36 healthy subjects and 65 patients with chronic glomerulonephritis (CGN): 9 patients with acute attack of CGN, 20 - with nephrotic syndrome (NS), 16 - with chronic renal insufficiency (CRI) and 20 patients treated with chronic bicarbonate hemodialysis (HD). In patients with acute attack of the disease (like in healthy subjects) the SHGs/ALB ratio is equal to 1.0 both in serum and in partially purified ALB suggesting the preservation of its conformation. In patients with NS the SHGs/ALB ratio is statistically reliably higher than 1.0 indicating that there are disorders in the conformation of the ALB molecule due to the reduction of sulfhydryl groups, but this does not influence the solubility of ALB in salt. The value of SHGs/ALB ratio decreases in patients with CRI suggesting that endogenous ligands accumulated in blood are bound to SHGs. It can also happen because of the oxidative modification of SHGs. The lowest values of the SHGs/ALB ratio are found in HD patients but in this case the modification of SHGs fails to influence the solubility of ALB in salt. Thus, we have revealed one of possible mechanisms of modification of native conformation of ALB in patients with CGN. It causes impairment of physical and chemical properties of ALB. In different stages of the disease there are different disturbances of thiol-disulfide balance responsible for the maintenance of the native conformation of the protein structure.

Key words: chronic glomerulonephritis, albumin, reduced sulfhydryl groups, conformation of the protein molecule.

ВВЕДЕНИЕ

Молекула альбумина (АЛБ), самого распространенного в природе простого белка и наиболее изученного белка плазмы крови человека

[19], состоит из единственной полипептидной цепи, включающей 585 аминокислотных остатков, а молекулярная масса альбумина, рассчитанная по аминокислотному составу, составляет

66439 Да [20]. Около 50 – 67% полипептидной цепи уложены в α -спирали [1]. Некоторые аминокислотные остатки, например, пролин, не могут образовывать водородных связей. Ход α -спирали около таких остатков нарушается [2]. В неспирализованных участках полипептидная цепь изгибается. Третичная структура молекулы обеспечивается гидрофобными взаимодействиями, кроме того, существенный вклад в поддержание нативной конформации вносят 17 дисульфидных связей, которые образуются между 34 из 35 остатков цистеина. Одна восстановленная сульфгидрильная группа цистеина-34 (SH-группа) остается в свободном состоянии и именно это отличает АЛБ от других белков плазмы крови и сообщает ему многие уникальные, в том числе антиоксидантные, свойства [24]. Эта восстановленная тиоловая группа участвует в тиол-дисульфидном обмене, образуя дисульфиды с такими веществами, как цистеин, гомоцистеин, глутатион и др. Показано, что АЛБ может также образовывать межмолекулярный дисульфид, т.е. димер из двух молекул АЛБ, соединенных дисульфидной связью [29].

Альбумин – один из наиболее хорошо растворимых белков плазмы, что объясняется большим количеством способных к ионизации групп на поверхности его молекулы [7, 17]. Этот белок выполняет в организме разнообразные функции: 1. Молекула АЛБ имеет выраженную гидрофильность, благодаря чему играет важную роль в поддержании онкотического давления крови. Благодаря способности хорошо связывать воду и удерживать ее в сосудистом русле АЛБ играет главную роль в поддержании объема кровотока [5]. 2. АЛБ, обладая амфотерными свойствами, играет преобладающую роль в поддержании рН крови по сравнению с другими белками [9]. 3. АЛБ является основным белковым резервом организма, его распад обеспечивает возможность синтеза глобулинов и структурных белков тканей и органов [14]. 4. Уникальная способность сывороточного АЛБ связывать обширный круг органических и неорганических лигандов определяет его транспортную функцию. В результате взаимодействия с разнообразными лигандами молекула АЛБ претерпевает изменения (конформационные или изменения заряда), которые зависят от химических свойств связываемых веществ и характера образующихся связей. При этом происходят изменения физико-химических свойств как белка, так и самих лигандов. 5. Наконец, АЛБ, являясь тиолсодержащим белком, проявляет

нейтрализующее действие по отношению к свободным радикалам [24]. Восстановленные тиолы обладают высокой антиоксидантной активностью, они имеют как антирадикальные, так и антиперекисные свойства и способны защищать от повреждения ферменты и нуклеиновые кислоты, липиды и другие биологически активные соединения [13]. Белки плазмы крови могут инактивировать активные формы кислорода, а также связывать ионы переменной валентности, инициирующие образование активных форм кислорода [21], осуществляя, таким образом, защиту на уровне эритроцитов, предотвращая их гемолиз в результате активации перекисного окисления липидов [4]. Мощный антиоксидантный потенциал проявляют АЛБ, иммуноглобулины, церулоплазмин, фракции α_2 - и β -глобулинов [23]. При этом основная роль в антиоксидантной активности плазмы крови принадлежит АЛБ [18].

Если восстановленная тиоловая группа цистеина-34 свободна, то молярное соотношение SH-группы/АЛБ приближается к единице. Таким образом, по количеству SH-групп в расчете на молекулу АЛБ можно косвенно судить о конформации его глобулы и об образовании ковалентных связей с различными лигандами через тиоловую группу.

В данных литературы имеются лишь отдельные факты, характеризующие уровень восстановленных тиоловых групп АЛБ на фоне патологии. Так, для АЛБ сыворотки крови больных с нарушениями функции щитовидной железы, а также больных с нефротическим синдромом (НС) показано появление в крови его форм со сниженным электрическим зарядом [12, 22]. Предполагается, что такие формы АЛБ образуют димерные формы с потерей нативной конформации [27]. Кроме того, тиол-дисульфидный обмен служит механизмом образования минорных фракций АЛБ с изоэлектрической точкой при рН 5,1-7,4 [15].

В нашем предыдущем исследовании [6] мы показали, что у пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) отмечается снижение растворимости АЛБ в солевых растворах, что свидетельствует о частичном нарушении нативной конформации и об изменении суммарного поверхностного заряда молекулы АЛБ. Однако оставались невыясненными конкретные химические механизмы, лежащие в основе нарушения физико-химических свойств АЛБ.

Целью настоящей работы было определение содержания восстановленных тиолов в цельной

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.

плазме, а также во фракции частично очищенного с помощью высаливания альбумина плазмы крови доноров и больных хроническим гломерулонефритом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследована сыворотка крови 36 практически здоровых лиц и 65 пациентов с ХГН, находившихся на лечении в 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. 45 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 не-

фрологическое 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).

По клинико-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 [11]. В табл. 2 представлены основные данные клинико-морфологического обследования пациентов, получавших консервативную терапию.

Материалом исследования являлась сыворотка крови, взятой у доноров и больных людей из локтевой вены утром натощак. У больных, получающих лечение хроническим ГД, кровь получали из артерио-венозной фистулы при подключении к диализному аппарату. Кровь забирали в сухие стеклянные пробирки, выдерживали 40 минут при комнатной температуре для формирования сгустка, затем сыворотку отделяли путем центрифугирования в течение 15 минут при 2000 об./мин. Исследования проводили в день взятия крови.

Для осаждения глобулинов к сыворотке крови добавляли насыщенный раствор сульфата аммония, чтобы создать конечную концентра-

цию 17,2%, что соответствует 40%-ному насыщению раствора. С этой целью к 3 мл сыворотки крови при перемешивании добавляли 2 мл охлажденного насыщенного раствора сульфата аммония (рН 6,1). Для более полного осаждения глобулинов смесь выдерживали 40 минут при темпе-

Таблица 2

**Клинико-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.

ратуре 8 °С, затем центрифугировали 40 минут при 8000 об./мин.

Супернатант очищали от соли с помощью проточного диализа против 5 л дистиллированной воды. Диализ проводили при комнатной температуре (16-18 °С) 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.

Как в цельной плазме, так и во фракции частично очищенного с помощью высаливания АЛБ определяли содержание АЛБ и восстановленных тиолов.

Концентрацию АЛБ определяли унифицированным методом по реакции с бромкрезоловым зеленым [8] с помощью наборов НПФ «Абрис+». Метод основан на образовании цветного комплекса красителя 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».

Восстановленные сульфгидрильные группы (SH-группы) определяли в классической реакции Элмана [28]. В щелочной среде (рН 8,0) реактив Элмана, 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота), реагирует с сульфгидрильными группами белка с образованием аниона 5-тио-2-нитробензойной кислоты, имеющего

желтую окраску с максимумом поглощения при длине волны 412 нм. Интенсивность окрашивания пропорциональна количеству тиоловых групп. Для построения калибровочного графика использовали восстановленный глутатион производства фирмы «Serva».

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общепотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [10, 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

Абсолютное содержание SH-групп и АЛБ в сыворотке крови и фракции после высаливания, а также молярное соотношение между количеством SH-групп и АЛБ (SH-группы/АЛБ) представлены в табл. 3.

Содержание SH-групп в сыворотке крови доноров ($0,616 \pm 0,012$ ммоль/л) было достоверно выше, чем у больных всех обследованных групп.

Таблица 3

Молярное содержание общих сульфгидрильных групп (SH-групп), альбумина и их молярное соотношение в сыворотке крови и во фракции после высаливания ($\bar{X} \pm m$; в скобках указано число обследованных лиц)

Обследованные лица	Сыворотка крови			Фракция после высаливания		
	Альбумин, ммоль/л	SH-группы, ммоль/л	SH-гр./АЛБ	Альбумин, ммоль/л	SH-группы, ммоль/л	SH-гр./АЛБ
Доноры	$0,569 \pm 0,011$ (24)	$0,616 \pm 0,012$ (24)	$1,09 \pm 0,08$ (24)	$0,452 \pm 0,016$ (24)	$0,430 \pm 0,011$ (24)	$0,97 \pm 0,02$ (24)
Больные в фазе ремиссии	$0,504 \pm 0,012^a$ (9)	$0,481 \pm 0,028^a$ (9)	$0,96 \pm 0,06^a$ (9)	$0,345 \pm 0,008^a$ (8)	$0,369 \pm 0,030^a$ (8)	$1,07 \pm 0,08$ (8)
Больные с НС	$0,303 \pm 0,020^{a,b}$ (22)	$0,316 \pm 0,020^{a,b}$ (22)	$1,14 \pm 0,10$ (22)	$0,185 \pm 0,017^{a,b}$ (20)	$0,267 \pm 0,016^{a,b}$ (20)	$1,65 \pm 0,16^{a,b}$ (20)
Больные с ХПН	$0,548 \pm 0,028^c$ (16)	$0,489 \pm 0,024^{a,c}$ (16)	$0,90 \pm 0,04^{a,c}$ (16)	$0,359 \pm 0,021^{a,c}$ (16)	$0,393 \pm 0,028^c$ (16)	$1,14 \pm 0,09^{a,c}$ (16)
Больные, леченные ГД	$0,543 \pm 0,009^{a,b,c}$ (20)	$0,409 \pm 0,015^{a,b,c,d}$ (20)	$0,76 \pm 0,04^{a,b,c,d}$ (20)	$0,394 \pm 0,012^{a,b,c}$ (20)	$0,326 \pm 0,012^{a,c,d}$ (20)	$0,84 \pm 0,03^{a,b,c,d}$ (20)

Примечания: НС – нефротический синдром, ХПН – хроническая почечная недостаточность, ГД – гемодиализ, АЛБ – альбумин, SH-группы – общие восстановленные сульфгидрильные группы. Данные статистически достоверно отличаются от данных: а – доноров, b – больных в фазе ремиссии, c – больных с НС, d – больных с ХПН.

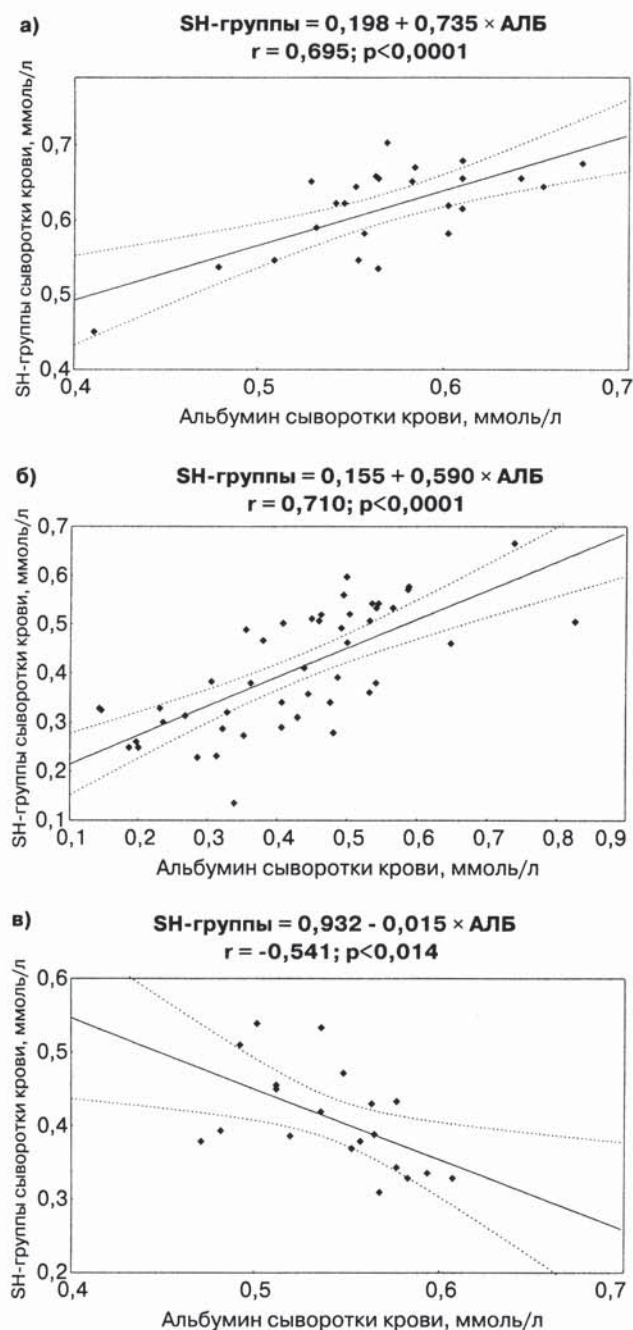


Рис. 1. Взаимосвязь между содержанием альбумина (АЛБ) и уровнем восстановленных тиолов (SH-группы) в сыворотке крови доноров (а), больных, получавших консервативное лечение (б), и больных, получавших лечение гемодиализом (в).

Самый низкий уровень – $0,316 \pm 0,020$ ммоль/л – наблюдался у больных с НС ($p < 0,0001$). У пациентов в фазе ремиссии заболевания содержание SH-групп составляло $0,481 \pm 0,028$ ммоль/л, у больных в стадии ХПН – $0,489 \pm 0,024$ ммоль/л ($p < 0,0001$ в обоих случаях).

Поскольку АЛБ – основной белок сыворотки, имеющий свободную SH-группу, можно предположить, что низкий уровень SH-групп у больных с НС связан с низким содержанием АЛБ. Это подтверждается выяв-

лением высокодостоверной корреляции между уровнем АЛБ и SH-групп, обнаруженной в группах доноров и больных, получавших консервативную терапию (рис. 1а и рис. 1б).

Среди всех обследованных пациентов выделяется группа больных, леченных с помощью ГД. Содержание SH-групп в сыворотке крови этой группы больных составляло $0,409 \pm 0,015$ ммоль/л. Между содержанием АЛБ и SH-групп также обнаружена высокодостоверная, но отрицательная корреляционная связь: $r = -0,54$, $p < 0,014$, $p = 20$ (рис. 1в).

Содержание SH-групп во фракции после высаливания снижалось пропорционально уменьшению содержания АЛБ и составляло у доноров $0,430 \pm 0,011$ ммоль/л, у больных в стадии ремиссии – $0,369 \pm 0,030$ ммоль/л, у больных с НС – $0,267 \pm 0,016$ ммоль/л, у больных с ХПН – $0,393 \pm 0,028$ ммоль/л и у пациентов, леченных с помощью ГД, – $0,326 \pm 0,012$ ммоль/л.

Корреляционные связи между уровнями АЛБ и SH-групп во фракции после высаливания сохранялись в группах доноров и больных, получавших консервативное лечение (рис. 2). В группе пациентов, леченных с помощью

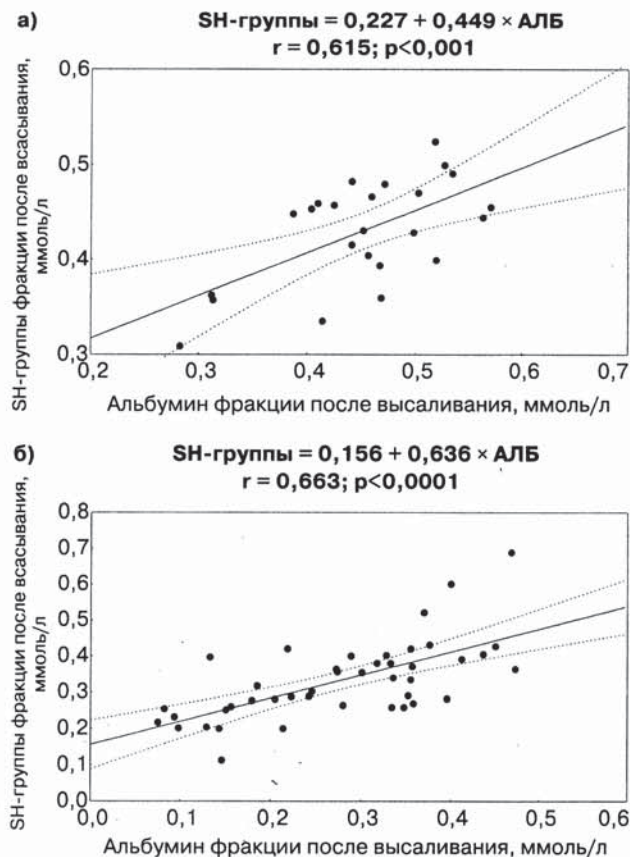


Рис. 2. Взаимосвязь между содержанием альбумина (АЛБ) и уровнем восстановленных тиолов (SH-группы) во фракции частично очищенного альбумина доноров (а) и больных, получавших консервативное лечение (б).

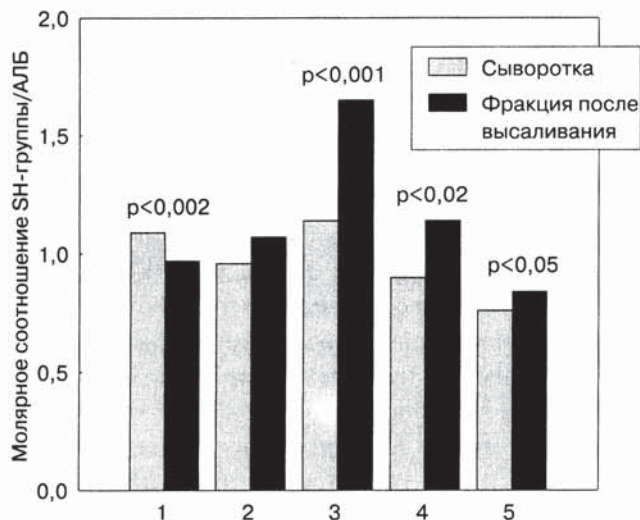


Рис. 3. Относительное содержание тиоловых групп (молярное отношение SH-группы/АЛБ) в сыворотке крови и фракции после высаливания: 1 – доноров (n=24), 2 – больных в фазе ремиссии (n=8), 3 – больных с нефротическим синдромом (n=20), 4 – больных в стадии нарушения функции почек (n=16), 5 – больных, получавших лечение гемодиализом (n=20). Указаны достоверности отличий показателя сыворотки от показателя фракции частично очищенного альбумина.

хронического ГД, во фракции после высаливания корреляции не были обнаружены.

На рис.3 представлены соотношения SH-группы/АЛБ в сыворотке крови и во фракции после высаливания.

У доноров это соотношение достоверно снизилось после процедуры высаливания ($p<0,002$), но и в сыворотке крови, и во фракции частично очищенного АЛБ величина SH-группы/АЛБ была близка к единице, что может свидетельствовать о сохранении нативной конформации АЛБ в ходе процедуры выделения.

Во всех остальных обследованных группах соотношение SH-группы/АЛБ повышалось в ходе процедуры высаливания, хотя и не во всех группах достоверно. Величина молярного отношения SH-группы/АЛБ в сыворотке крови и во фракции частично очищенного АЛБ пациентов с ХГН в фазе ремиссии, как и у доноров, была близка к единице. У больных с НС соотношение SH-группы/АЛБ было выше единицы и в сыворотке крови ($1,14\pm0,10$), и особенно во фракции после высаливания ($1,65\pm0,16$). Такое существенное и достоверное ($p<0,001$) повышение молярного отношения SH-группы/АЛБ во фракции частично очищенного альбумина больных с НС может свидетельствовать о частичном нарушении нативной конформации за счет восстановления дисульфидных связей в молекуле, однако это не снизило растворимости АЛБ в солевом растворе.

У больных с ХПН количество SH-групп в расчете на АЛБ в сыворотке крови было достоверно меньше, чем у доноров – $0,90\pm0,04$ ($p<0,01$), а после выделения АЛБ с помощью высаливания значение данного соотношения достоверно увеличивалось, достигая величины $1,14\pm0,09$ ($p<0,02$).

Самые низкие значения соотношения SH-группы/АЛБ обнаружены у больных, леченных ГД. В сыворотке крови этот показатель составлял величину $0,76\pm0,04$, а во фракции после высаливания – $0,84\pm0,03$ ($p<0,05$).

Низкое соотношение SH-группы/АЛБ в сыворотке крови больных с ХПН и пациентов, леченных с помощью ГД, можно, по-видимому, объяснить тем, что молекула АЛБ ковалентно через SH-группу связывает некие лиганды, в том числе так называемые уремические токсины, образуя смешанные дисульфиды [25]. Поскольку во фракции, полученной после высаливания, соотношение SH-группы/АЛБ увеличивается, можно предположить, что при выделении АЛБ в осадок вместе с глобулинами выпадает та часть АЛБ, которая связана с лигандами. В надосадочной жидкости остается АЛБ, сохранивший свободную SH-группу.

Таким образом полученные результаты подтверждают, что количество SH-групп и особенно молярное соотношение SH-группы/АЛБ косвенно свидетельствуют о состоянии конформации молекулы АЛБ и о наличии лигандов, которые могут образовывать ковалентные связи с сульфгидрильной группой молекулы АЛБ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей предыдущей работе мы привели данные о значительном снижении растворимости АЛБ в растворе сульфата аммония [6]. Растворимость в солевых растворах, как уже указывалось, зависит от гидрофильности белка и величины его поверхностного заряда. 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 могут происходить, например, 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 уже при pH 6,1. Измене-

ние поверхностного заряда может происходить 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.

Количество SH-групп в расчете на моль АЛБ является косвенной характеристикой нативности конформации. В нативном АЛБ дисульфидные связи стабилизируют конформацию, в том числе и α -спирали. Изменение в расположении дисульфидных связей приводит к деспирализации в отдельных частях молекулы. К веществам, активирующим тиол-дисульфидный обмен АЛБ, относятся альдегиды (глюкоза и другие сахара), фосфолипиды. Тиол-дисульфидный обмен лежит в основе способности АЛБ отвечать на различные воздействия *in vitro* и *in vivo* обратимым конформационным переходом. Следствиями такого перехода являются появление АЛБ с более щелочными рI, деспирализация, измененное лигандирование. Это неспецифические реакции – они наблюдаются в норме и более резко выражены при патологии.

Полученные нами данные показали, что содержание АЛБ в 36 образцах сывороток доноров составляет $0,569 \pm 0,011$ ммоль/л, и это соответствует концентрации $38,3 \pm 0,6$ г/л. Этот уровень находится ближе к нижней границе нормы (35-45 г/л), что 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].

Корреляционная связь между содержанием АЛБ и уровнем SH-групп ($\tau=0,404$; $Z=2,77$; $n=24$; $p<0,0056$) подтверждает предположение о том, что SH-группы сыворотки крови принадлежат преимущественно АЛБ. Молярное отношение SH-группы/АЛБ в сыворотке крови доноров и во фракции после высаливания близко к единице, хотя и достоверно снизилось во фракции частично очищенного АЛБ. Следовательно, в норме процедура выделения АЛБ с помощью высаливания сульфатом аммония не оказывает влияния на тиол-дисульфидный баланс в молекуле белка. В растворе остается АЛБ, чья пространственная организация соответствует конформации нативного АЛБ.

У больных в фазе ремиссии заболевания уровень АЛБ в сыворотке крови несколько ниже,

чем у доноров – $0,504 \pm 0,012$ ммоль/л ($33,46 \pm 1,84$ г/л) (см. табл. 3). Пропорционально ниже и уровень SH-групп (см. табл. 3). Именно поэтому молярное отношение SH-группы/АЛБ и в сыворотке крови, и во фракции частично очищенного АЛБ, так же как у доноров, близко к единице. Следовательно, благоприятный с клинической точки зрения вариант течения заболевания не отражается ни на концентрации АЛБ в плазме крови, ни на пространственной организации его молекулы.

В сыворотке крови больных с ХГН, осложненным НС, наблюдается самый низкий уровень АЛБ – $0,303 \pm 0,020$ ммоль/л ($20,09 \pm 1,30$ г/л). Молярное отношение SH-группы/АЛБ и в сыворотке крови, и особенно во фракции частично очищенного АЛБ выше единицы ($1,14 \pm 0,10$ и $1,65 \pm 0,16$, соответственно). Эти данные показывают, что у больных с НС имеются явные нарушения конформации белковой молекулы, связанные с восстановлением дисульфидных связей. Наличие прямой связи между содержанием SH-групп в сыворотке крови и долей выделенного при высаливании АЛБ ($\tau=0,438$; $Z=2,70$; $n=20$; $p<0,007$) указывает на то, что модифицированный за счет восстановления дисульфидных связей АЛБ более устойчив в солевых растворах.

Содержание АЛБ в сыворотке крови больных с ХГН в стадии нарушения функции почек практически не отличается от данных доноров и составляет $0,548 \pm 0,028$ ммоль/л ($36,38 \pm 1,84$ г/л). Молярное отношение SH-группы/АЛБ в сыворотке крови несколько ниже единицы. Причиной этого уменьшения может быть связывание с помощью тиоловой группы неких эндогенных лигандов, в том числе токсинов, накапливающихся в кровяном русле в результате нарушения выделительной функции почек. Кроме того, данный эффект может быть результатом проявления альбумином его антиокислительной активности. Величина отношения SH-группы/АЛБ повышается во фракции после высаливания. У больных с ХПН, так же как и у пациентов других групп, наименьшей устойчивостью в солевом растворе обладает АЛБ с более низким содержанием сульфгидрильных групп по сравнению с нативным белком. Кроме упомянутых выше окисленных форм АЛБ и белка, «отдавшего» свою тиоловую группу на связывание лигандов, это могут быть и димерные формы АЛБ.

Отмеченные нами нарушения свойств АЛБ плазмы крови больных с ХПН еще более усили-

ваются в группе больных с терминальной уремией, получавших лечение регулярным гемодиализом. И в сыворотке крови, и во фракции частично очищенного АЛБ этих больных обнаружено самое низкое соотношение SH-группы/АЛБ. Кроме того, имеется отрицательная корреляция между содержанием АЛБ и уровнем SH-групп. Механизмы модификации сульфгидрильных групп, вероятно, такие же как и у больных с ХПН, получающих консервативное лечение. Однако, как показали наши предыдущие исследования [6], АЛБ больных на гемодиализе практически не отличается от АЛБ доноров по своей растворимости в солевом растворе. Следовательно, несмотря на окисление SH-групп и/или связывания с лигандами [25, 26], АЛБ сохраняет свои физико-химические свойства, что явно имеет компенсаторно-приспособительную природу и является специфическим свойством этого белка у больных на гемодиализе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, настоящее исследование позволило выявить один из возможных механизмов модификации нативной конформации молекулы АЛБ у больных ХГН, который, вероятно, лежит в основе нарушений физико-химических свойств АЛБ, проявляющихся снижением растворимости АЛБ плазмы в растворе сульфата аммония. Показано, что на разных этапах развития заболевания имеются разнонаправленные нарушения тиол-дисульфидного баланса, обеспечивающего поддержание нативной структуры белка.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 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.
- Волькенштейн М.В. Биофизика. – М.: Наука, 1981. – 575 с.
- 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.
- Говорова Н.Ю., Шаронов Б.П., Лызлова С.Н. Окислительное повреждение эритроцитов миелопероксидазой. Защитное действие сывороточных белков // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1989. – N4. – С.428-430.
- Жербин Е.А., Чухловин А.Б. Река жизни. – М.: Знание, 1990. – 223с.
- Зубина И.М., Куликова А.И., Тугушева Ф.А. Особенности растворимости сывороточного альбумина больных хроническим гломерулонефритом при его выделении путем высаливания с сульфатом аммония // Нефрология. – 2002. – Т.6, N. – С. 46-53.
- Кухта В.К., Олецкий Э.И., Стохаров А.Н. Белки плазмы крови (патохимия и клиническое значение). – Минск: Беларусь, 1986.
- Лабораторные методы исследования в клинике: справочник // Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. // Ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
- Михайлов В.Г. Тайны крови. – М., 1982. – 174 с.
- Поллад Дж. Справочник по вычислительным методам статистики // Пер. с англ. – М.: Финансы и статистика, 1982. – 344с.
- Рябов С.И. Современные представления о хронической почечной недостаточности // Лечение хронической почечной недостаточности /Ред. С.И.Рябова – СПб., 1997. – Гл.1. – С.11-26.
- Селиванова К.Ф., Прикун А.В. Изoeлектрические спектры альбумина сыворотки крови у больных с нарушением функции щитовидной железы и нефротическим синдромом // Укр. биохим. журн. – 1981. – N4. – С.19-25.
- Соколовский В.В. Тиол-дисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма: Учебное пособие. – СПб, 1996. – 30 с.
- Судаков К.В. Основы физиологии функциональных систем. – М.: Медицина, 1983. – 272с.
- Троицкий Г.В., Шараева Т.К., Апишный Г.Ю., Мамин В.В. Тиол-дисульфидный обмен как механизм образования minorных фракций альбумина с рI 5,2-7,4 при патологиях // Украинский биохимический журнал. – 1986. – Т.58, N5. – С.12-22.
- Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. – М.: Медицина, 1975. – 295 с.
- Чегер С.И. Транспортная функция сывороточного альбумина. – Бухарест: Изд-во Академии Соц. республики Румынии, 1975. – 183 с.
- Шаронов Б.П., Говорова Н.Ю., Лызлова С.Н. Антиокислительные свойства и деградация белков сыворотки активными формами кислорода (O_2 , OCl^-), генерируемыми стимулированными нейтрофилами // Биохимия. – 1988. – Т.53, N5. – С.816-825.
- Plasma proteins / Ed. B.Blomback, L.A.Hanson. – New-York: John Wiley & Sons, Ltd., 1979. – 393 p.
- Brown J.R. Serum albumin: amino acid sequence // Albumin structure, function and uses / Ed. V.Rosenoer et al. – Oxford, 1977. – P.27-52.
- Descamps-Latscha B., Khoa Th.N., Witko-Sarsat V. et al. Oxidative stress and cardiovascular disease in end-stage renal failure // Cardiovascular disease in endstage renal failure / Ed. J. Loscalzo, G.M. London – New York: Oxford University Press, 2000. – P.245-271.
- Ghiggeri G.M., Candiano G., Ginevri F. et al. Renal selective properties towards endogenous albumin in minimal change nephropathy // Kidney Int. – 1987. – Vol.32, N1. – P.69-77.
- Griffin S.V., Lockwood C.M. Anti-myeloperoxidase (MPO) antibodies interfere with the inhibition of MPO by caeruloplasmin: potential for renal injury in vasculitis // Congress of the EDTA – ERA, XXXIV-th: Abstracts failure // Cardiovascular disease in end-stage renal failure / Ed. J. Loscalzo, G.M. London. – New York: Oxford University Press, 2000. – P.245-271.
- Iglesias J., Levine J.S. Albuminuria and renal injury – beware of proteins bearing gifts // Nephrol. Dial. Transplant. – 2001. – Vol.16. – P.215-218.
- Mabuchi N. Major albumin associated fluorescent substance in uremic serum // Nephron. – 1988. – Vol.48, N4. – P.328-329.
- 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.
- Rapier H., McMenamy J., Dintzis H.M., Watson F. Cyanogen bromide fragments of human serum albumin // J. Biol. Chem. – 1971. – Vol.246, N15. – P.4744-4750.
- Sedlak J., Lindsay R.H. Estimation of total, protein-bound and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent // Analyt. Biochem. – 1968. – Vol. 25, N1-3. – P.192-205.
- Wallevik K. In vivo structure and stability of serum albumin // Acta Physiol. Scand. – 1979. – Vol.107, Suppl.471. – P.7-56.

Поступила в редакцию 19.02.2002 г.

© Н.Ю.Крюкова, О.А.Дегтерева, В.А.Добронравов, 2002
УДК [616.379-008.64:616.61]:611.61-036.8

Н.Ю.Крюкова, О.А.Дегтерева, В.А.Добронравов

ОБЪЕМ ПОЧЕК ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ: АСПЕКТЫ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ЗНАЧЕНИЯ

N. Yu. Kryukova, O. A. Degtereva, V. A. Dobronravov

VOLUME OF THE KIDNEYS IN DIABETIC NEPHROPATHY: ASPECTS OF THE PROGNOSTIC VALUE

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

РЕФЕРАТ

Обследовали 176 пациентов с сахарным диабетом (СД) и диабетической нефропатией (ДН). СД 1 типа был у 74 больных, СД 2 типа – у 102. Сонографически определяли средний объем почек (ОП), паренхиматозный (ПИ) и медуло-паренхиматозный индексы (МПИ). Средние величины ОП у пациентов с сохраненной азотовыделительной функцией и при хронической почечной недостаточности (ХПН) при любом типе СД практически не различаются ($p > 0,05$), достоверно меньшие средние ОП обнаружены только у больных с выраженной ХПН (креатинин сыворотки крови (Cr) $> 0,3$ ммоль/л) ($p < 0,05$). У пациентов с СД 1 и 2 типа (Cr $\leq 0,18$ ммоль/л) отмечена прямая корреляционная связь между величиной ОП и суточной протеинурией (СП) ($p < 0,001$). Среди пациентов с СД 1 типа выявлена обратная зависимость между ОП и длительностью течения СД ($p = 0,004$), которой не обнаружено у инсулиннезависимых больных.

В группе пациентов с СД 1 типа ПИ достоверно коррелировал с выраженностью СП ($p = 0,005$), а МПИ – с длительностью СД ($p < 0,05$). У больных с СД 2 типа ПИ прямо коррелировал с клиренсом креатинина (CCr) ($p = 0,02$) и обратно – с возрастом больных ($p = 0,002$).

Установлено, что функциональная выживаемость у пациентов с обоими типами СД и ОП ≥ 160 куб. см. достоверно ниже, чем у пациентов с меньшим ОП.

Линейный пошаговый регрессионный анализ показал, что среди таких показателей, как пол, возраст, СП, уровень систолического и диастолического артериального давления (АД), общий холестерин крови, выраженность ретинопатии на сроки развития ХПН у больных с СД 1 типа и ДН независимо влияет только ОП ($\beta = -0,35$, $R^2 = 0,12$, $p = 0,032$). У пациентов с СД 2 типа и ДН предикторами более быстрого развития ХПН были: возраст в момент установления диагноза диабета ($\beta = -0,44$, $p < 0,0027$) и уровень диастолического АД ($\beta = -0,36$, $p = 0,012$; общая модель: $R^2 = 0,48$, $F = 12,3$, $p < 0,0001$).

Таким образом, увеличение ОП может быть квалифицировано как фактор, связанный с неблагоприятным прогнозом течения ДН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, объем почек, реномегалия.

ABSTRACT

An examination of 176 patients with diabetes mellitus (DM) and diabetic nephropathy (DN) has revealed type 1 DM in 74 patients, type 2 DM in 102 patients. The average volume of the kidneys (VK), the parenchymal (PI) and medullo-parenchymal (MPI) indices were determined sonographically. The average VK in patients with the saved nitrogen-excretory function and chronic renal insufficiency (CRI) at any type of DM were practically similar ($p > 0.05$). The reliably less average VK was found only in patients with clear CRI (blood serum creatinin (Cr) > 0.3 mmol/l) ($p < 0.05$). In patients with 1 and 2 type DM (Cr ≤ 0.18 mmol/l) there was a direct correlation between the value of VK and daily proteinuria (DP) ($p < 0.001$). Patients with type 1 DM had inverse correlation between VK and duration of DM ($p = 0.004$), which was not found in insulin-independent patients. In the group of type 1 DM PI had a reliable correlation with the degree of DP ($p = 0.005$), and MPI - with the duration of DM ($p < 0.05$). In patients with type 2 DM PI had direct correlation with Cr clearance (CrC) ($p = 0.02$) and inverse correlation - with the age of the patients ($p = 0.002$). The functional survival in patients with the both types of DM and VK ≥ 160 cm³ was established to be reliably lower than in those with less VK. The linear progression analysis has shown that among such indices as gender, age, systolic and diastolic arterial pressure (AP) level, total blood cholesterol, degree of retinopathy only VK independently influences the time of development of CRI in patients with type 1 DM and DN ($\beta = -0.35$, $R^2 = 0.12$, $p = 0.032$). In patients with type 2 DM and DN the predictors of the quicker development of CRI were age at the moment of diagnosing diabetes ($\beta = -0.44$, $p < 0.0027$) and the level of diastolic AP ($\beta = -0.36$, $p = 0.012$; general model: $R^2 = 0.48$, $F = 12.3$, $p < 0.0001$). So, the increased VK may be considered as a factor associated with an unfavorable prognosis of DN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, volume of the kidneys, renomegaly.

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из основных причин развития хронической почечной недостаточности (ХПН), в том

числе и терминальной ее стадии. Значительную долю пациентов, получающих заместительную почечную терапию составляют пациенты с сахарным диабетом (СД) [6,24,27]. Это определя-

ет актуальность изучения параметров, влияющих на течение ДН.

Увеличение размеров и объема почек (ОП) является характерным признаком ДН, что обусловлено типичными для этой патологии изменениями почечной ткани – гипертрофией клубочков [8,17], увеличением мезангия и интерстиция [12]. Развитие реномегалии по данным ряда авторов [6] возникает после продолжительности течения СД от 6 месяцев до 5 лет и сохраняется при умеренно выраженной почечной недостаточности. В ряде работ отмечена связь реномегалии с более высокими темпами прогрессирования ДН и с более выраженными ее клиническими проявлениями [2,7]. Однако работ, связанных с прогностической ролью величины ОП у больных с ДН, мало. Имеет ли увеличение ОП при ДН неблагоприятное прогностическое значение наряду с уже установленными факторами быстрого прогрессирования ДН [1,5,9,13]? Попытка выяснить ответ на этот вопрос и явилась целью данного исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 176 пациентов с ДН, из них СД 1 типа был у 74 человек (из них – 32 мужчины и 42 женщины) и СД 2 типа – у 102 (из них мужчины и женщины составили соответственно 32 и 70 человек). Из всех – у 6 пациентов с 1 типом СД и у 26 – со 2 типом наблюдалась микроальбуминурическая стадия заболевания, у остальных – протеинурическая стадия ДН. ХПН различной степени выраженности имели 43 пациента с СД 1 типа и 43 пациента с СД 2 типа. Средний возраст пациентов с 1 типом СД составил $37,9 \pm 1,4$ года, со 2 типом СД $61,2 \pm 1$ год, длительность СД 1 типа на момент исследования составила $18,9 \pm 0,8$ года, 2 типа – $15,2 \pm 0,8$ года. Среди пациентов с СД 2 типа 28 человек находилось на лечении инсулином, остальные получали пероральные противодиабетические препараты.

Регистрировали следующие клинические показатели: возраст, пол, длительность СД, суточную протеинурию (СП), уровень сывороточного креатинина (Cr), клиренс креатинина (CCr), средние за период наблюдения цифры АД, концентрацию общего холестерина сыворотки крови, выраженность ретинопатии. Последнюю оценивали в баллах: 0 – отсутствие изменений, 1 – непролиферативная стадия, 2 – препролиферативная стадия, 3 – пролиферативная стадия. Сонографически определяли размеры почек: длину, ширину и толщину в

стандартных проекциях, толщину почечной паренхимы, размер почечных пирамид (при их визуализации), с последующим определением по стандартным формулам: ОП, $(ОП = 0,523 \times A \times B \times C)$, – где А – длина, В – ширина и С – толщина почки), медуло-паренхиматозного индекса (МПИ), $МПИ = (D1/F) \times 100\%$, где D1 – ширина латеральной паренхимы, а F – размер почечной пирамиды, паренхиматозного индекса (ПИ), $ПИ = (D1+D2)/E$, где D1+D2 – суммарная толщина латеральной и медиальной паренхимы, а E – ширина чашечно-лоханочного комплекса. Средний объем правой и левой почки относили к стандартной поверхности тела ($1,73\text{м}^2$), для избежания влияния индивидуальных антропометрических особенностей пациентов. Реномегалией считали объем почек, превышающий 160см^3 [2].

В группах пациентов с отсутствием и наличием реномегалии по методу Каплана-Мейера рассчитывали функциональную выживаемость, которую определяли как время от начала СД до развития ХПН с Cr более $0,13\text{ммоль/л}$ или до момента исследования (цензурированные случаи). Различия между кривыми дожития оценивали по logrank-тесту. Связи исследуемых параметров изучали с помощью коэффициента корреляции Пирсона и Спирмена, различия в группах определяли по t-критерию. Для выявления факторов, влияющих на сроки развития ХПН использовали линейный пошаговый регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной были сроки развития ХПН от момента установления диагноза СД. Независимыми переменными были представленные выше клинические показатели.

Для обработки полученных данных использовали пакет статистических программ Statistica for Windows 5,0. Уровень достоверности определяли, исходя из $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОП у больных СД 1 и 2 типа составили $155,5 \pm 37,8\text{ куб.см}$ и $155,8 \pm 32,4\text{ куб.см}$. При этом ОП достоверно не отличались у больных с начальной ХПН и сохранной функцией почек, заметное уменьшение среднего почечного объема наблюдали только при выраженной ХПН с Cr сыворотки крови $> 0,3\text{ммоль/л}$ (таблица) ($p < 0,05$).

В группе больных СД 1 типа определена обратная корреляционная связь между ОП и продолжительностью СД (рис.1), которая отсутствовала у пациентов с СД 2 типа ($r = -0,088$,

Различия в средних ОП (см³) у больных с СД и ДН, при различном функциональном состоянии почек ($\bar{X} \pm m$)

Тип СД	ДН, Cr<0,13 ммоль/л (1)	ДН, Cr>0,13 <0,3 ммоль/л (2)	ДН, Cr>0,3 ммоль/л (3)	p (1-2)	p (2-3)	p (1-3)
1	157,32 ± 28,44 (n=31)	165,84 ± 40,71 (n=27)	139,13 ± 39,85 (n=16)	Н/Д	0,037	Н/Д
2	149,38 ± 29,99 (n=59)	169,87 ± 35,19 (n=26)	142,84 ± 40,87 (n=17)	Н/Д	0,025	Н/Д

Примечание. Н/Д – различия недостоверны.

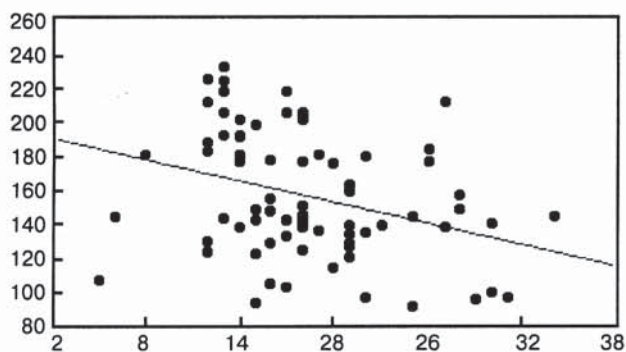


Рис. 1. Зависимость величины среднего ОП от длительности инсулинзависимого СД по данным корреляционного анализа; $r=-0,329$, $p=0,004$ (ордината – длительность СД, годы; абсцисса – величина ОП, см³).

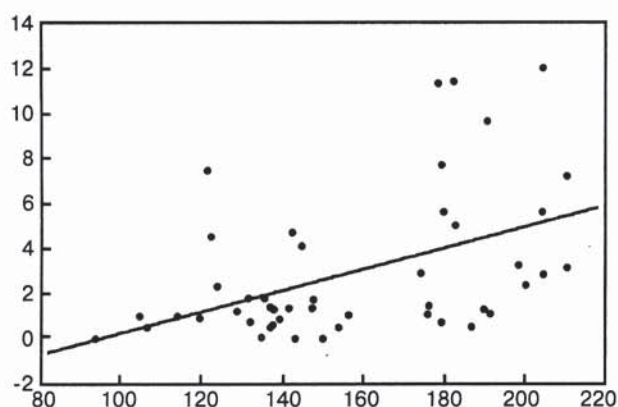


Рис. 2. Зависимость СП от среднего ОП у пациентов с СД 1 типа по данным корреляционного анализа ($Cr \leq 0,18$ ммоль/л); $r=0,53236$, $p<0,001$ (ордината – ОП, см³; абсцисса – величина суточной протеинурии, г/сут).

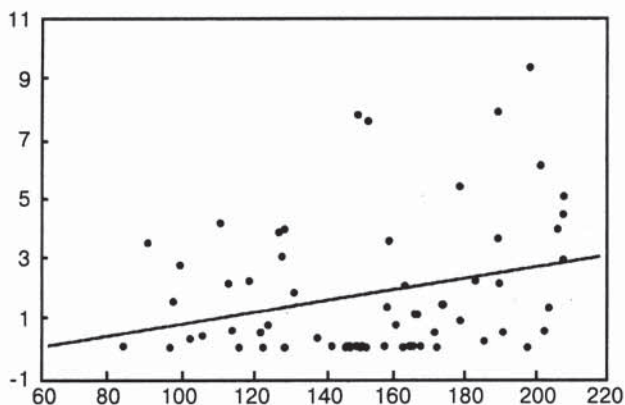


Рис. 3. Зависимость СП от среднего ОП у пациентов с СД 2 типа по данным корреляционного анализа ($Cr \leq 0,18$ ммоль/л); $r=0,27536$, $p<0,001$, (ордината – ОП, см³; абсцисса – величина суточной протеинурии, г/сут).

$p>0,1$). ПИ в группе больных СД 1 типа и ДН достоверно коррелировал с СП ($r=0,32$, $p=0,005$, $n=73$), а МПИ – с длительностью СД ($r=0,28$, $p<0,05$, $n=49$). При СД 2 типа ПИ был прямо связан с ССг у больных с сохранной азотвыделительной функцией почек ($r=0,27$, $p=0,03$) и обратно – с возрастом ($r=-0,36$, $p=0,002$). С другой стороны, высокодостоверная прямая зависимость была обнаружена между ОП и СП в группе пациентов с СД как 1, так и 2 типа (рис.2 и 3 – соответственно).

Функциональная выживаемость была достоверно ниже у пациентов с реномегалией, как при СД 1 типа, так и при СД 2 типа (рис.4 и 5).

Линейный пошаговый регрессионный ана-

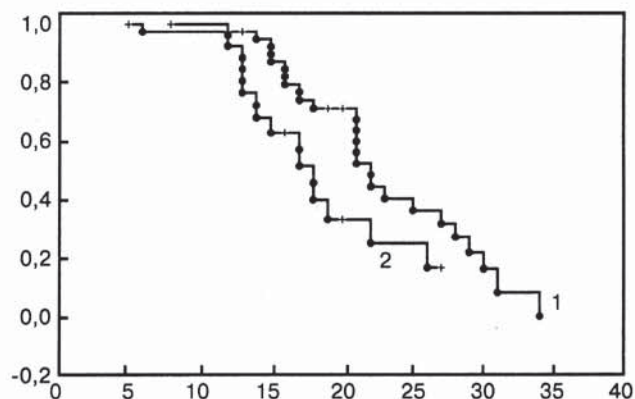


Рис. 4. Кумулятивная функциональная выживаемость в группах пациентов с СД 1 типа и различными средними ОП ($p=0,012$, logrank-тест; 1- ОП < 160 см³; 2-ОП ≥ 160 см³).

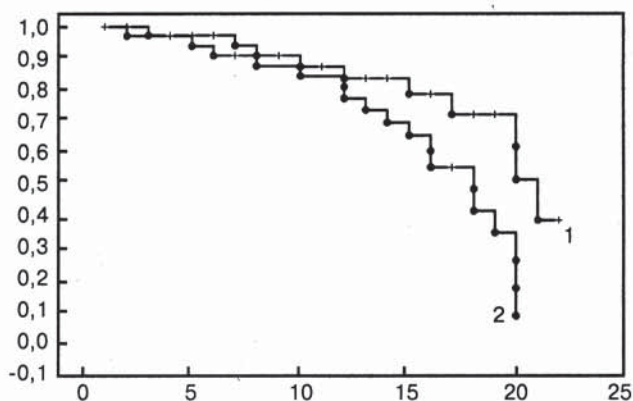


Рис. 5. Кумулятивная функциональная выживаемость в группах пациентов с СД 2 типа и различными средними ОП ($p=0,008$, logrank-тест; 1 – ОП < 160 см³; 2 – ОП ≥ 160 см³).

лиз показал, что среди исследованных клинических показателей у больных СД 1 типа на сроки развития ХПН достоверное влияние оказывают только ОП ($n=38$, $\beta=-0,35$, $R^2=0,12$, $p=0,032$).

У пациентов с СД 2 типа и ДН предикторами более быстрого развития ХПН были: возраст в момент установления диагноза диабета ($\beta=-0,44$, $p<0,0027$) и уровень диастолического АД ($\beta=-0,36$, $p=0,012$; (общая модель: $n=37$, $R^2=0,48$, $F=12,3$, $p<0,0001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основные морфологические изменения при ДН при разных типах СД связаны с увеличением объема внеклеточного матрикса, что касается как клубочков, так и интерстициальных пространств [12,15,20,23]. Очевидно, что именно эти изменения определяют развитие реномегалии как таковой у пациентов с ДН, поскольку количество клеток и площадь сосудов остаются практически неизменными [26].

В более ранних исследованиях их авторы указывали на увеличение размеров почек в самом дебюте СД, которое могло носить обратимый характер на фоне стойкой компенсации гликемии [21,22]. В дальнейшем эти данные, однако, не были подтверждены рядом авторов [6]. Было продемонстрировано, что в дебюте СД объем почек достоверно не отличается от ОП в контрольных группах, но закономерно увеличивается при развитии и прогрессировании микроальбуминурии. Так, увеличение ОП выявляют уже при появлении непостоянной микроальбуминурии, превышающей пороговые значения 20 мкг/мин [16]. Приведенные данные, скорее всего, не противоречат друг другу и могут отражать своевременность диагностики СД, эффективность раннего метаболического контроля и неоднородность обследованного контингента больных. По-видимому, реномегалия может быть связана со значительным увеличением перфузии почек на фоне гормональных и метаболических нарушений в самом дебюте СД, и в этом случае является полностью или частично обратимой. Отсутствие обратимости реномегалии у больных с достаточно большой длительностью СД (5-10 лет), которое продемонстрировано некоторыми авторами [18,19], вероятно, свидетельствует о развитии структурных изменений почечной ткани, т.е. формировании ДН *per se*. В то же время мы предполагаем, что и в развернутой (протеинурической) стадии ДН в генезе реномегалии, у

части больных также может играть роль и некоторая степень отека почечной ткани, проявляющаяся увеличением пирамид [4] по мере прогрессирования ДН. Это предположение частично подтверждается обнаруженной зависимостью между МПИ и длительностью течения СД 1 типа у пациентов с ДН.

В дальнейшем, как продемонстрировано в представляемой работе и ранее выполненных исследованиях, у больных с СД 1 типа по мере эволюции ДН до протеинурической стадии ОП несколько уменьшается, очевидно, за счет прогрессирования склеротических изменений [14]. Эти сведения подтверждают полученные нами данные о наличии отрицательной зависимости между ОП и длительностью течения СД у больных ДН. При этом ОП остается большим и достоверно не уменьшается даже при развитии ХПН при обоих типах СД. Аналогичные данные представлены и в других наблюдениях, в которых значимое уменьшение ОП было обнаружено только у больных с ДН в стадии выраженной ХПН при инсулинзависимом типе СД [6]. По-видимому, уменьшение ОП за счет склероза в значительной мере нивелирует сохраняющееся и даже прогрессирующее увеличение экстрацеллюлярного матрикса, касающееся как гломерулярных структур, так и интерстиция [10,11,20].

Данные о распространенности реномегалии при ДН у пациентов с СД 2 типа немногочисленны и противоречивы. Некоторые исследователи обнаруживали весьма низкую частоту реномегалии у инсулиннезависимых больных с микроальбуминурией [25]. Наряду с подобными данными есть наблюдения о неоднородности морфологических изменений среди микроальбуминурических случаев при СД 2 типа – помимо типичных признаков ДН находят значительную распространенность тубулоинтерстициальных изменений, ассоциированных с поражением сосудов [12]. Эти работы дали основание некоторым авторам считать, что при ДН у инсулиннезависимых больных реномегалия и гиперфильтрационные процессы в почечной ткани менее выражены, чем у пациентов с СД 1 типа [24]. С другой стороны, мы в проведенных ранее исследованиях обнаружили практически одинаковую и достаточно высокую распространенность реномегалии у больных с 1 и 2 типом СД и ДН в стадии постоянной протеинурии, достигающую 40% среди пациентов с СД 1 типа и 50% среди пациентов со 2 типом СД [2]. По-видимому, данный факт объясняет-

ся тем, что при прогрессировании ДН морфологические различия у больных с СД 1 и 2 типа стираются. Типичные признаки ДН находят у большинства инсулиннезависимых пациентов [3]. Наблюдают отчетливую экспансию мезангиального матрикса, увеличение объема клубочка (в среднем, в 1,6 раза), параллельно с прогрессированием артериологипертензии [20]. Как и при СД 1 типа с клинически явной ДН выявлены четкие связи между клубочковыми изменениями, включая площадь фильтрационной поверхности, скоростью клубочковой фильтрации и экскрецией белка [10,20]. Не противоречат этим наблюдениям полученные нами данные о положительных корреляциях между ПИ и СП при СД 1 типа, а также ПИ и ССг при СД 2 типа.

Таким образом, ОП у больных СД, в целом, отражает типичных для диабетического гломерулосклероза морфологических изменений в почечной ткани. Этим можно объяснить достоверную и положительную корреляционную связь между ОП и СП, как маркера тяжести поражения почечной ткани, при обоих типах СД (см. рис. 2 и 3).

Нами установлено, что инсулинзависимые пациенты с ДН и ОП ≥ 160 см³ имеют достоверно более низкую функциональную выживаемость, по сравнению с группами больных, имеющими меньшие ОП. Только ОП, среди других исследованных нами клинических параметров, был достоверно связан со сроками развития ХПН у инсулинзависимых больных по данным пошагового регрессионного анализа. Полученные данные позволили подтвердить предположения других исследователей [6,7] о том, что, по крайней мере, у инсулинзависимых пациентов, ОП является важным клиническим и прогностическим показателем. Он ассоциируется и возникновением ранних стадий ДН [18,19], и является фактором риска более быстрого развития ХПН. В группе больных с СД 2 типа ОП не вошел в число предикторов более быстрого наступления ХПН. Однако при развитии реномегалии, как и в случае СД 1 типа, нами была отмечена более низкая функциональную выживаемость этой группы больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, установлено, что у больных с ДН ОП является важным клиническим показателем. Развитие реномегалии имеет неблагоприятное прогностическое значение и связано с более быстрыми темпами развития ХПН у больных СД

1 типа и ДН. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения роли ОП в течении ДН у пациентов с инсулиннезависимым СД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Добронравов В.А., Жичихина А.А., Карпова И.А. и др. Нарушение липидного состава крови у больных с сахарным диабетом I типа с нефропатией // Нефрология – 2001. – Т. 5. №1. – С.82-85.
2. Крюкова Н.Ю., Дегтерева О.А., Добронравов В.А. Объем почек при диабетической нефропатии: связь с клиническими параметрами // Нефрология – 2001 – Т. 5, № 6 – С.60-64.
3. Рябов С.И., Клемина И.К., Ракитянская И.А., Добронравов В.А. Протеинурия при сахарном диабете: все ли случаи обусловлены гломерулосклерозом? // Нефрология. – 2000. – Т. 4. №4. – С.58-60.
4. Строкова Л.А., Дегтерева О.А. Опыт использования количественной нефросонографии в определении изменений в паренхиме почек у больных с гломерулонефритом // Впервые в медицине – 1995. – №1. – С.62.
5. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. // Тер. арх. – 1999. – № 6. – С. 38-41.
6. Banholzer P., Haslbeck M., Edelmann E. et al. Sonographische Grobenänderung der Nieren bei Typ-I-Diabetes als Früherkennungsmethode der diabetischen Nephropathie// Ultraschall. – 1988. – Bd. 9 – S.255-259.
7. Baumgartl H.-J., Sigi G., Banholzer P. et al. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – Vol. 13, N 3. – P. 630-634.
8. Brenner B.M., Hosteter T.H., Olson J.L. et al. The role of glomerular hyperfiltration in the initiation and progression of diabetic nephropathy // Acta Endocrinol.- 1981.- Vol.97, Suppl.242.- P.7-10.
9. Breyer J.A., Bain R.P., Evans J.K. et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy // Kidney Int. – 1996. – Vol. 50. – P. 1651-1658.
10. Caramori M.L., Kim Y., Huang C. et al. Cellular basis of diabetic nephropathy: 1. Study design and renal structural-functional relationships in patients with long-standing type 1 diabetes// Diabetes – 2002. – Vol. 51. – P.506-513.
11. Cordonnier D.J., Pinel N., Barro C. Expansion of cortical interstitium is limited by converting enzyme inhibition in type 2 diabetic patients with glomerulosclerosis. The Diabipsies Group// J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – Vol.10. – P.1253-1263.
12. Dalla Vestra M., Saller A., Bortoloso E. et al. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy// Diabetes Metab.- 2000. – Vol.26, Suppl. 4. – P.8-14.
13. Descamps O., Buyschaert M., Ketelslegers J. M. et al. Etude de la microalbuminurie dans une population de 653 patients diabétiques de type 1 et 2// Diabète Metab. – 1991. – Vol. 17, №5. – P. 469-475.
14. Feldt-Rasmussen B., Hegedus L., Mathiesen E.R. Kidney volume in type 1 (insulin-dependent) di normal or increased urinary albumin excretion: improved metabolic control// Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1991. – Vol.51. – P.31-36.
15. Fioretto P., Steffes M.W., Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM: levels of albuminuria // Diabetes. – 1994. – Vol.43. – P.1358-1364.
16. Frazer F.L., Palmer L.J., Clarey A. Relationship between renal volume and increased rates in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus// J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2001. – Vol.14. – P. 875-881.
17. Gundersen H.J., Kroustrup J.P., Mogensen C.E. et al. Early structural changes in glomerular capillaries and their relationship to long-term diabetic nephropathy// Acta Endocrinol.- 1981.- Vol. 97, Suppl. 242.- P.19-21.
18. Lawson M.L., Sochett E.B., Chait P.G., Balfe J.W. Effect

of puberty on markers of glomerular hypertension in IDDM// Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P.51-55.

19. Lawson M.L., Sochett E.B., Frank M.R. Intensive diabetes management decreases Na-Li countertransport in young subjects with type 1 diabetes and enlarged kidneys// J. Diabetes Complications. – 2000. – Vol.14. – P.333-339.

20. Matsumae T., Jimi S., Uesugi N. et al. Clinical and morphometrical interrelationships in patients with overt nephropathy induced by non-insulin-dependent diabetes mellitus. A light- and electron-microscopy study// Nephron – 1999. – Vol. 81. – P.41-18.

21. Mogensen C.E., Andersen M.J. Increased kidney size and glomerular filtration rate in untreated juvenile diabetes: normalization by insulin-treatment// Diabetologia. – 1975. – Vol.11. – P.221-224.

22. Mogensen C.E. Diabetes mellitus and the kidney// Kidney Int. – 1982. – Vol.21. – P. 673-675.

23. Osterby R., Bangstad N.J., Rudberg S. Follow-up study of glomerular dimensions and cortical interstitium in

microalbuminuric type 1 diabetic patients with or without antihypertensive treatment// Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15, N. 10. – P. 1609-1616.

24. Ritz E., Keller C., Bergis K. Nephropathy of type 2 diabetes mellitus// Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 12, Suppl.9. – P. 630-634.

25. Signorini A.M., Tanganelli I., Fondelli C. et al. Glomerular filtration and renal volume in type II diabetes (non-insulin-dependent): study in normal and microalbuminuria patients// Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. – 1991. – Vol.67. – P.767-772.

26. Steffes M.W., Schmidt D., McCreary R. et al. Glomerular cell number in normal subject and in type 1 diabetic patients// Kidney Int. – 2001. – Vol. 59. – P.2104-2113.

27. 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.

Поступила в редакцию 20.02.2002 г.

© Л.П.Хорошинина, М.Г.Рыбакова, О.Д.Яшмуров, Г.М.Нутфулина, А.Л.Арьев, Е.М.Агеенко, Т.А.Кочергина, С.В.Кирик, 2002
УДК 616.613-091.5:947.085:341.654 (471.23-2)

*Л.П.Хорошинина, М.Г.Рыбакова, О.Д.Яшмуров, Г.М.Нутфулина,
А.Л.Арьев, Е.М.Агеенко, Т.А.Кочергина, С.В.Кирик*

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ АУТОПСИЙНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ, ПЕРЕЖИВШИХ В ДЕТСТВЕ БЛОКАДУ ЛЕНИНГРАДА

*L.P.Khoroshinina, M.G.Rybakova, O.D.Yagmourov, G.M.Nutfulina,
A.L.Ariev, E.M.Ageenko T.A.Kochergina, S.V.Kirik*

HISTOLOGICAL AND MORPHOMETRICAL CHARACTERISTICS OF THE AUTOPSY RENAL TISSUE OF ELDERLY HUMANS WHO SURVIVED THE LENINGRAD SIEGE IN CHILDHOOD

Кафедра гериатрии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, кафедра патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербургский госпиталь для ветеранов войн, Россия

РЕФЕРАТ

Целью настоящего исследования было проведение гистологического и морфометрического исследования ткани почек у пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда (секционные данные). Применялась световая микроскопия и морфометрическое исследование с использованием компьютерной программы "Видео-тест". Получены достоверные данные, свидетельствующие о медленно развивающейся микроангиопатии на фоне возрастной инволюции капиллярной сети клубочков у пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда. Люди, пережившие в детстве блокаду Ленинграда и дожившие до 60–70-летнего возраста, имели специфические изменения почечной ткани, отличающиеся от характерных изменений инволютивного характера: при наличии более выраженных артериолосклеротических изменений отсутствовали клинические эквиваленты патологии, при наличии явно малой массы действующих нефронов отсутствовало быстрое вхождение в хроническую почечную недостаточность.

Ключевые слова: морфометрия почки, пожилые люди, блокада Ленинграда.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to perform a histological and morphometrical examination of the autopsy renal tissue of elderly humans who survived the Leningrad siege in their childhood. Light microscopy and morphometrical investigation with the computer program «Video-test» were used. The data obtained have revealed slowly developing microangiopathy against the background of the age-dependent involution of the glomerular capillary network in elderly people who survived the siege in Leningrad in their childhood. These people who lived till the age of 60–70 years had specific changes of the renal tissue different from the typical involution changes: in the presence of more marked arteriosclerotic alterations there were no clinical equivalents of the pathology, in the presence of evidently little mass of functioning nephrons there was no rapid entry in the chronic renal insufficiency.

Key words: morphometry of the kidney, elderly humans, Leningrad siege.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия значительный интерес вызывает проблема отдаленных последствий длительного голодания детей и подростков. В зарубежной литературе приводятся данные, свидетельствующие о состоянии здоровья взрослых людей, родившихся в период экономической депрессии в Англии [9,12,10,13 и др.] и во время 5-месячного голода (1944 – 1945 гг.) в Голландии [11,14, 15 и др.]. В научной литературе опубликовано сравнительно мало исследований по изучению отдаленных

последствий неблагоприятных условий блокады Ленинграда для здоровья взрослых людей, переживших в детстве голод, холод, психические и физические перегрузки [3,16]. В предыдущих сообщениях мы отмечали особенности соматической патологии у людей среднего и пожилого возраста, переживших в детстве блокаду Ленинграда [5-7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В настоящей публикации представлены данные, полученные при гистологическом и мор-

фометрическом изучении кусочков ткани почек, взятых при проведении аутопсий в Санкт-Петербургском госпитале для ветеранов войн. В исследование было включено 14 аутопсий, проведенных у 7 мужчин и 7 женщин, умерших в возрасте от 63 до 77 лет (средний возраст смерти был $72,6 \pm 1,1$ лет). Основную группу составили 7 женщин и 3 мужчин от 63 до 77 лет, средний возраст смерти был $72,3 \pm 1,4$ лет. В контрольную группу вошли 4 мужчин, от 73 до 74 лет, средний возраст смерти был $73,5 \pm 0,2$ года. Чтобы изучить возможные доклинические изменения в почках у пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда, в исследование не включались пациенты с клиническими проявлениями заболеваний почек, сахарным диабетом, ожирением, артериальной гипертензией. Аутопсийный материал (кусочки почки) фиксировался в нейтральном формалине, проводился по спиртам и хлороформу общепринятым способом, заливался в парафин. На микротоме из полученных парафиновых блоков нарезались срезы толщиной 5 мкм. Срезы почек окрашивали гематоксилин-эозином и на срезах почки ставили ШИК-реакцию с дополнительной окраской ядер гематоксилином. Полученные препараты анализировались методом световой микроскопии и морфометрически. Гистологическое и морфометрическое исследование проводилось в одних и тех же препаратах с соблюдением норм стандартизации, рекомендуемых при проведении гистологических исследований.

Морфометрический анализ осуществлялся при помощи исследовательского комплекса, состоящего из микроскопа «Аxiolab», цветной видеокамеры и видеокарты для ввода в компьютер изображения. Компьютерная морфометрия осуществлялась в системе анализа изображения «Видео-Тест», предназначенного специально для морфологического изучения гистологических препаратов. Морфологический анализ производился в два этапа. В начале на увеличении 50 (10 – увеличение объектива, 2,5 – увеличение микроскопа и в 2,5 раза – увеличение видеокамеры) в 10 последовательных полях зрения производился подсчет количества сохранившихся и склерозированных клубочков (рис.1).

На втором этапе морфометрическому анализу подвергались изображения, увеличенные в 100 раз (20 – увеличение объектива, 2,5 – увеличение микроскопа, 2,5 – раза увеличение видеокамеры). В анализируемом изображении выделялись клубочки, которые путем копиро-

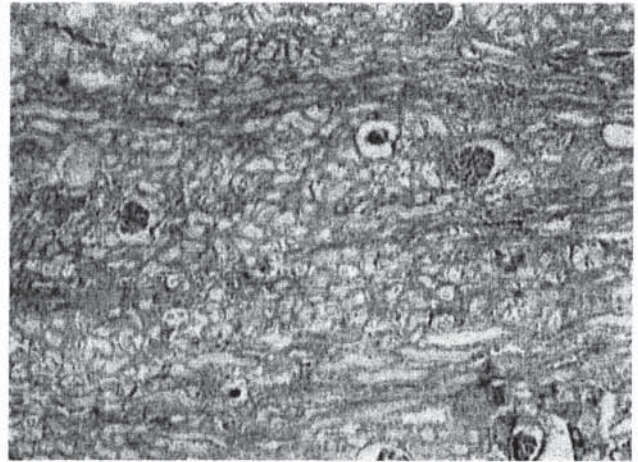


Рис.1. Гистологический препарат почки (увеличение 50), в котором производился подсчет сохранившихся и измененных клубочков.

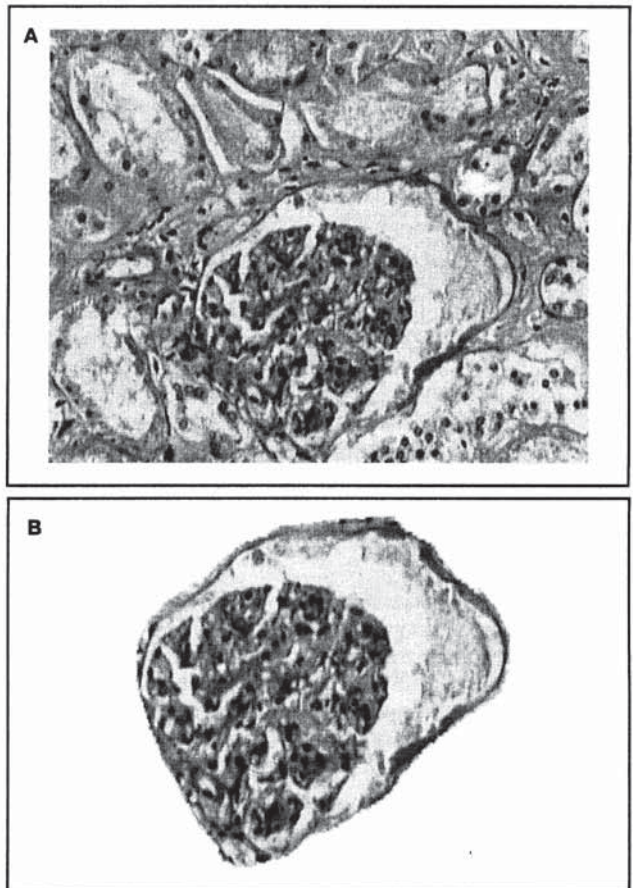


Рис. 2. Второй этап морфометрического исследования: А - гистологический препарат почки (увеличение 100) и В - выделенный клубочек.

вания переносили на новое (пустое) поле (рис. 2). Затем, используя метод бинаризации, автоматически определялась общая площадь клубочка и площадь капиллярной сети, включая нефротелий капсулы (рис.3).

Таким же образом, т.е. выделением и копированием в новое пустое изображение, выделялись склерозированные клубочки, в которых так же с помощью автоматической морфомет-

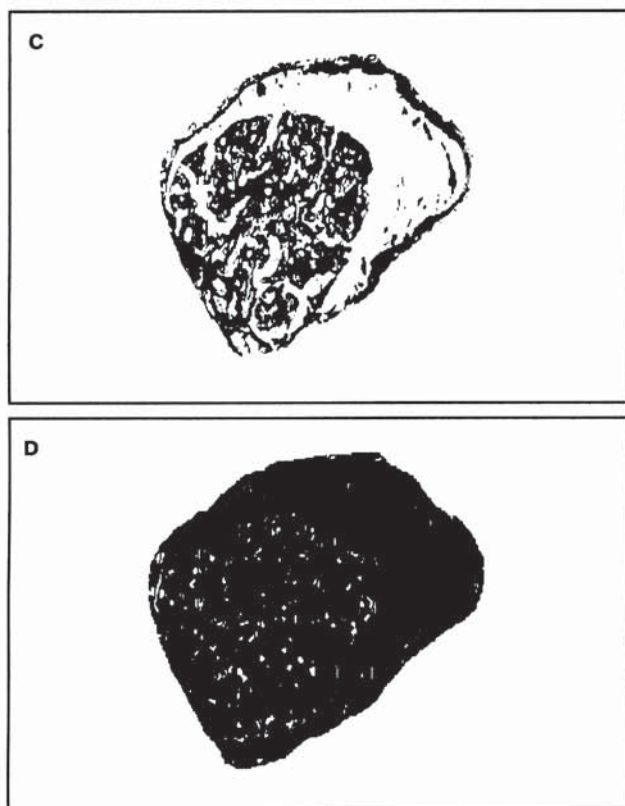


Рис 3. Третий этап морфометрического исследования. С - бинаризированный клубочек с выделенной полной площадью и D - площадью только капиллярной сети и нефротелия капсулы.

рии определялась общая площадь измененного клубочка.

Указанным способом было проведено 332 измерения (241 в основной группе и 91 в контрольной группе). Полученные величины суммировались, вычислялась средняя величина, ошибка средней, определялась достоверность ряда и коэффициент вариации. В математическую обработку брались величины с коэффициентом вариации не более 20 (в основном 15-18) и достоверностью ряда $p < 0,001$. Полученные результаты обрабатывались в программе GB-Stat PROFESSIONAL STATISTICS & GRAPHICS. VERSION 3.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенная световая микроскопия позволила выявить значительные изменения клубочкового аппарата ткани почек у контингента основной группы. Практически во всех препаратах отмечалось преобладание малокровия клубочков, тогда как в контрольной группе больше наблюдалось полнокровие капиллярных петель. Следует отметить, что в единичных случаях в препаратах основной группы также наблюдалось полнокровие петель клубочков, которое отличалось набуханием базальных

мембран, заметным при обычных исследуемых окрасках и разволокнением при ШИК-реакции. В ряде случаев выявлялись набухшие клетки эндотелия и увеличение клеточности за счет пролиферации мезенгиальных клеток, в отдельных случаях определялись сращения между петлями, а также склероз отдельных клубочков.

Кроме повреждения клубочкового аппарата, были отмечены повреждения канальцев и интерстициальной ткани: в канальцах наблюдалась вакуолярная и баллонная дистрофия, выраженность которой определялась механизмами развития тубулогенеза. В строме практически во всех случаях наблюдался отек, особенно выраженный в мозговом слое, склероз и небольшие лимфоплазмочитарные инфильтраты, расположенные чаще всего вокруг склерозированных клубочков. Во всех случаях наблюдалось уменьшение объема паренхимы почек, что было обусловлено склерозом и гиалинозом (склерогиалинозом) приблизительно 2/3 клубочков. В сосудах выявлялся выраженный гиперэластоз и эластофиброз мелких артерий и гиалиноз артериол.

Таким образом, проведенное гистологическое исследование выявило специфические, отличные от контрольных, изменения в структуре ткани почек пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда. В гломерулярном аппарате почек людей основной группы определялись выраженные процессы склероза и



Рис. 4. Средние значения общей площади склерозированных и несклерозированных клубочков у пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда.



Рис. 5. Средние значения площади капиллярной сети клубочков у пожилых людей, переживших в детстве блокаду Ленинграда.

гиалиноза, а поражение коркового слоя почек наблюдалось более чем в 50% препаратов.

Степень и распределение фиброзирования клубочков определялась при помощи морфометрического исследования и использования компьютерной программы "ВИДЕО-тест". С высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) в основной группе исследований была определена (рис. 4) меньшая общая площадь склерозированных и несклерозированных клубочков ($13561,7 \pm 715,3$ микрон против $19833,2 \pm 1187,5$ микрон в контрольной группе), меньшая площадь (рис. 5) капиллярной сети клубочков ($14808,0 \pm 766,8$ микрон против $19364,5 \pm 1004,4$ микрон в контрольной группе). Соотношение количества склерозированных к несклерозированным клубочкам составило в основной группе 1: 5,5 (против 1: 8,9 в контрольной группе), что свидетельствует о более частом выявлении склерозированных клубочков в изучаемых препаратах основной группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мы предполагаем, что полученные нами данные могут быть обусловлены экстремальными условиями питания людей основной группы, пережившими в детстве блокаду Ленинграда. К таким экстремальным моментам следует отнести не только алиментарную недостаточность, характерную для подавляющего числа жителей блокированного города, но и избыточное потребление воды (до 4-6 литров в сутки), поваренной соли (до 30 и более граммов в сутки) [2]. По мнению И.К.Шхвацабая [8], потребление в сутки около 25 граммов хлорида натрия вызывает развитие злокачественной артериальной гипертензии. Потребность в соли у ленинградцев была очень высокой и во время блокады, и после нее [4]. Поэтому, когда улучшилось питание населения и тормозящее влияние алиментарной дистрофии на развитие артериальной гипертензии уменьшилось, а солевая нагрузка осталась прежней, тогда и возникло значительное увеличение числа людей со стабильно высоким уровнем артериальной гипертензии, в том числе и высоким диастолическим давлением (вторая половина 1942 года, 1943 – 1944 гг.). Несмотря на кажущуюся тяжесть заболевания, прогноз чаще всего был благоприятным. В большинстве случаев после госпитализации наступало быстрое выздоровление, у ряда больных наблюдались рецидивы [1]. После окончания Великой

Отечественной войны длительные медицинские наблюдения за людьми, пережившими блокаду Ленинграда, не велись. Можно предполагать, что дожить до 65 – 70 лет смогли лишь те из детей и подростков блокированного Ленинграда, у которых оказались достаточно устойчивыми стресс-лимитирующие системы: ось гипоталамус – гипофиз – эндокринные железы, система РААС, адипозо-инсулярная ось и др. Однако, как показало наше исследование, люди, пережившие в детстве блокаду Ленинграда и дожившие до 60 – 70-летнего возраста, имели специфические изменения почечной ткани, отличающиеся от характерных морфологических изменений инволютивного характера. Мы полагаем, что экстремальные условия жизни в блокадном Ленинграде (стресс, голод, длительное недоедание, суррогатный характер продуктов питания и т.д.) явились крайне неблагоприятными факторами, воздействовавшими на организм подростков блокадного Ленинграда и во многом определившими формирование функциональных структур эндотелия, что привело к развитию стойких нарушений васкулярного гомеостаза в организме пожилых людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное гистологическое и морфометрическое исследование ткани почек у пожилых людей, переживших в подростковом возрасте блокаду Ленинграда, выявило медленно развивающуюся микроангиопатию на фоне возрастных изменений капиллярной сети клубочков. Специфичность изменений заключалась в более выраженных по сравнению с контролем артериолосклеротических изменениях, при отсутствии клинических эквивалентов патологии. Наличие явно малой массы действующих, интактных нефронов не сопровождалось быстрым вхождением в хроническую почечную недостаточность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клебанов Ю.А. К этиологии ленинградской блокадной гипертонии // Клин. мед. - 1995. - № 3. - С. 18-21.
2. Мясников А.Л. Классификация, клиника и лечение алиментарной дистрофии // Сб. работ под ред. А.Л. Мясникова. - Л.-М: Воениздат, 1945. - С. 3-15.
3. Рачков Б.М., Юрьев П.В., Макаров В.П. Исходы длительного голодания у лиц, переживших блокаду Ленинграда и членов их семей // Остеохондрозы и пограничные состояния: Сб. научн. трудов. - СПб., 1993. - С. 13-18.
4. Хвиливицкая М.И. Симптоматология // Ред. М.В. Черноруцкий. Алиментарная дистрофия в блокированном Ленинграде. - Л.: Медгиз, 1947. - С. 128-184.
5. Хорошина Л.П. Изменение частоты и характера со-

матических заболеваний у людей среднего и пожилого возраста, переживших блокаду Ленинграда в детском или подростковом возрасте (секционные данные) // Мат.науч.конф. "Жизнь и смерть в осажденном Ленинграде" – СПб.: Петрополис, 2001. – С.65-79.

6. Хорошинина Л.П. Отдаленные последствия длительного голодания детей и подростков // Барбер Д.Д., Дзенис-кевич А.Р. Жизнь и смерть в блокированном Ленинграде – СПб: "Дмитрий Буланин", 2001. – С.227-244.

7. Хорошинина Л.П., Гончаренко О.Т., Арьев А.Л. Частота заболеваний почек и мочевыделительной системы у взрослых людей, переживших в детском или подростковом возрасте блокаду Ленинграда // Нефрология. – 2000. – т. 4. – С. 131.

8. Шхвацабая И.К. Гипертоническая болезнь // Превентивная кардиология. – М:Медицина, 1987. – С.203-347.

9. Barker D.J.P., Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales // Lancet. – 1986. – Vol.1. – P.1077-1081.

10. Fall C.H.D., Osmond C., Barker D.J.P. et al. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women // B.M.J. – 1995. – Vol.310. – P.428-432.

11. Lumey L.H. In utero exposure famine and subsequent fertility: the Dutch famine birth cohort study // Amer. J. Publ.Heart. – 1997. – Vol.87, №. 12. – P.1962-1966.

12. Martyn C.N., Barker D. J.P., Jespersen S. et al. Growth in utero, adult blood pressure, and arterial compliance // Brit.Heart J. – 1995. – Vol.73. – P.116.-121.

13. Osmond C., Barker D.J.P., Winter P.D. et al. Early growth and death from cardiovascular disease in women // B.M.J. – 1993. – Vol.307. – P.1519-1524

14. Ravelli G.-P., Stein Z.A., Susser W. et al. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy // New Eng. J. Med.. – 1976. – Vol.295, №. 7. – P.349-354.

15. Ravelli A.C.J., Van der Meulen J.H.P., Osmond C. et al. Obesity at age of 50 year in men and women exposed to famine prenatally // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol.70, № 5. – P.811-816.

16. Stanner S.A., Bulmer K., Andres C. et al. Does malnutrition in utero determines diabetes and coronary heart disease in adulthood? Results from the Leningrad siege study, a cross sectional study // B.M.J. – 1997. – Vol.315. – P. 1342-1449.

Поступила в редакцию 17.04.2002 г.

© Ю.С.Михеева, А.М.Есаян, А.Ш.Румянцев, 2002
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.12-008.318

Ю.С. Михеева, А.М. Есаян, А.Ш. Румянцев

НАРУШЕНИЯ РИТМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

Yu.S. Mikheeva, A.M. Essaiyan, A.Sh. Rumyantsev

ARRHYTHMIAS IN CHRONIC HEMODIALYSIS TREATMENT

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

РЕФЕРАТ

Целью настоящего исследования было изучение частоты и факторов, способствующих развитию аритмий у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом. Основными методами диагностики были суточное Холтеровское кардиомониторирование в день проведения процедуры диализа, определение продолжительности интервала Q-T до и после гемодиализа и эхокардиография. Выявлено, что нарушения ритма встречаются у подавляющего большинства пациентов на программном гемодиализе. Факторами, влияющими на развитие наджелудочковых аритмий высоких градаций, являются увеличение размеров левого предсердия более 47 мм, анемия (гемоглобин менее 70 г/л) и увеличение массы тела в междиализный период более 3 кг. Независимыми предикторами желудочковых аритмий высоких градаций являются относительная гипокалиемия (увеличение коэффициента Na^+/K^+ крови выше 27 до гемодиализа и выше 38 после гемодиализа), критическое значение дисперсии QTc после гемодиализа более 68 мс и наличие клинических проявлений ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: аритмии, гипертрофия левого желудочка, гемодиализ.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to study the incidence of arrhythmias and risk factors in patients requiring the maintenance of chronic hemodialysis. The main diagnostic method was the 24-hour Holter cardiomonitroing in the dialysis day, measurements of QT interval before and after hemodialysis and echocardiography. Cardiac arrhythmias were revealed in the overwhelming majority of patients on program hemodialysis. Risk factors influencing the development of high gradation supraventricular arrhythmias were the increased (more than 47 mm) size of the left atrium, anemia (hemoglobin level less than 70 g/l) and the interdialysis weight gain of more than 3 kg. A relative decrease of the potassium level (increased blood coefficient Na^+/K^+ more than 27 before hemodialysis and more than 38 after hemodialysis), critical value of QTc dispersion after hemodialysis more than 68 mc and clinical manifestations of ischemic heart disease were independent predictors of high gradation ventricular arrhythmias.

Key words: arrhythmias, left ventricular hypertrophy, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее частыми причинами смерти больных, получающих заместительное лечение хроническим гемодиализом (ГД), составляя до 52% от общей летальности [3, 10, 13]. По данным почечного реестра США, в структуре смертности диализных пациентов от сердечно-сосудистых заболеваний ведущими нарушениями являются острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и нарушения ритма [12]. Именно нарушения ритма являются наиболее частой причиной внезапной кардиальной смерти, их наличие усугубляет течение ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности, тяжело переносится пациентами и ухудшает качество их жизни [4, 6, 8].

Проблема аритмий особенно актуальна для больных на программном ГД из-за наличия многообразных факторов риска их развития [5,

9]. К числу наиболее существенных относятся электролитные расстройства и гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) [1, 2, 7, 11, 14].

Тем не менее методы прогнозирования опасных нарушений ритма, причины возникновения и факторы, способствующие их развитию, изучены недостаточно. Для того чтобы иметь более четкое представление о частоте и характере аритмий, возможностях их предупреждения, что может способствовать снижению кардиальной смертности и улучшению качества жизни пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточностью (ХПН), предпринято настоящее исследование.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследован 51 больной на хроническом ацетатном ГД. М:Ж=22:29. Средний возраст $42,2 \pm 1,8$ года (колебания от 22 до 65 лет). Основными причинами ХПН были хронический

гломерулонефрит (71%) и сахарный диабет (10%). Продолжительность диализного лечения составила в среднем 39 месяцев. Эффективность ГД оценивалась по индексу КТ/V, который рассчитывали методом J.T. Daugirdas (1993). Колебания значений индекса КТ/V были от 1,0 до 1,4 (в среднем $1,01 \pm 0,24$).

Артериальная гипертензия (АГ) была у 47 больных. Длительность АГ – 8 лет.

Клинические проявления ИБС установлены у 13 больных (25%).

У всех больных определялись гемограмма, уровень электролитов и азотемии до и после сеанса ГД.

С целью выявления нарушений ритма выполнялись электрокардиография (ЭКГ) в 12 стандартных отведениях и суточное Холтеровское кардиомониторирование (КМ) на аппарате «Кардиотехника 4000» (Россия) с включением периода проведения ГД.

Интервал Q-T определялся до и после ГД и был скорректирован по частоте сердечных сокращений (ЧСС) по формуле Базетта (QTc). Дисперсия QTc (QTcdisp) определялась как разница между максимальным (QTcmax) и минимальным (QTcmin) значениями интервала QTc.

Эхокардиография (ЭХО-КГ) выполнялась на аппарате «Toshiba SSH-140A» (Япония) в М-модальном и двухмерном режиме. ГЛЖ определялась на основании индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ) по формуле R. Devereux (1977).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нарушения ритма были зарегистрированы методом КМ у 47 пациентов (92%), нарушения проводимости – у 10%, тогда как при анализе ЭКГ аритмии выявлены лишь у 5 (10%) пациентов. Пароксизмальные нарушения ритма были зарегистрированы только при срочном ЭКГ исследовании и лишь у 3 (6%) больных в момент появления клинических проявлений. Изолированные желудочковые аритмии (ЖА) были выявлены у 5 больных (10%), только наджелудочковые аритмии (НА) – у 13 (28%), а у 29 (62%) пациентов отмечены комбинированные варианты нарушений.

ЖА чаще появлялись у пациентов, получавших лечение хроническим ГД более 6 лет, тогда как НА выявлялись уже ко 2 году, а комбинированные нарушения ритма – после 3 лет терапии ГД.

Следует отметить, что в группе пациентов без аритмий количество часов ГД в неделю и, соответственно, индекс КТ/V были достоверно выше, чем у больных с нарушениями ритма ($F=3,16$, $p=0,03$).

У больных без аритмий уровень гемоглобина и эритроцитов был достоверно более высокий по сравнению с пациентами, у которых наблюдались НА ($t=1,71$, $p<0,05$; $t=1,98$, $p=0,03$, соответственно).

Нами не отмечено увеличения частоты аритмий во время сеанса ГД.

Частота «безболевого» ишемии составила 19%. Эпизоды «безболевого» ишемии миокарда в виде косонисходящей депрессии сегмента ST более 1 мм зарегистрированы только у пациентов с нарушениями ритма сердца, преимущественно в конце сеанса ГД, в области переднебоковой стенки левого желудочка.

НА выявлены у 42 больных (82%): одиночная наджелудочковая экстрасистолия (НЭ) до 30 в час у 41 больного (98%) и только у 1 больного – 184 в час; парная НЭ – у 12 больных (29%); групповая НЭ с ЧСС от 109 до 142 в минуту – у 6 больных (14%); пароксизмы наджелудочковой тахикардии (ПНЖТ) – у 5 больных (12%) с ЧСС от 111 до 128 в минуту и пароксизмы фибрилляции предсердий (ФП) – у 2 больных (5%). Структура НА представлена на рис. 1.

Значимые НА чаще регистрировались у женщин ($\tau=0,31$, $Z=3,22$, $p=0,001$) и у лиц пожилого возраста ($\tau=0,21$, $Z=2,13$, $p=0,03$). С частотой НА позитивно коррелировало увеличение размера левого предсердия более 48 мм ($\tau=0,42$, $Z=4,35$, $p<0,0001$). Факторами риска наджелудочковых тахикардий были также анемия ($\tau=-0,21$, $Z=-2,17$, $p=0,03$), увеличение массы тела в междиализный период более 3 кг ($\tau=0,23$, $Z=2,39$, $p=0,017$) и уровень натрия крови до начала ГД более 140 ммоль/л ($\tau=0,22$, $Z=2,25$, $p=0,02$). Недостаточное «очищение» крови по мочеvine ($\tau=-0,3$, $Z=-3,17$, $p=0,002$) и креатинину ($\tau=-0,32$, $Z=-3,27$, $p=0,001$) также способствовали развитию пароксизмов наджелудочковых тахикардий. ФП встречалась только при наличии клинических проявлений ИБС. Гиперкалиемия до ГД и относительная гипокалиемия после ГД не оказывали влияния на частоту НА высоких градаций ($p>0,05$).

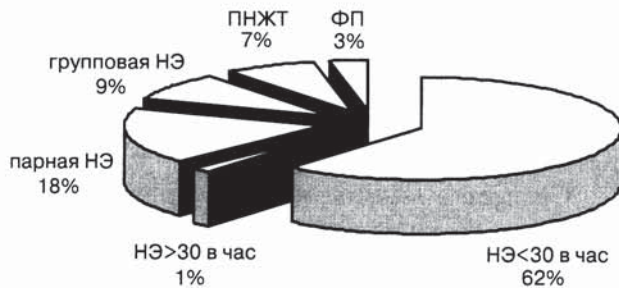


Рис.1 Структура наджелудочковых нарушений ритма.

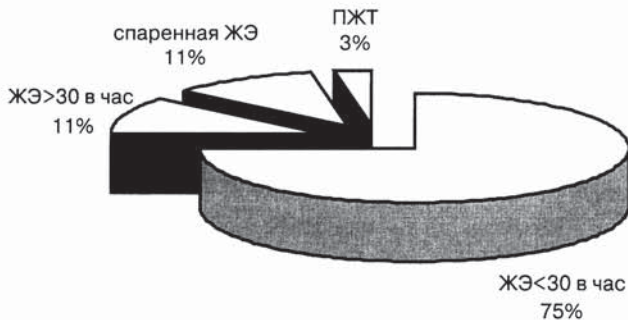


Рис.2 Структура желудочковых нарушений ритма.

Обнаружена прямая корреляционная зависимость между частотой госпитализаций в стационар и частотой таких нарушений ритма, как парная НЭ ($\tau=0,22$, $Z=2,21$, $p=0,027$), групповая НЭ ($\tau=0,26$, $Z=2,65$, $p=0,008$) и ПНЖТ ($\tau=0,25$, $Z=2,53$, $p=0,011$).

Интересно отметить, что у пациентов со значимыми НА частота диастолической дисфункции миокарда ЛЖ составила 56%, тогда как у больных со значимыми ЖА только 22%. У пациентов же без значимых аритмий она не регистрировалась вовсе. При этом увеличение частоты значимых НА сопровождалось снижением фракции укорочения ($\tau=-0,2$, $Z=2,05$, $p=0,04$).

ЖА зарегистрированы у 33 диализных больных (65%): у 27 (82%) – одиночная желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) с частотой до 30 в час; у 4 пациентов (12%) ЖЭ наблюдалась более 30 в час; у 4 (12%) – спаренная ЖЭ и лишь у 1 больного – неустойчивая желудочковая тахикардия. Структура ЖА представлена на рис. 2.

При уровне калия в сыворотке 4,5 ммоль/л и выше до ГД имело место уменьшение частоты спаренной ЖЭ ($\tau=-0,22$, $Z=-2,29$, $p=0,02$), а при снижении уровня сывороточного калия менее 3,5 ммоль/л после ГД увеличивалась частота их возникновения ($\tau=-0,33$, $Z=-3,41$, $p=0,0006$). Частота спаренной ЖЭ была прямо пропорциональна уровню кальция сыворотки до ГД ($\tau=0,28$, $Z=2,88$, $p=0,004$) и динамике его

увеличения после ГД ($\tau=0,28$, $Z=2,88$, $p=0,004$). Приведенные данные показывают нам важность электролитных расстройств в возникновении нарушений сердечного ритма.

Увеличение частоты ЖЭ более 30 в час и спаренной ЖЭ происходило прямо пропорционально увеличению частоты ИБС ($\tau=0,47$, $Z=4,85$, $p=0,000001$; $\tau=0,24$, $Z=2,43$, $p=0,01$, соответственно).

Одним из существенных факторов, способствующих появлению значимых ЖА, была относительная гипокалиемия, развивающаяся в процессе ГД. Последнюю мы оценивали по показателю отношения натрия к калию сыворотки: чем выше данный показатель, тем выше частота опасных ЖА ($\tau=0,2$, $Z=2,04$, $p=0,04$). Увеличение коэффициента натрий/калий сыворотки крови выше 27 до ГД и выше 38 после ГД является неблагоприятным прогностическим критерием развития опасных желудочковых тахикардий. Методом множественной пошаговой регрессии установлена зависимость между уменьшением отношения коэффициента натрий/калий до ГД к значению этого коэффициента после ГД (Δ натрий/калий) и увеличением значимости нарушений ритма:

Δ натрий/калий = $-5,77 + 0,42 \times \text{ГЛЖ} - 0,41 \times \Delta$ мочевина $- 0,31 \times \Delta$ средние молекулярные пептиды $- 0,26 \times \Delta$ вес за сеанс ГД $- 0,17 \times \text{вид аритмий}$ ($R^2=0,46$, $F=6,02$, $p<0,0001$).

Желудочковые тахикардии положительно коррелировали с QTсмх до и после ГД ($\tau=0,35$, $Z=3,61$, $p=0,001$; $\tau=0,3$, $Z=3,04$, $p<0,003$, соответственно) и QTcdisp до и после ГД ($\tau=0,3$, $Z=3,1$, $p<0,002$). Значения интервала Q-T возрастали по мере увеличения категории ЖА по градации B.Low. Опасность развития желудочковых тахикардий увеличивалась при значении QTcdisp после ГД 68 и более мс.

Очень важным, по нашему мнению, является установление статистически достоверной корреляции между ИМЛЖ и QTсмх до ($\tau=0,24$, $Z=2,43$, $p=0,015$) и после ГД ($\tau=0,22$, $Z=2,27$, $p=0,023$), QTcdisp до ($\tau=0,21$, $Z=2,17$, $p=0,03$) и после ГД ($\tau=0,23$, $Z=2,34$, $p<0,02$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя частоту нарушений ритма, выявленные при ЭКГ исследовании и при суточном КМ, можно заключить, что только при использовании Холтеровского мониторирования возможна достоверная диагностика аритмий.

На наш взгляд крайне интересна закономерность возникновения вариантов аритмий в за-

зависимости от продолжительности диализного лечения, а именно – увеличение частоты ЖА по мере увеличения длительности диализной терапии. При этом обращает внимание тот факт, что среди пациентов с ЖА значительно чаще выявлялась ИБС (60%). По-видимому, органические изменения коронарных сосудов играют существенную роль в возникновении именно ЖА.

Полученные результаты зависимости частоты аритмий от количества часов ГД в неделю могут косвенно указывать на существенную роль качества и «дозы» диализа в возникновении нарушений сердечного ритма.

Кроме того, немало важную роль играет анемия в качестве фактора риска развития аритмий, в частности наджелудочкового генеза.

Вопрос о влиянии непосредственно самой процедуры ГД на возникновение нарушений ритма остается спорным. Мы не отметили увеличения частоты аритмий во время проведения сеанса ГД. Можно согласиться с мнением С. Zoccali [15] в том, что терминальная стадия ХПН и диализное лечение вызывают структурные и гемодинамические изменения в сердечно-сосудистой системе, что само по себе способствует возникновению нарушений ритма, независимо от процедуры диализа.

ГЛЖ отмечена у подавляющего большинства больных с нарушениями ритма (94%), тогда как у пациентов без аритмий частота гипертрофии миокарда составила 25%. Кроме того, нарушения ритма сердца были выявлены у 92% диализных больных с клиническими проявлениями ИБС. «Безболевыми» ишемические изменения также регистрировались только у больных с аритмиями. Таким образом, можно прийти к заключению, что факторами, которые способствуют возникновению нарушений ритма, являются ИБС, гипертрофия миокарда, анемия и недостаточная «доза» диализа.

НА встречались у преобладающего числа обследованных пациентов. Наджелудочковые аритмии высоких градаций отмечены у 17 (33%) больных. Факторами, влияющими на развитие наджелудочковых аритмий высоких градаций, являются увеличение левого предсердия, анемия, большое увеличение массы тела в междиализный период и недостаточное «очищение» крови по мочеvine и креатинину за сеанс ГД.

Компенсаторная гиперфункция левого предсердия развивается у больных при ухудшении сократительной функции левого желудочка. Кроме того, гипертрофический вариант диастолической дисфункции левого желудочка мо-

жет способствовать повышению давления в полости левого предсердия и прогрессированию его дилатации. Увеличение и последующая дисфункция левого предсердия сопровождается увеличением частоты ФП, наджелудочковых пароксизмальных тахикардий, парной и групповой НЭ.

Таким образом, размер левого предсердия играет важную роль в развитии и прогрессировании НА высоких градаций и является фактором, способствующим усугублению сердечной недостаточности вследствие диастолической дисфункции левого желудочка.

ЖА высоких градаций регистрировались в 16% случаев. Возможно, это связано с тем, что все пациенты получали ацетатный диализ. Хотя прямых доказательств аритмогенного влияния ацетата на миокард не описано, все же показано, что высокие его концентрации вызывают депрессию миокарда, а небольшие дозы оказывают положительное инотропное действие, ведущее к увеличению сократимости миокарда. Таким образом, ацетат не совсем инертен для миокарда.

Электролитным сдвигам во время проведения ГД придается большое значение в возникновении нарушений ритма. В частности считается, что снижение уровня калия в конце ГД может спровоцировать как наджелудочковую, так и желудочковую аритмию. Определенную роль может играть ретенция натрия вследствие нарушения солевого режима пациентом. Однако нам не удалось установить статистически значимой связи между ЖЭ и уровнем калия до ГД. В то же время доказано, что относительная гипокалиемия после окончания сеанса ГД является одним из факторов риска ЖА высоких градаций. Заметим при этом, что уровень калия никогда не выходил за рамки нижнего уровня нормальных значений. Кроме того, интересна выявленная закономерность между коэффициентом натрий/калий сыворотки крови и частотой развития ЖА. Мы полагаем, что данный коэффициент может быть использован как интегральный показатель прогнозирования возникновения желудочковых нарушений ритма высоких градаций.

Не менее важным аспектом изучения аритмий, на наш взгляд, является их связь с коронарной патологией, в частности с атеросклеротическим поражением коронарных сосудов. Получена четкая достоверная зависимость между частотой возникновения ЖА высоких градаций и наличием клинических

проявлений ИБС. Таким образом, по-видимому, морфологическим субстратом для ЖА является атеросклеротическое поражение коронарных артерий, в отличие от НА, в отношении которых подобной закономерности установить не удалось.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что интервал Q-T является одним из важнейших предикторов развития опасных желудочковых нарушений ритма и тесно связан со структурной перестройкой миокарда. По-видимому, одним из важнейших процессов, лежащих в основе увеличения длительности интервала Q-T, является гипертрофия миокарда левого желудочка. Установление зависимости между ИМЛЖ и продолжительностью интервала Q-T позволяет рассматривать гипертрофию сердечной мышцы в качестве фактора, способствующего опасности возникновения желудочковых аритмий высоких градаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нарушения ритма сердца являются одним из наиболее распространенных сердечно-сосудистых осложнений у больных на хроническом ГД. Для их своевременной диагностики методом выбора является суточное Холтеровское кардиомониторирование и оценка динамики изменения продолжительности интервала Q-T до и после процедуры ГД.

Факторами риска НА высоких градаций являются увеличение размера левого предсердия, анемия и увеличение массы тела в междиализный период.

В генезе ЖА высоких градаций ведущую роль играет развитие относительной гипокалиемии после завершения сеанса ГД и наличие клинических проявлений ИБС. Предиктором развития опасных ЖА является критическое значение дисперсии QTc после ГД 68 и более мс и увеличение коэффициента натрий/калий крови выше 27 до ГД и выше 38 после ГД.

Гипертрофия миокарда левого желудочка является морфологическим субстратом, пред-

располагающим к развитию аритмий у больных с ХПН, получающих заместительное лечение программным ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волгина Г.В. Клиническая эпидемиология кардио-васкулярных нарушений при хронической почечной недостаточности (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 1-2. – С. 25-32.
2. Коношкова Р.Л. Нарушения ритма и ишемические изменения миокарда по данным Холтеровского мониторирования у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих терапию гемодиализом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2000. – 15 с.
3. Brown J.H., Hunt L.P., Vites N.P. et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. – 1994. – Vol. 9, № 8. – P. 1136-1142.
4. Cupisti A., Galetta F., Morelli E. et al. Effect of hemodialysis on the dispersion of the QTc interval // Nephron. – 1998. – Vol. 78, № 4. – P. 429-432.
5. Fabbian F., Catalano C., Lambertini D. et al. Clinical characteristics associated to atrial fibrillation in chronic hemodialysis patients // Clin. Nephrol. – 2000. – Vol. 54, № 3. – P. 234-239.
6. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // J. Am. Soc. Nephrol. – 1998. – Vol. 9, Suppl. 12. – P. S16-S23.
7. Kannel W.B., Cobb J. Left ventricular hypertrophy and mortality- results from the Framingham study // Cardiology. – 1992. – Vol. 81. – P. 291-298.
8. Morris S.T., Galiatsou E., Stewart G.A. et al. QT dispersion before and after hemodialysis // J. Am. Society Nephrol. – 1999. – Vol. 10, № 1. – P. 160-163.
9. Narula A.S., Jha V., Bali H.K. et al. Cardiac arrhythmias and silent myocardial ischemia during hemodialysis // Ren. Fail. – 2000. – Vol. 22, № 3. – P. 355-368.
10. Ritz E., Deppisch R., Stier E. et al. Atherogenesis and cardiac death: are they related to dialysis procedure and biocompatibility? // Nephrol. Dial. Transplant. – 1994. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. 165-172.
11. Spacek R., Gregor P. Ventricular arrhythmias in myocardial hypertrophy of various origins // Can. J. Cardiol. – 1997. – Vol. 13. – P. 455-458.
12. United States Renal Data System 1999 Data Report // Am. J. Kidney Dis. – 1999. – Vol. 34, Suppl. 1. – P. S87-S94.
13. Wallen M.D., Radhakrishnan J., Appel G. et al. An analysis of cardiac mortality in patients with new-onset end-stage renal disease in New York State // Clin. Nephrol. – 2001. – Vol. 55, № 2. – P. 101-108.
14. Wizemann V., Timio M., Alpert M.A. et al. Options in dialysis therapy: significant of cardiovascular findings // Kidney Int. – 1993. – Vol. 43, № 40. – P. 85-91.
15. Zoccali C. Cardiovascular risk in uraemic patients – is it fully explained by classical risk factors? // Nephrol. Dial. Transplant. – 2000. – Vol. 15. – P. 454-457.

Поступила в редакцию 4.03.2002 г.

© В.В.Архипов, 2002
УДК 611.611.018.001.41

В.В. Архипов

ОЦЕНКА СОХРАННОСТИ ФУНКЦИОНИРУЮЩЕЙ ПАРЕНХИМЫ ПОЧКИ

V.V. Arkhipov

THE ESTIMATION OF CONSERVATION OF THE FUNCTIONING RENAL TISSUE

Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

Результаты функциональной нагрузочной пробы с фуросемидом у детей контрольной группы, пациентов с единственной почкой и хронической почечной недостаточностью использованы для построения квалификационной модели сохранности функциональной паренхимы почки. Построены классификационные таблицы и формулы для вычисления классификационных значений новых случаев. Предложена классификация степени потери функционирующей паренхимы почки.

Ключевые слова: функционирующая почечная паренхима, функциональная проба с фуросемидом, единственная почка, функциональный дискриминантный анализ, классификационная функция.

ABSTRACT

Functional loading tests with furosemide were carried out in children of a control group and patients with a single kidney and chronic renal insufficiency. Based on the results of these tests a qualification model of conservation of the functioning renal tissue was developed. Classification tables and formulas for calculation of the classification values were made. The classification of the extent of loss of the functioning renal tissue was proposed.

Key words: functioning renal tissue, functional test with furosemide, single kidney, functional discriminant analysis, classification function.

ВВЕДЕНИЕ

На практике имеется необходимость в оценке не только функции почек, но и сохранности действующей паренхимы органа. Решение этой задачи наталкивается на трудности, связанные с процессами компенсации потерянной почечной массы. У человека клинические и лабораторные признаки хронической почечной недостаточности (ХПН) появляются тогда, когда остается примерно 25% нефронов [3]. Функциональных резервов одной почки и даже половины оставшейся достаточно для обеспечения экскреторной функции в результате значительной гипертрофии оставшихся нефронов; при этом не изменяется объем крови, содержание в ней электролитов и органических веществ [2].

Общепринятые методы исследования функционального состояния почек (концентрационная способность почек, клубочковая фильтрация по эндогенному креатинину, мочевины, креатинин и электролиты плазмы крови, кислотно-основное состояние крови др.), не могут быть использованы для оценки степени потери функционирующей паренхимы почек до развития ХПН.

Степень сохранности функциональных резервов почки и систем их регуляции определяется с помощью функциональных нагрузочных проб [4]. Такой пробой может быть функциональная нагрузочная проба с фуросемидом, позволяющая в процессе динамического исследования оценить диуретическую и ацидурическую реакции почки на диуретик [1,5,9,10].

Задачей настоящего исследования являлась разработка классификатора сохранности функционирующей паренхимы почки на основе результатов функциональной нагрузочной пробы с фуросемидом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовались дети в возрасте от 6 месяцев до 16 лет (средний возраст – 10,5 лет), которые наблюдались на нефрологических отделениях клиники Педиатрической медицинской академии и Детской городской больницы № 1. Базой исследования послужила группировка пациентов по группам (табл.1, 2). В качестве классифицирующего фактора выбран показатель (%) пред-

Таблица 1

Характеристика обследованных детей

Группа обследованных	Число детей	
	абс.	%
Контрольная группа	22	33,3
Единственная почка вследствие:		
· Гидронефроза	21	31,8
· Травмы	5	7,5
· Карбункула	1	1,5
· Гипоплазии	1	1,5
· Кистозной дисплазии	4	6,1
Всего	32	48,5
Хроническая почечная недостаточность, II стадия:		
· Хронический гломерулонефрит	2	1,0
· Гидронефроз	7	10,6
· Нефропатия после гемолитико-уремического синдрома	2	3,0
· Кистозная дисплазия	1	1,5
Всего	12	18,2
Итого	66	100

полагаемой сохранности функционирующей ткани почки. Для выявления различий между группами проведен анализ объединенной совокупности ответа почки на функциональную нагрузочную пробу с фуросемидом по 15 признакам в течение 3 часов действия диуретика (диурез, pH мочи, экскреция титруемых кислот и аммония, аммонийный коэффициент).

Из обследованных детей, объединенных в группы, была сформирована классификационная модель. При отборе индивидуумов для формирования модели пропущенные данные результатов заменены средними значениями.

Больные с ХПН, стадия субкомпенсации, использовались для формирования группы с сохранностью 30% почечной паренхимы. В группу с потерей 50% паренхимы почки вошли пациенты с единственной почкой. Дети, имеющие 100% нефронов, составили контрольную группу (см. табл.2).

Больные находились на обычном режиме и диете, соответствующей форме и периоду забо-

левания. Исследование проводилось утром натощак. Фуросемид (Lasix) вводился внутримышечно в дозе 1 мг/кг массы тела после предварительного опорожнения мочевого пузыря. Моча собиралась под слой вазелинового масла через 1, 2 и 3 часа путем самопроизвольного мочеиспускания. Если исследование производилось через 2–3 часа после сбора мочи, то полученные порции хранились в холодильнике при температуре + 4°C.

Измерялся объем каждой порции и pH мочи (pH-метром). Титруемые кислоты (ТА) и аммоний (NH_4^+) в моче определялись титрометрическим методом по K.Jorgensen в модификации J.C.M.Chan [7,8].

Ход исследования: определялась первоначальная величина pH в 5 мл мочи (проба) и воды (контроль), которые затем титровались 0,1 н раствором NaOH до pH 7,4. Далее к пробе и контролю добавляли 5 мл 8%-ного раствора формальдегида. После экспозиции в течение 1 минуты и размешивания выполнялось титрование 0,1 н раствором NaOH до 7,4. Титрование мочи до физиологического pH крови (7,4) выполнялось для определения титруемых кислот, а дополнительное титрование до pH 7,4 после добавления формальдегида–аммония. При взаимодействии формальдегида и NH_4^+ , присутствующего в моче, выделяются ионы водорода (H^+): $6\text{CH}_2\text{O} + 4\text{NH}_4^+ \rightarrow 6\text{CH}_2\text{NH}_4^+ + 6\text{H}_2\text{O} + 4\text{H}^+$. Из каждого иона NH_4^+ выделяется один ион H^+ .

Полученные показатели в ммоль/л переводились в мкмоль/мин с учетом объема выделенной мочи, времени исследования и поверхности тела ребенка.

Оценивались переменные по данным функциональной нагрузочной пробе с фуросемидом (диурез, pH мочи, экскреция титруемых кислот и аммония, аммонийный коэффициент).

Статистический анализ: для построения классификационной модели сохранности почечной

Таблица 2

Функциональное состояние почек у обследованных детей

Группы обследованных	Предполагаемая сохранность функционирующей почечной паренхимы, %	Характеристика группы	Код группы
Контрольная группа	100	Дети без гломерулярных и канальцевых повреждений с нормальными суммарными показателями функций почек	100
Единственная почка	50	Больные с единственной почкой и нормальными суммарными показателями функций органа	50
Хроническая почечная недостаточность, II стадия	30	Пациенты с уровнем клубочковой фильтрации 50 – 30 мл/мин · 1,73 м ²	30

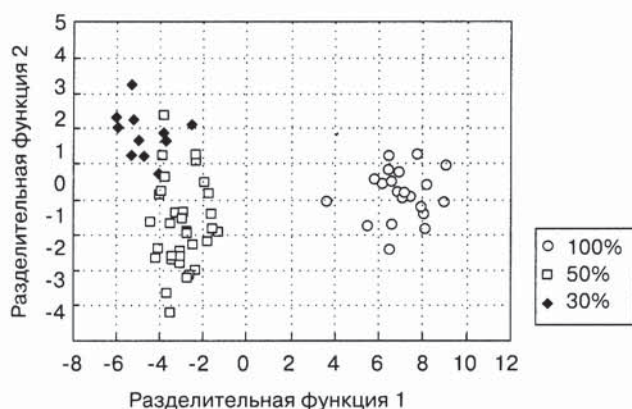


Диаграмма рассеяния значений ответа почки на функциональную нагрузочную пробу с фуросемидом в плоскости двух канонических дискриминантных функций.

массы использовался дискриминантный анализ. Для оценки результатов анализа использовались значения статистики лямбда (λ) Уилкса (Wilks lambda), значений F-критерия, уровня значимости (p), квадрата расстояний Махаланобиса. Значения λ Уилкса близкие к 0 свидетельствуют о хорошей дискриминации (лат. *discriminantis* – различающий, разделяющий), а показатели, лежащие около 1, указывают на плохую дискриминацию. На основе данных, полученных при действии диуретика, производилась классификация объекта исследования. С помощью классификационных функций вычислялись значения (метки) объектов. Новый объект относился к тому классу, для которого классификационное значение было максимальным.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным дискриминантного анализа λ Уилкса близка к нулю (0,020), что подтверждает разделение групп. Достоверность разделения определена уровнем значимости F-критерия, связанного с λ Уилкса (23,84, $p < 0,00001$). Уровни значимости и квадраты расстояний Махаланобиса между их центрами также указывают на разделение групп, формирующих модель (табл.3).

Результаты дискриминантного анализа отражены в диаграмме. Как видно из диаграммы, группа с кодом 100 отчетливо отстоит от других

в плоскости разделяющей функций 1. По вертикальной оси (разделяющая функция 2) наблюдается смещение точек группы с кодом 50 вниз относительно центральной линии.

Работа классификатора представлена в табл.4. Лучшие результаты классификации обследуемых индивидуумов получены в группе с кодом 100 (100 %). В группах с кодом 50 и 30 число правильно классифицируемых случаев превышало 90 %. Средний показатель верно классифицируемых случаев в модели – 95,45 %.

По результатам дискриминационного анализа переменных построена классификационная таблица и формула для вычисления классификационных значений (меток) новых случаев в группах с кодом 100, 50 и 30 (табл.5).

ОБСУЖДЕНИЕ

В квалификационной модели дети контрольной группы, пациенты с единственной почкой и ХПН разделяются по результатам нагрузочной пробы. Квалификационная модель для оценки функционирующей массы почечной ткани построена не на основе суммарных результатов какой-либо отдельной функции почек, определяемой в обычном режиме, а на нескольких показателях, полученных при динамическом исследовании (в течение трех часов действия диуретика). В конечном итоге на результаты функциональной нагрузочной пробы с диуретиком оказывают влияние морфологические изменения в ткани почек и процессы, обеспечивающие функции почек – клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция и секреция.

Классификационная модель позволяет у пациента с патологией почек диагностировать степень сохранности функционирующей почечной паренхимы на всех стадиях болезни, а не только при ХПН, когда процессы компенсации несостоятельны.

Морфологические изменения в почках могут длительное время не проявляться какой-либо клиникой, а показатели, используемые для

Таблица 3

Показатели функционального дискриминантного анализа в группах классификационной модели

Код группы	Уровень значимости разделения групп, (p)			Квадрат расстояний Махаланобиса между центрами групп		
	100	50	30	100	50	30
100	-	0,000000	0,000000	-	106,22	143,57
50	0,000000	-	0,0000033	106,22	-	9,80
30	0,000000	0,000033	-	146,57	9,80	-

Таблица 4

Результаты работы классификатора

Код группы	Доля верно классифицируемых случаев, %	Код группы		
		100	50	30
		Число случаев		
100	100,00	22	0	0
50	93,94	0	31	2
30	90,91	0	1	10
Всего	95,45*	22	32	12

*- средние значения

Таблица 5

Классификационная таблица

Показатели	Коды групп		
	100	50	30
V-1	0,455	0,017	0,001
AK-1	1,439	0,900	0,690
V-3	-7,154	-2,549	-1,196
NH ₄ ⁺ -3	0,408	0,100	0,062
NH ₄ ⁺ -2	0,251	-0,021	-0,075
pH-3	52,968	46,488	51,038
pH-1	27,975	28,720	25,914
AK-3	0,373	0,192	0,221
NH ₄ ⁺ -1	-0,713	-0,517	-0,529
TA-1	2,331	1,720	1,561
TA-2	-0,123	0,282	0,441
pH-2	-31,427	-22,925	-22,296
TA-3	0,911	1,027	0,890
Constant	-287,436	-195,982	-193,338

Примечание: V – диурез, мл/мин · 1,73 м²; pH мочи, ед.; TA- экскреция с мочой титруемых кислот, мкмоль/мин · 1,73 м²; NH₄⁺- экскреция с мочой аммония, мкмоль/мин · 1,73 м²; AK- аммонийный коэффициент, %; 1, 2, 3- 1-й, 2-й и 3-й час действия фуросемида.

Таблица 6

Классификация степени потери функционирующей почечной паренхимы

Степень	% потери функционирующей паренхимы почки
I степень (легкая)	100-50 %
II степень (средней тяжести)	50-30 %
III степень (тяжелая)	< 30 %

оценки функции почек в общей практике, оставаться нормальными. Чем выше потенциал компенсаторно-приспособительных реакций у данного индивидуума, тем дольше сохраняется бессимптомный доклинический период болезни, не ощущаемый больным и неведомый врачу [6]. По этой причине в клинической практике желательно использовать методы оценки

состояния пациента до развития ХПН, позволяющие предположить степень сохранности паренхимы на основе его функции. Предлагаемый подход к определению степени потери функционирующей почечной паренхимы позволяет определить этот показатель не только при ХПН, но и в период полной функциональной компенсации, когда сохранены параметры гомеостаза.

Рабочая классификация степени потери функциональной почечной паренхимы представлена в табл. 6.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Функциональный дискриминантный анализ результатов нагрузочной пробы с диуретиком у детей контрольной группы, больных с единственной почкой и ХПН показал достоверность их разделения. Функции классификации этих групп могут быть использованы для построения квалификационной модели степени сохранности почечной паренхимы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Архипов В. В., Ривкин А. М. Фуросемид в оценке функции почек и исследовании состояния различных отделов мочевой системы. Обзор литературы// Урология и нефрология. – 1991. – № 2 – С. 63–66.
2. Длогуа Г., Кршечек И., Наточин Ю.В. Онтогенез почки. – Л.: Наука, 1981. – С. 44.
3. Минкин Р.Б. Болезни почек. – СПб.: Дорваль, 1994. – С. 61.
4. Наточин Ю.В. Функциональная и молекулярная нефрология в анализе дисфункции почки// II съезд нефрологов России. Сборник материалов. – 18-22 октября 1999 г. – Москва, С. 189.
5. Папаян А.В., Ривкин А.М., Архипов В.В. Оценка дистальной ацидификации мочи при заболеваниях почек у детей// Вопр.охран.мат. –1987. – № 7.–С. 32–35.
6. Саркисов Д.С. Существуют ли так называемые функциональные болезни? // Клин. мед. –1994. –Т. 72, № 2. – С. 71–74.
7. Chan J.C.M. The rapid determination of urinary titratable acid and ammonium and evaluation of freezing as a method of preservation// Clin. Biochem. –1972. – Vol. 5. – P. 94 –98.
8. Jorgensen K. Titrametric determination of the net excretion of acid/base in urine//Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1957. – Vol. 9. – P. 287–291.
9. Rodriguez - Soriano J., Vallo A. Renal tubular hyperkalemia in childhood// Pediatr. Nephrol. – 1988. – Vol. 2. – P. 498 – 509.
10. Rodriguez - Soriano J., Vallo A., Castello G. R. et al. Defect of urinary acidification in nephrotic syndrome and its correction by furosemide// Nephron. – 1982. –Vol.32, N 4. –P.308–313.

Поступила в редакцию 20.03.2002 г.

© Е.Д. Суглобова, Ю.А. Борисов, А.Н. Васильев, П.В. Гавриленков, В.В. Козлов, Д.Б. Сапожников, А.В. Смирнов, В.Н. Спиридонов, 2002
УДК 577.352.465:537.311

*Е.Д. Суглобова, Ю.А. Борисов, А.Н. Васильев, П.В. Гавриленков,
В.В. Козлов, Д.Б. Сапожников, А.В. Смирнов, В.Н. Спиридонов*

К ВОПРОСУ О МОНИТОРИНГЕ СОСТАВА ДИАЛИЗИРУЮЩИХ РАСТВОРОВ: ОДНОЗНАЧНОГО СООТВЕТСТВИЯ ЭЛЕКТРОПРОВОДНОСТИ И КОНЦЕНТРАЦИИ ИОНОВ НАТРИЯ НЕ СУЩЕСТВУЕТ!

*E.D.Suglobova, Yu.A.Borisov, A.N.Vasiliev, P.V.Gavrilenkov, V.V.Kozlov,
D.B.Sapozhnikov, A.V.Smirnov, V.N.Spiridonov*

CONTRIBUTION TO MONITORING OF THE COMPOSITION OF DIALYZING SOLUTIONS: THERE IS NO SIMPLE CORRESPONDENCE OF ELECTRIC CONDUCTIVITY AND SODIUM ION CONCENTRATION!

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедры пропедевтики внутренних болезней и биохимии, отделение хронического гемодиализа, лаборатория урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова, АОЗТ «Меделен», Россия

РЕФЕРАТ

Показано, что коэффициент корреляции между электропроводностью диализирующего раствора и содержанием в нем ионов натрия при параллельном определении этих величин на аппаратах «искусственная почка» производства B. Braun HD-secura составляет $0,885 \pm 0,062$. Максимальные различия при этом могут превышать 4,5%, что в пересчете на концентрацию Na^+ составляет 6 ммоль/л. На основании полученного массива данных выведена расчетная формула, связывающая кондуктометрические показатели с концентрационными.

Ключевые слова: гемодиализ, диализирующие растворы, концентраты, электропроводность, концентрации электролитов.

ABSTRACT

It was shown that the coefficient of correlation between electric conductivity of the dialyzing solution and the content of sodium ions in it in the parallel determination of these values with the apparatus «artificial kidney» manufactured by B. Braun HD-secura was 0.885 ± 0.062 . The maximum difference may be higher than 4.5%, that is 6 mmol/l when calculated according to the concentration of Na^+ . Based on the data obtained a calculation formula was deduced connecting the conductometrical indices with the concentration ones.

Key words: hemodialysis, dialyzing solutions, concentrates, electric conductivity, concentration of electrolytes.

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшие базовые характеристики процедуры гемодиализа – его надежность и адекватность, устанавливая уровень качества самочувствия диализных больных и требуют постоянного и строгого контроля, одним из центральных моментов которого является точная рецептура приготовления диализирующего раствора. В последнее время все большее число диализных центров ориентируются на использование солей фабричного изготовления. В этом случае производитель гарантирует качественный и количественный состав навесок солей, обеспечивающий качество концентрата диализирующего раствора. Ионный состав конеч-

ного диализирующего раствора, поступающего в диализатор, может варьироваться в определенных пределах в соответствии с назначениями врача. В случае бикарбонатного диализа соотношение между различными компонентами задается пропорцией между концентратами «А» и «В». При этом, если концентрацию иона натрия в конечном растворе можно корректировать путем смешивания в определенных пропорциях обоих концентратов, то концентрации остальных катионов определяются исключительно количеством используемого концентрата А. В связи с этим чрезвычайную важность приобретает вопрос об адекватности, точности, воспроизводимости и надежности градуировочных систем аппарата.

В процессе приготовления диализирующего раствора для контроля степени разведения концентрата в аппаратах «искусственная почка» измеряется электропроводность с помощью встроенной кондуктометрической ячейки.

Электропроводность смешанного раствора электролитов обычно рассчитывают с учетом валентности, концентрации и эквивалентной электропроводности индивидуальных ионов [7]. При этом большинство уравнений для оценки эквивалентной электропроводности [9] могут применяться только для концентрации электролита, не превышающей 0,01 моль/л и только для «чистых» растворов, то есть растворов индивидуального электролита. Для диализирующих же растворов, являющихся более концентрированными многокомпонентными системами, ориентиром при расчетах удельной электропроводности может служить уравнение Шедловского:

$$\lambda_c = \lambda_0 - (B_1\lambda_0 + B_2)\sqrt{c} + b'c(1 - B\sqrt{c}), \quad (1)$$

где B_1 и B_2 – постоянные величины, теоретически вычисляемые в соответствии с теорией Фоуса-Онзагера [3, 9]; b' – экспериментальный «подгоночный» коэффициент.

Данное уравнение включает в себя постоянные величины, теоретически вычисляемые в соответствии с теорией Фоуса-Онзагера [3, 9].

Однако рассчитать электропроводность смешанного раствора электролитов в этом случае можно лишь с большим приближением, поскольку «подвижность» данного иона при замещении нескольких ионов одного вида изменяется даже при постоянстве общей ионной концентрации. Следовательно, если «подвижности» ионов с зарядами одного знака различаются, то каждый из электролитов в составе смеси влияет на «подвижность» другого.

Таким образом, расчет электропроводности, даже при известных концентрационных соотношениях компонентов смешанного раствора, достаточно сложен. Следует также подчеркнуть, что в области используемых концентраций шкалы электропроводности, с одной стороны, сильно зависят от температуры [2]. Вместе с тем, они претерпевают разнонаправленные изменения даже при незначительных вариациях степени диссоциации и, следовательно, коэффициентов активности отдельных ионов. Поэтому пользоваться приближениями Дебая-Хюккеля для расчетов коэффициентов активности [5] при ионной силе, превышающей 0,15, нельзя. Можно лишь утверждать, что средние ионные коэффициенты активности слабых электролитов – уксусной и угольной

кислот, входящих в состав компонента А, изменятся в большей степени, чем коэффициенты активности всех остальных компонентов диализирующего раствора, и, таким образом, самой лабильной в данном случае окажется величина рН.

Подводя итог вышесказанному, следует заключить, что:

- оценка электропроводности многокомпонентных систем – при достаточно высоких концентрациях – требует специальных экспериментальных приближений,

- контроль диализирующих растворов должен быть селективным, а поставщики солевых наборов для приготовления растворов – надежными. Некоторые соли, например, хлориды калия и аммония, практически неразличимы визуально; значения эквивалентной электропроводности многих растворов электролитов также близки, и кондуктометр не отличает раствор одной соли от раствора другой [6]. Почему же именно кондуктометрия, при всех ее недостатках, остается контрольным методом в процессе эксплуатации аппаратов «искусственная почка» (АИП)? Это, вероятно, связано с удобством и простотой в использовании кондуктометрической ячейки. К тому же конструкция кондуктометра предусматривает возможность его замены. Однако если устройство промывается регулярно и тщательно и рабочие части электродов не загрязняются поверхностно-активными веществами, то ячейка может работать почти неограниченное время. В стоимостном отношении кондуктометрический блок также предпочтительнее потенциометрического блока ионселективных электродов. К сожалению, естественный референтный метод [8] – пламенная фотометрия – вообще не может быть применен в режиме «on line», да и в режиме отбора отдельных проб на пламенном фотометре без кислородной горелки можно определить лишь концентрации ионов щелочных металлов, но не двухвалентных катионов и не концентрацию протонов [4].

По-видимому, именно дешевизна, долгосрочность службы и простота в работе стали причинами повсеместного использования кондуктометрических ячеек в качестве контрольных на «искусственных почках». Поэтому так важны точная настройка АИП и строгий метрологический контроль показателей электропроводности в соответствии с электролитной концентрационной шкалой для обеспечения высокого качества гемодиализной процедуры. Традиционно на отделениях гемодиализа выставляют на АИП эквивалент Na,

основываясь на показаниях кондуктометра. При этом очень часто формально приравнивают показатели электропроводности (в мСм/см $\times 10$) к молярному содержанию иона (в ммоль/л). Такое искусственное «однозначное соответствие», несомненно, удобно для инженерного состава, поскольку контролировать показатели легче визуально. К тому же, в справочнике «Handbook of Dialysis» [10] приведен график прямо пропорциональной зависимости электропроводности диализата от концентрации в нем натрия.

На отделении гемодиализа СПбГМУ в течение последних восьми лет ведется постоянный контроль состава диализных концентратов и диализирующих растворов, для чего создана специальная служба. В рамках широкомасштабной программы улучшения качества жизни больных, находящихся на хроническом гемодиализе, сформулирована задача настоящей работы. Целью настоящего исследования явилось определение правомерности замены данных о концентрации ионов натрия в диализирующем растворе данными об электропроводности этих растворов при калибровке АИП и/или установление однозначного соответствия между указанными данными при выполнении технических условий для таких АИП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для работы были выбраны 11 АИП «HD secuga» производства «В. Braun» (Германия). Их тестирование по электропроводности диализирующих растворов проводилось в течение 63 недель. Система измерения и контроля электропроводности в данных АИП была снабжена термокомпенсатором, обладала устойчивостью к химическому воздействию на протяжении длительного времени и электрически изолировалась от контролируемой жидкости. Систематическая ошибка измерения электропроводности в такой системе составляла $\pm 0,2$ мСм/см. Перед каждой процедурой гемодиализа измерительные усилители проходили автоматическое тестирование.

Контроль загрязнения электродов в системе измерения и контроля электропроводности осуществлялся автоматически посредством дублирующей ячейки, установленной вслед за основной. Дублирующая ячейка отличалась от основной значением константы (константа ячейки – отношение расстояния между электродами к их площади). Критерием загрязнения электродов служил сигнал тревоги, обусловленный рассогласованием показаний электропроводности между основной и дублирующей ячейками.

Тестирование АИП заключалось в сравнении величины электропроводности, условно называемой C_e , фиксируемой кондуктометрической ячейкой при прохождении через нее диализирующего раствора, и концентрации ионов натрия, определяемой в диализирующем растворе, взятом на входе в диализатор.

Концентрация ионов натрия определялась ионометрически, на анализаторе Fresenius EF. При ежедневной калибровке с использованием штатных растворов систематическая ошибка натриевого электрода анализатора Fresenius EF не превышала 2%. При проведении процедуры в рабочем диапазоне концентраций Na^+ она соответствовала не более чем $\pm 2,7$ ммоль/л. Такая высокая точность была неоднократно подтверждена и при использовании весового метода приготовления модельных растворов (приготовление раствора рассчитанной концентрации по сухим навескам химически чистых солей). В относительно редких случаях, при работе вне границ рабочего концентрационного интервала (132–142 ммоль/л), при использовании более или менее концентрированных диализирующих растворов, точность определения концентрации натрия повышали путем подбора соответствующих калибровочных растворов с концентрацией Na^+ , выходящей за узкий стандартный концентрационный диапазон.

Концентраты диализирующих растворов готовили из солевых наборов производства АОЗТ «Меделен» (Санкт-Петербург).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первоначально исследовали АИП на тождественность по измерению концентраций Na^+ , получаемых при разбавлении концентратов в ходе формирования диализирующего раствора, с использованием критерия Kruskal-Wallis (H-тест). Величина H при этом составила $H_{Na} = 69,29$ ($p < 0,0001$). Аналогичное тестирование было произведено по концентрации K^+ и Ca^{2+} . Были получены значения $H_K = 18,393$ ($p = 0,031$) и $H_{Ca} = 61,435$ ($p < 0,0001$), соответственно. Затем исследование на тождественность АИП по критерию Kruskal-Wallis произвели и по электропроводности $H_{cond} = 165,115$ ($p < 0,0001$).

На втором этапе таким же образом тестировали отдельные АИП во времени (на протяжении случайно выбранных 10 недель из 63-недельного эксперимента): $H_{week Na} = 19,792$ ($p = 0,0193$), $H_{week K} = 30,422$ ($p = 0,0004$), $H_{week Ca} = 12,167$ ($p > 0,1$), $H_{week cond} = 2,121$ ($p > 0,1$). Проведенный статистический анализ привел к выводу о необходимости динамического анализа данных для каждого АИП в

Таблица 1

**Данные тестирования АИПов HD-secura отделения гемодиализа
СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова**

№ аппарата	Количество измерений	Концентрация Na в диализном растворе, ммоль/л	Показатель электропроводности, $\times 10$ мСм/см	Достоверность различия p	Разность парных значений	Достоверность различия p	Коэффициент корреляции	Достоверность различия p	Макс. ошибка, в %	Средняя ошибка, в %
1	60	138.90 $\pm$ 0.29	139.90 $\pm$ 0.23	<0.05	-0.943 $\pm$ 0.207	<0.001	0.706 $\pm$ 0.093	<0.001	4.3	-0.690 $\pm$ 0.147
2	59	140.50 $\pm$ 0.34	138.90 $\pm$ 0.27	<0.001	1.641 $\pm$ 0.159	<0.001	0.885 $\pm$ 0.062	<0.01	3.0	1.172 $\pm$ 0.114
3	52	138.90 $\pm$ 0.32	137.90 $\pm$ 0.23	<0.05	1.008 $\pm$ 0.213	<0.001	0.757 $\pm$ 0.092	<0.01	2.0	0.730 $\pm$ 0.154
4	59	138.70 $\pm$ 0.36	138.10 $\pm$ 0.27	>0.1	0.571 $\pm$ 0.117	<0.05	0.881 $\pm$ 0.063	<0.05	2.5	0.414 $\pm$ 0.128
5	56	140.60 $\pm$ 0.28	138.90 $\pm$ 0.20	<0.001	1.652 $\pm$ 0.170	<0.001	0.793 $\pm$ 0.083	<0.01	3.1	1.185 $\pm$ 0.121
6	61	138.90 $\pm$ 0.20	137.90 $\pm$ 0.15	<0.001	1.087 $\pm$ 0.187	<0.001	0.434 $\pm$ 0.117	<0.01	4.3	0.669 $\pm$ 0.137
7	60	138.00 $\pm$ 0.30	137.20 $\pm$ 0.20	<0.05	0.768 $\pm$ 0.190	<0.05	0.771 $\pm$ 0.084	<0.05	2.3	0.557 $\pm$ 0.138
8	57	139.00 $\pm$ 0.31	138.60 $\pm$ 0.21	>0.05	0.454 $\pm$ 0.196	<0.05	0.789 $\pm$ 0.083	<0.01	2.6	0.342 $\pm$ 0.140
9	62	139.00 $\pm$ 0.25	139.20 $\pm$ 0.15	>0.05	-0.177 $\pm$ 0.180	>0.1	0.733 $\pm$ 0.088	<0.05	2.3	0.136 $\pm$ 0.129
10	60	138.30 $\pm$ 0.18	136.70 $\pm$ 0.10	<0.001	1.602 $\pm$ 0.154	<0.001	0.544 $\pm$ 0.110	<0.05	2.5	1.185 $\pm$ 0.112
11	44	143.20 $\pm$ 0.33	142.60 $\pm$ 0.27	>0.1	0.577 $\pm$ 0.253	<0.05	0.653 $\pm$ 0.117	<0.001	4.5	0.398 $\pm$ 0.176

отдельности. Результаты такого анализа приведены в табл. 1.

Здесь представлено число измерений по каждому АИП, средние значения содержания натрия в диализирующем растворе, определяемого ионометрически, средние значения электропроводности, определяемой кондуктометром АИП, также достоверность различия средних величин для каждого АИП.

Полученные данные свидетельствуют о достоверности различий в определении содержания натрия в диализирующем растворе методом ионометрии, с одной стороны, и, показания кондуктометра с другой, для большинства АИП (за исключением №№ 4, 8, 9 и 11). Более того, при анализе средних разностей парных значений электропроводностей и концентрации натрия в растворе для каждого АИП (графа 6) выявилось, что всего лишь один АИП (№ 9) не дал достоверного различия между электропроводностью и содержанием натрия в растворе. Неоднородность величин электропроводности и концентрации натрия в растворе подтвердилась и при расчете коэффициентов парной корреляции. Хотя достоверность измерений и не вызывала сомнения, наибольшее значение коэффициента корреляции у АИП №2 составило лишь 0,885 $\pm$ 0,062 (графа 8), чего явно недостаточно для подтверждения полного соответствия электропроводности диализирующего раствора содержанию в нем ионов натрия.

Наибольший процент различия между показанием кондуктометра и действительной концентрацией натрия в диализирующем растворе – 4,5% был зафиксирован у АИП №11 (графа 10).

Данные, приведенные в последней графе табл. 1, показывают, что среднее отклонение концент-

рации ионов натрия в диализирующем растворе, рассчитанное в соответствии с показаниями кондуктометра, от концентрации, определяемой ионометрически (при условии, что кондуктивность C_2 на АИП выставлена в соответствии с концентрацией натрия) не превышало 1,19%. Но даже на фоне общей малой величины отклонения (0,4%) максимальное различие между действительной концентрацией натрия и желаемой (и, следовательно, выставленной) достигало 4,5%. В пересчете на концентрацию натрия 140 ммоль/л эта величина соответствует 6,3 ммоль/л и может представлять реальную опасность для пациента в ходе сеанса гемодиализа (см. данные табл. 1 для АИП №11).

ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку теоретическая оценка электропроводности смешанных и достаточно концентрированных диализирующих растворов сложна, была поставлена задача определения расчетной экспериментальной зависимости между показаниями кондуктометра АИП и концентрацией натрия. Однако, как следует из величин H -критериев, и с учетом невысоких значений коэффициентов корреляции между концентрацией натрия и электропроводностью (наибольшее значение составило всего 0,885), параметры выбранных одиннадцати АИП характеризовались существенной неоднородностью. Поэтому первоначально вместо общей зависимости мы получали индивидуальную рабочую номограмму для каждого аппарата. Для этого на основании тестовых измерений, количество которых колебалось от 44 до 62 для разных АИП, был произведен регрессионный анализ. Из всех использованных видов регрессий

Таблица 2

Вид зависимости концентрации натрия в диализирующем растворе (y) от выставяемой на аппарате «искусственная почка» HD-secura величины проводимости C_2 (x).

№ аппарата	Вид аппроксимирующей функции
1	$y(x)=8.75 \cdot x^{0.36}$
2	$y(x)=3.89 \cdot x^{0.72}$
3	$y(x)=9.94 \cdot x^{0.53}$
4	$y(x)=5.27 \cdot x^{0.66}$
5	$y(x)=8.22 \cdot x^{0.57}$
6	$y(x)=24.99 \cdot x^{0.35}$
7	$y(x)=10.75 \cdot x^{0.52}$
8	$y(x)=10.11 \cdot x^{0.53}$
9	$y(x)=15.91 \cdot x^{0.44}$
10	$y(x)=31.07 \cdot x^{0.78}$
11	$y(x)=9.80 \cdot x^{0.59}$

(линейной, гиперболической, степенной, показательной, экспоненциальной, логарифмической, параболической и полиномиальной) наилучшее приближение и наибольшая устойчивость были получены при использовании степенной функции:

$$y(x) = b_0 \cdot x^{b_1},$$

где x – электропроводность диализирующего раствора, y – прогнозируемая концентрация натрия в растворе, при этом параметры b_0 и b_1 рассчитывались по формулам:

$$b_1 = \frac{\sum_{i=1}^n \ln(x_i) \times \sum_{i=1}^n \ln(y_i) - N \sum_{i=1}^n \ln(x_i) \times \ln(y_i)}{\left(\sum_{i=1}^n \ln(x_i) \right)^2 - N \sum_{i=1}^n (\ln(x_i))^2},$$

$$b_0 = \exp \left[\frac{1}{N} \left(\sum_{i=1}^n \ln(y_i) - b_1 \sum_{i=1}^n \ln(x_i) \right) \right],$$

где N – размер исследуемой выборки данных [1].

Таким образом, для каждого из АИП была подобрана индивидуальная расчетная формула; все они приведены в табл. 2. Рассчитанные возможные концентрации диализирующего раствора при нескольких характерных выставяемых величинах электропроводности C_2 для АИП HD-secura нашего отделения приведены в табл. 3; здесь же указаны средние отклонения (в %), полученные при использовании аппроксимирующих функций из табл. 2. Видно, что степенная аппроксимация с довольно большой точностью дает возможность оценить концентрацию основного иона (натрия) в ходе процедуры гемодиализа.

Очевидно, что подбор индивидуальных аппроксимирующих функций неудобен с практичес-

кой точки зрения, поскольку требует получения значительной по объему первоначальной базы данных показаний кондуктометра и концентраций ионов в диализирующем растворе. В этом случае наиболее привлекательным представляется вывод некоторой усредненной – для всего массива АИП – интерполирующей функции. Однако каждый из аппаратов обладает индивидуальными особенностями и в отношении регистрируемой концентрации электролитов, и по фиксируемым показателям кондуктометров. Поэтому обобщенную зависимость получили только после исключения из рассмотрения данных АИП № 10 как наиболее отличающегося по исследуемым параметрам от остальных аппаратов. Вид функции может быть представлен следующим образом:

$$\rho = -773 + 0.01706(C_{Na})^2 + \frac{8084}{C_{Na}}, \quad (2)$$

где ρ – показания кондуктометра, C_{Na} – концентрация натрия в диализирующем растворе (ммоль/л). В табл. 4 приведены рассчитанные по формуле (2) величины электропроводности при заданных (в физиологическом диапазоне) концентрациях натрия в диализирующем растворе. Интересно отметить, что эмпирическое уравнение (2) по форме, как и уравнение Шедловского (1), является полиномиальным, что, видимо, говорит о присутствии вполне определенного физического смысла в этом «подгоночном» выражении.

На графике представлено корреляционное поле точек, полученных за 63 недели для всех аппаратов, за исключением АИП №10. Зависимость между концентрацией иона натрия в диализирующем растворе и прогнозируемой электропроводностью этого раствора, рассчитанная по формуле (2) в соответствии с данными указанного корреляционного поля, пересекается с «идеальной», выставяемой прямо пропорциональной зависимостью в области 137,7 ммоль/л по концентрации ионов натрия. Таким образом, полученные данные еще раз подтверждают, что наилучшее совпадение между ожидаемыми (и, следовательно, выставяемыми инженерами на АИП) и реальными ионными концентрациями наблюдается в средней части рабочего физиологического диапазона.

Полученные на концах рабочей области «расходящиеся ножницы» могут быть прослежены не только при расчете по формуле (2), но и по количеству максимальных величин различий между C_{Na} и электропроводностью: из тринадцати случаев, зафиксированных за выбранные для тестирования 63 недели только два пришлось на

Таблица 3

Расчетная концентрация натрия (ммоль/л) в диализирующем растворе на аппаратах HD-secura, полученная при использовании аппроксимирующих функций таблицы 2

№ апп.	Показатель электропроводности					среднее отклонение, в %
	135	137	139	141	143	
1	137.66	138.81	139.94	141.07	142.19	0.97
2	134.91	136.36	137.79	139.22	140.65	0.81
3	135.81	136.88	137.94	139.00	140.04	0.86
4	135.68	137.00	138.33	139.64	140.95	0.75
5	135.75	136.90	138.03	139.17	140.29	0.85
6	136.60	137.30	137.99	138.68	139.35	0.76
7	135.68	136.72	137.75	138.77	139.78	0.75
8	136.42	137.49	138.55	139.61	140.66	0.74
9	137.40	138.29	139.17	140.05	140.92	0.73
10	135.72	136.32	136.92	137.51	138.09	0.74
11	138.40	139.24	140.34	141.42	142.50	0.72

Таблица 4

Расчетные показатели кондуктометра на аппарате "искусственная почка" HD-secura, полученные в соответствии с формулой (2)

Концентрация Na в диализирующем растворе, ммоль/л	Показатель электропроводности, мСм/см x 10
135	136.74
136	136.96
137	137.28
138	137.70
139	138.21
140	138.81
141	139.51
142	140.30
143	141.18
144	142.15
145	143.21

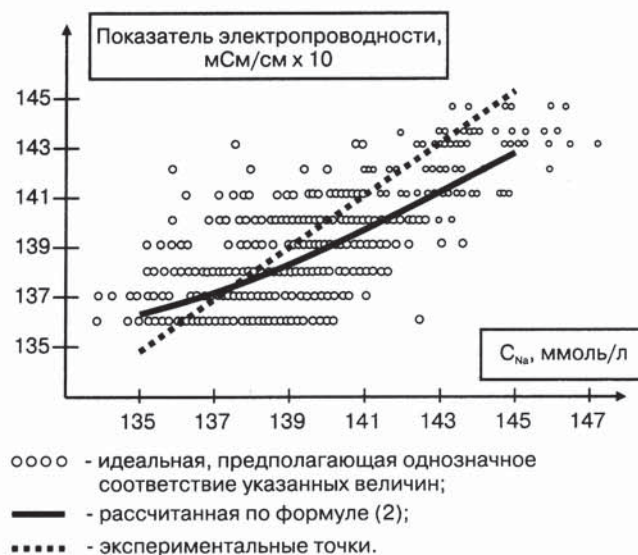


График зависимости показателя электропроводности от концентрации иона натрия в диализирующем растворе.

середину диапазона, все остальные (включая и самые значительные) оказались в краевых его частях. Таким образом, проведение сеанса гемодиализа именно при относительно низких (до 136 ммоль/л) и относительно высоких (выше 141 ммоль/л) концентрациях натрия в диализирующих растворах требует самого пристального внимания со стороны обслуживающего персонала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обсуждаемое выше 63-недельное тестирование АИП HD-secura позволило нам сделать следующие основные выводы:

- при ведении гемодиализа с приготовлением диализирующих растворов из наборов сухих солей необходим постоянный контроль за работой кондуктометрической ячейки АИП; слепо доверять наглядной шкале аппарата нельзя;
- необходим мониторинг концентрации основных ионов в диализирующем растворе, поскольку даже на фоне небольших средних отклонений показателя электропроводности от концентрации натрия, минимальные различия могут быть весьма существенны;
- особого внимания требует проведение сеанса гемодиализа в случае, если концентрации электролитов в диализирующем растворе находятся в области границ «рабочего» диапазона.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Дьяконов В. П. Справочник по алгоритмам и программам на языке бейсик для персональных ЭВМ. - М.: Наука, 1987, 239 с.
- Измайлов Н. А. Электрохимия растворов. - Харьков: Изд-во ХГУ, 1959. - 957 с.
- Карапетьянц М. Х. Введение в теорию химических процессов. - М.: Высшая школа, 1981, - 333 с.
- Карпищенко А. И. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: Справочник. Медицинские лабораторные технологии. - СПб.: Интермедика, 1999. - 656 с.
- Корыта И., Штулик К. Ионоселективные электроды. - М.: Мир, 1989. - 267 с.
- Мищенко К. П., Равдель А. А. Краткий справочник физико-химических величин. - Л.: Химия, изд-е 7-е, 1974. - 200 с.
- Никольский Б. П. Физическая химия: теоретическое и практическое руководство. - Л.: Химия, 1987. С. 443-477.
- Стецюк Е. А. Современный гемодиализ. - М.: Медицинское информационное агентство, 1998. - 208 с.
- Эрдеи-Груз Т. Явления переноса в водных растворах. - М.: Мир, 1976. - 595 с.
- John T., Daugirdas, Todol S. Ing. Handbook of Dialysis. Boston-NY-London: Littl, Brown & Company, 1994. - 744 p.

Поступила в редакцию 7.04.2002 г.

© М.М.Альдебель, Н.В.Кириллова, 2002
УДК 616.611-002-036.12.001.5:547.96-001

М.М. Альдебель, Н.В. Кириллова

ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ БЕЛКОВ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

M.M. Aldebel, N.V. Kirillova

OXIDATIVE LESION OF PROTEINS IN EXPERIMENTAL GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра биохимии Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, Россия

РЕФЕРАТ

Целью данной работы было исследование интенсивности окислительной модификации белков ткани почек и плазмы крови крыс в норме и при гломерулонефрите. Установлено достоверное увеличение уровня карбонильных групп и степени окисления триптофановых и битиризиновых остатков в белках плазмы крови и почек опытных животных по сравнению с контрольными. Состояние антиоксидантной защитной системы оценивали по уровню активности каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Показано, что при гломерулонефрите уровень активности каталазы был достоверно снижен, а активность СОД возрастала в крови и почках больных по сравнению с контрольными животными.

Ключевые слова: гломерулонефрит, окислительная модификация белков, антиоксидантная защитная система, каталаза, супероксиддисмутаза.

ABSTRACT

The aim of the work was to study the role of protein oxidation in blood and kidneys of rats with glomerulonephritis and in the controls. Protein carbonyl content and production of dityrosine and oxidation of tryptophane were found to significantly increase in glomerulonephritis as compared to the controls. The state of the oxidation system was assessed by the level of catalase and superoxide dismutase activity. It was shown that catalase activity was reliably decreased, the activity of superoxide dismutase being increased in the kidneys and blood of rats with glomerulonephritis.

Key words: glomerulonephritis, protein oxidation, antioxidation system, catalase, superoxide dismutase.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что одним из ведущих звеньев патогенеза хронического гломерулонефрита являются мембрано-деструктивные процессы в почечной ткани [5,6], возникновение которых, по-видимому, может быть обусловлено, в частности, и нарушением функциональной активности антиоксидантной защитной системы (АОЗ) организма и избыточным образованием свободных кислородных радикалов. В связи с этим большое внимание исследователей в последние годы привлечено к изучению роли активных форм кислорода в процессах окислительной модификации белков [2].

Целью данной работы была оценка степени окислительной модификации белков в почках и крови крыс в норме и при гломерулонефрите и состояние каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) – основных ферментов АОЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работу проводили на беспородных белых крысах-самцах массой тела 140-160 г из питом-

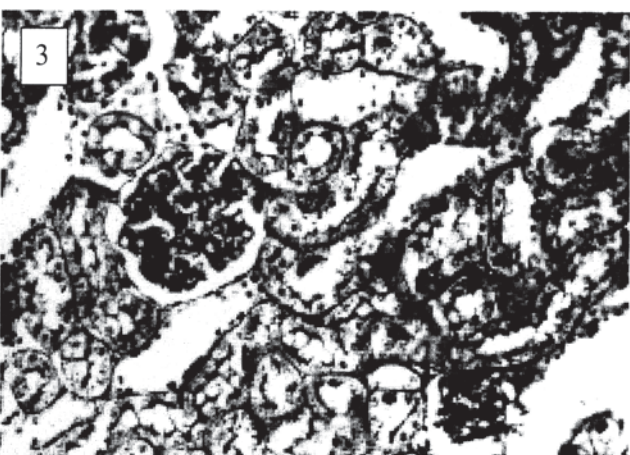
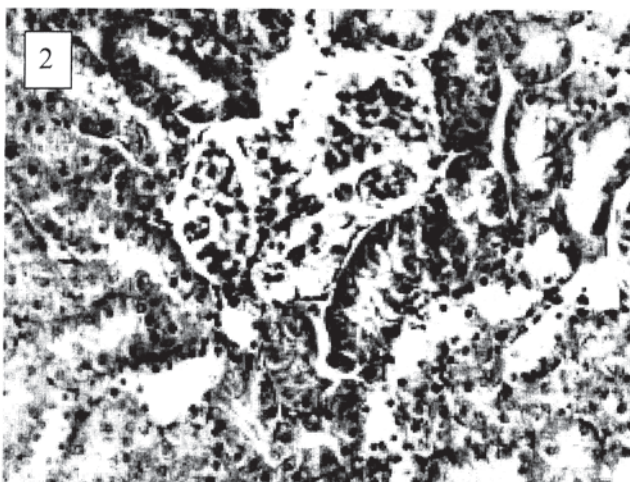
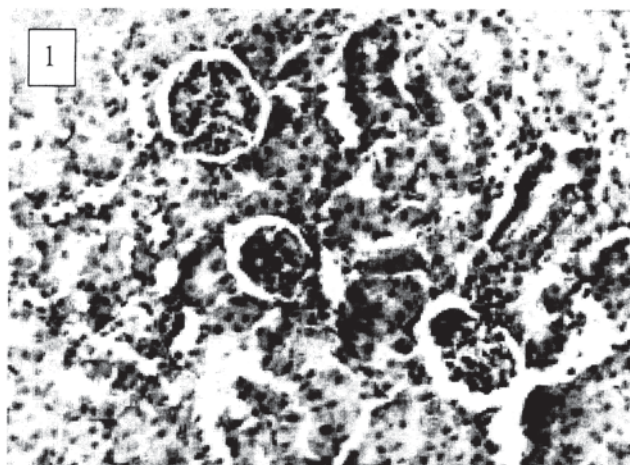
ника РАН «Рапполово». Животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе [4]. Все исследования проводили на цельной крови, гемолизированных эритроцитах, сыворотке крови и постмитохондриальном супернатанте почек, предварительно отмытых от крови в охлажденном 0,9% растворе хлорида натрия. Экспериментальную модель гломерулонефрита (нефрит Хейманна) вызывали у лабораторных животных внутримышечным введением гомогената почек здоровых крыс в полном адьюванте Фрейнда [1]. Развитие заболевания у животных контролировали гистологически. Активность СОД определяли по скорости аутоокисления кверцетина в аэробных условиях [5,9]. Определение активности каталазы проводили по методике [8]. Оценку степени окислительных повреждений белков почек и плазмы крови проводили по уровню карбонильных производных [3, 12], для чего ткань почек предварительно освобождали от нуклеиновых кислот [12]. Об интенсивности окислительной модификации белков судили также по степени окисления ти-

розиновых и триптофановых остатков [11,14]. Полученные данные были обработаны статистически. Определение достоверности сравниваемых средних величин производили по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для доказательства развития гломерулонефрита через 3 недели после внутримышечного введения животным гомогената почек здоровых крыс в полном адьюванте Фрейнда были проведены морфологические исследования почек опытной группы животных. Как видно из представленных данных (см. фото), у опытной группы животных был обнаружен двухсторонний диффузный гломерулонефрит. Наличие деформации петель капилляров, пролиферация мезангия, а также мембранозные изменения свидетельствовали о хронизации процесса. По характеру и распространению клубочковые изменения соответствовали морфологическим проявлениям мезангио-пролиферативного и/или мембранозного гломерулонефрита.

Анализ полученных данных по окислительной деструкции белков при гломерулонефрите показал, что уровень карбонильных групп – основных маркеров окислительной модификации белков – в белках плазмы крови больных животных был в 1,9 раз выше по сравнению с контрольными крысами. В то же время содержание карбонильных групп в белках почек опытных крыс было достоверно увеличено на 66% по сравнению с контрольными значениями (табл. 1). Известно, что не только содержание карбонильных компонентов отражает состояние окислительной дегградации белков. Окислению за счет атаки активными формами кислорода подвергаются аминокислотные остатки, в частности тирозина и триптофана [7]. Окислительная модификация тирозиновых остатков сопряжена с образованием битирозина, который обладает характерной голубой флуоресценцией. В то же время окисление триптофановых остатков сопровождается снижением флуоресценции, характерной для нативного триптофана. Определение степени окисления триптофановых и битирозиновых остатков показало интенсивное образование битирозино-вых остатков и увеличение степени окисления триптофана в белках плазмы крови и почек опытных животных по сравнению с контрольными (см. табл.1). Так, через 24 часа инкубации контрольных и опытных проб степень



Микрофото. Морфологическое исследование почек при экспериментальной модели хронического гломерулонефрита (окраска гематоксилин-эозином, ув. 330).

1 - Контрольная группа. Типовая, нормальная морфология паренхимы почек.

2 - Опытная группа. Очаговая пролиферация мезангиальных клеток, сращение петель капилляров с их деформацией.

3 - Опытная группа. Деформация петлевых капилляров, утолщение базальных мембран, гиалиново-капельная дистрофия эпителия извитых канальцев.

образования битирозино-вых сшивков увеличилась в 1,8 раза, а степень окисления триптофана увеличивалась примерно на 20% в сыворотке и почках животных при гломерулонефрите.

Таблица 1

Окислительная модификация белков сыворотки крови и почек крыс при гломерулонефрите ($\bar{X} \pm m$, n=15)

Индексы	Сыворотка крови			Почки		
Содержание карбонильных групп, нмоль / мг белка						
Контроль Опыт	12,00±0,55			5,9±0,34		
	23,00±0,91*			9,8±0,43*		
Время инкубации проб, час						
	1	2	24	1	2	24
Окисление тирозина (по содержанию битирозина, %)						
Контроль	87,9±2,3	166,7±3,1	407,0±6,2	117,4±1,1	169,8±3,8	217,4±5,4
Опыт	109,7±1,2	200,0±5,3*	745,5±7,8*	250,0±5,3	327,5±6,4*	393,2±6,9*
Окисление триптофана (по степени снижения флуоресценции, %)						
Контроль	37,6±0,8	29,8±0,7	19,3±0,6	39,5±2,2	31,8±2,1	16,8±0,6
Опыт	36,0±1,1	28,7±0,9	15,0±0,9*	29,5±3,5*	20,5±1,9*	13,4±0,4*

Примечание: * -p<0,05

Степень окислительной деструкции белков в организме зависит, как известно, от состояния ферментативной антиоксидантной защитной системы. Поэтому в данной работе параллельно с оценкой уровня окислительной модификации белков изучали состояние каталазы и СОД. Было установлено, что при гломерулонефрите уровень активности каталазы эритроцитов и почек крыс был достоверно снижен (в 1,8 – 2,2 раза) по сравнению с контрольными животными. В свою очередь, активность СОД достоверно возрастала (в 1,3 раза) в почках и имела тенденцию к увеличению (на 5%) в крови больных крыс по сравнению с контрольными животными (табл. 2).

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о глубоких нарушениях белкового обмена при хроническом гломерулонефрите. Важно отметить, что повышение окислительной деструкции белков сопровождается резким падением активности

каталазы на фоне повышения уровня каталитической активности СОД, что, в свою очередь, является показателем развития окислительного стресса [2,7,9], сопровождающегося дополнительной генерацией активных форм кислорода.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что степень окисления биомолекул в тканях напрямую зависит от содержания активных метаболитов кислорода в клетках и биологических жидкостях организма. Активные радикалы кислорода легко взаимодействуют с различными биомолекулами, поэтому они способны нарушать их структуру и функции, что может приводить к развитию окислительного стресса в клетках и, как следствие, вызывать множественные первичные нарушения в живых системах. Например, окисление сульфгидрильных групп и остатков триптофана в молекулах белков и ферментов, приводящее к их инактивации, нарушение структуры ДНК, повреждение

углеводов, индукция перекисного окисления липидов и др. [7]. Исследования последних лет показали, что при всех патологических процессах, которые сопровождаются воспалительными реакциями, главную роль в повреждении клеток и тканей организма играют активные формы кислорода. Кроме того, установлена непосредственная связь между процессами окислительной модификации белков и многими заболеваниями

Таблица 2

Активность СОД и каталазы в крови и почках крыс при гломерулонефрите ($\bar{X} \pm m$, n=30)

Индексы	Активность СОД	
	Почки, усл. ед. СОД / г ткани	Кровь, усл. ед. СОД / мл
Контроль	1022,80±65,3	1768,70±124,0
Опыт	1328,88±72,95**	1861,84±16,26
	Активность каталазы	
	Почки, ммоль / мин · г ткани	Эритроциты крови, ммоль / мл эр.
Контроль	783,10±63,4	3934,1±485,6
Опыт	436,60±20,63*	1775,4±56,34*

человека [10, 13]. В данной работе было показано, что развитие хронического гломерулонефрита сопровождается развитием окислительного стресса, при этом обнаруживается сильное окислительное повреждение белков. В свою очередь окисление белков может приводить к их агрегации или фрагментации [3,7]. Такие окисленные белки, как известно, служат субстратом для протеолитических ферментов и таким образом способствуют дальнейшему усилению деструктивных процессов в очаге воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование липидов, как основных объектов для атаки свободных кислородных радикалов, при целом ряде патологических процессов долгое время занимало лидирующее положение. В то же время окислительное повреждение белков, как правило, сопровождается необратимыми повреждениями тканей, поэтому данный процесс, по-видимому, играет не менее значительную роль в патогенезе целого ряда заболеваний, в том числе и при гломерулонефрите и требует дальнейшего всестороннего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Альбини Б. Аутологичные антигены // Иммунопатология почки. – М.: Медицина, 1983. – С. 116-259.
2. Дубинина Е.Е., Шугалей И.В. Окислительная модификация белков // Успехи совр. биологии. 1993. – Т.113, вып.1. – С. 71-81.
3. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Повотов И.Е. Окислительная модификация белков плазмы крови человека. Метод выделения // Вопр. мед. химии. – 1995. – Т.41, – С. 24-26.
4. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария У.А. Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте // – Киев.: Вища школа, 1983. – 383 с.
5. Смирнова Н.Н., Сергеева К.М., Маслова М.Н., Флеров М.А. Взаимосвязь структурно-функционального состояния биомембран с парциальными функциями почек при гломерулонефрите у детей и подростков // Нефрология. – 1998. – Т.2, №1. – С.47-52.
6. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов крови больных хроническим гломерулонефритом в стадии нарушения функции почек на фоне нефротического синдрома // Вопр. мед химии. – 1993. – Т.39, вып.2. – С.18-21.
7. Янковский О.Ю. Кооперативные взаимодействия миелопероксидазы лейкоцитов и опсонинов плазмы крови в системах антимикробной и антиоксидантной защиты // Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. СПб. – 1997. – 33 с.
8. Butler E. Red cell metabolism // New York-London. – 1975. – 198 p.
9. Dubinina E.E., Babenko G.A., Scherbak I.G. Molecular heterogeneity of plasma superoxide dismutase // Free Rad. Biol. Med. – 1992. – Vol. 13, № 1. – P.1-7.
10. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 721-724.
11. Huggins T.G., Wells-Knecht M.C., Detorje N.A. et al. Formation of o-tyrosine and dityrosine in proteins radiolysis and metal-catalyzed oxidation // J.Biol.Chem. – 1993. – Vol.268. – P.12341-12347.
12. Leski M.L., Bao F., Wu L. et al. Protein and DNA oxidation in spinal injury: neurofilaments – an oxidation target // Free Radical Biology. – 2001. – Vol.30, №6. – P.613-624.
13. Stadtman E.R. Role of oxidized amino acids in proteins: mechanism and biological consequences // Method enzymol. – 1995. – Vol. 258. – P. 379-393.
14. Ushisima Y., Nakano M., Goto T. Production and identification of dityrosine in horseradish peroxidase-H₂O₂-tyrosine system // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1984. – Vol.125, N3. – P.916-918.

Поступила в редакцию 14.03.2002 г.

© О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Г. Кучер, И.Г. Каюков, 2002
УДК [616.61-008.64-036.12.001.5:616.149]-08.857

*О.Н. Береснева, М.М. Парастаева, Г.Т. Иванова, А.Г. Кучер,
И.Г. Каюков*

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОРОТНОЙ ВЕНЫ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАВШИХ СОЕВЫЙ И ЖИВОТНЫЙ БЕЛКИ В ДИЕТЕ. СООБЩЕНИЕ I

O.N.Beresneva, M.M.Parastaeva, G.T.Ivanova, A.G.Kucher, I.G.Kayukov

FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE PORTAL VEIN IN RATS WITH EXPERIMENTAL CHRONIC RENAL FAILURE GIVEN SOY ISOLATE AND ANIMAL PROTEIN DIET. COMMUNICATION I

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова; Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Исследовали влияние соевого изолята SUPRO 760 и животного белка в диете на авторитмическую сократительную активность воротной вены у крыс с экспериментальной хронической почечной недостаточностью. Крысы получали SUPRO 760 или яичный белок через 14 дней после нефрэктомии ежедневно в течение 6 недель. Результаты показали, что соевый изолят предотвращает снижение функциональной активности воротной вены, которое отмечалось через 2 месяца после резекции почечной ткани у крыс, не получавших SUPRO 760 или получавших животный белок в диете.

Ключевые слова: соевый изолят, экспериментальная хроническая почечная недостаточность, воротная вена.

ABSTRACT

The effect of soy isolate (SUPRO 760) and animal protein on contractile activity of the portal vein was investigated in rats with experimental chronic renal failure. The rats received diet of soy isolate SUPRO 760 or animal protein daily during 6 weeks after nephrectomy. It was shown that soy isolate prevented a decrease of contractile activity of the portal vein that could be observed in rats without SUPRO 760 in diet or given animal protein.

Key words: soy isolate, experimental chronic failure, portal vein.

ВВЕДЕНИЕ

Лечебное питание, в частности малобелковая диета (МБД), играет существенную роль в терапии больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). МБД замедляет скорость прогрессирования ХПН, уменьшает проявление уремической интоксикации. Выраженность уремических симптомов во многом зависит от накопления в организме человека продуктов белкового обмена [5]. Положительное влияние МБД на самочувствие больных, уровень азотемии и нарушение фосфорно-кальциевого обмена отмечено многими авторами. Так как мясные, а особенно молочные и рыбные продукты, богаты фосфором, то использование классической МБД уменьшает почти в 2-3 раза поступление в организм фосфатов по сравнению со свободной диетой. В результате этого снижаются фосфатемия и фосфатурия,

предотвращаются развитие вторичного гиперпаратиреоза и возможность кальцификации почечной паренхимы, усугубляющие течение ХПН. Однако в таком рационе крайне важно содержание всех незаменимых аминокислот и достаточного количества энергии (30-35 ккал/кг массы тела в сутки).

Необходимо отметить, что при стандартной МБД не всегда удается поддерживать и нормальный баланс натрия, калия, кальция, фосфора, хлора и предотвращать истощение больных.

Специалисты предлагают добавлять к пищевому рациону смеси эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов [3, 8]. Но вопрос об их влиянии на различные системы организма остается открытым. Противоречивы и представления о механизмах действия разного содержания белка в пищевом рационе на функ-

цию почек здоровых людей и пациентов с ХПН. Многие исследователи связывают положительное влияние МБД с уменьшением скорости клубочковой фильтрации и замедлением развития внутриклубочковой гипертензии при ХПН [2]. В то же время они отмечают необходимость дальнейшего поиска пищевых продуктов для разработки режимов питания нефрологических больных.

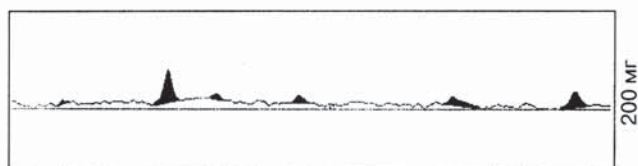
В последние годы в лечебном питании при ХПН часто используют соевые белки, обладающие высокой биологической ценностью [4, 10]. Они вызывают меньшую по сравнению с животными белками гиперфильтрацию [11]. К таким белкам относится и соевый изолят SUPRO 760, который содержит все незаменимые аминокислоты и в отличие от белков животного происхождения может оказывать положительное воздействие на поддержание остаточной функции почек. Однако практически нет данных о влиянии изменения содержания соевого белка в пищевом рационе на внепочечную гемодинамику и функцию кровеносных сосудов при развитии ХПН как в условиях клиники, так и в эксперименте. В связи с этим целью настоящей работы являлось исследование авторитмической сократительной активности воротной вены (ВВ) крыс, подвергнутых нефрэктомии (НЭ) и содержащихся на диетах, включающих растительный (соевый) и животный (яичный) белки.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Поиск новых путей коррекции метаболических сдвигов у больных с ХПН требует и детального изучения последовательных изменений в клетках разных тканей по мере формирования уремии у животных, подвергнутых экспериментальному уменьшению массы функционирующих нефронов.

Исследование проводили на крысах-самцах линии Wistar массой 200-230 г. Модель почечной недостаточности создавали посредством нефрэктомии, выполненной в два этапа. В целом объем удаленной ткани составлял 5/6 массы почки.

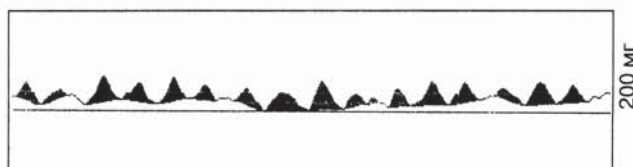
Через 14 дней после второго этапа операции крысы были разделены на три группы. Животные 1-й группы ежедневно в течение 6 недель получали диету, включающую соевый изолят SUPRO 760 (50% изолята и 50% углеводов – перловая крупа), 2-й группы – диету, включающую яичный белок (50% белка и 50% углеводов). Крысы 3-й группы после НЭ, как и животные контрольной 4-й группы (интактные крысы),



Измерение $\approx 1:0$ мин. (0 с.) Порог 60 Масштаб 200 Шаг 10

f	A (F)	A (T)	A (F+T)	S (F)	S (T)	S (F+T)	BT
7	44,13	25,60	67,06	5,875	20,77	26,65	0

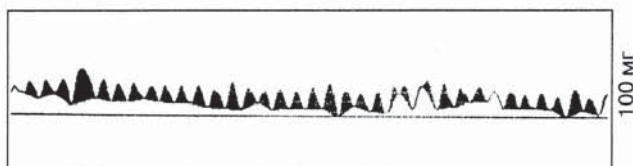
Рис. 1. Сократительная активность воротной вены контрольной крысы линии Wistar (машинная графика, время записи - 1 мин.). Здесь и далее на рис. 2 - 4: f - частота сокращений за 1 минуту; A (F) - амплитуда фазная; A (T) - амплитуда тоническая; A (F+T) - общая амплитуда фазно-тонических сокращений; S (F) - площадь фазная; S (T) - площадь тоническая; S (F+T) - площадь под кривой сокращений (выполняемая веной работа).



Измерение $\approx 1:0$ мин. (0 с.) Порог 80 Масштаб 200 Шаг 10

f	A (F)	A (T)	A (F+T)	S (F)	S (T)	S (F+T)	BT
17	73,85	33,78	105,6	31,28	32,76	64,04	0

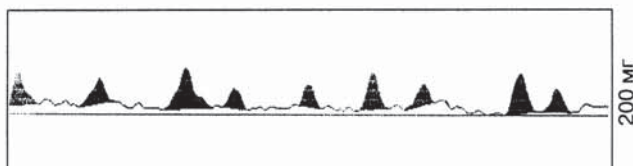
Рис. 2. Сократительная активность воротной вены крысы через 2 месяца после НЭ (время записи - 1 мин.).



Измерение $\approx 1:0$ мин. (0 с.) Порог 80 Масштаб 100 Шаг 10

f	A (F)	A (T)	A (F+T)	S (F)	S (T)	S (F+T)	BT
36	34,63	29,69	57,76	17,48	22,35	39,84	0

Рис. 3. Сократительная активность воротной вены крысы, получавшей после НЭ SUPRO 760 (время записи - 1 мин.).



Измерение $\approx 1:0$ мин. (0 с.) Порог 100 Масштаб 200 Шаг 10

f	A (F)	A (T)	A (F+T)	S (F)	S (T)	S (F+T)	BT
10	112,1	34,77	142,3	26,57	27,84	54,42	0

Рис. 4. Сократительная активность воротной вены крысы, получавшей после НЭ яичный белок (время записи - 1 мин.).

содержались на стандартном пищевом рационе. Забой проводили через 8 недель после второго этапа операции посредством декапитации. Во время забоя собирали кровь и определяли уровень мочевины и общего белка в сыворотке.

Учитывая патогенетическую роль гемодинамических нарушений в развитии нефросклероза, а также существенное значение венозного возврата в регуляции гемодинамики и водно-

Функциональная активность воротной вены крыс, подвергнутых нефрэктомии и получивших стандартную диету, соевый изолят или животный белок в пищевом рационе ($\bar{X} \pm m$)

Группа животных	Частота сокращений в 1 мин.	Общая амплитуда фазно-тонических сокращений	Площадь под кривой сокращений за 1 мин. усл. ед.
Контроль (n=12)	12,8±4,2	117,2±10,3	58,0±8,3
НЭ, 2 мес. (станд. диета, n=11)	19,3±3,3	77,9±6,3 *,**	35,3±6,7 *,**
НЭ, 2 мес. (соевый изолят, n=9)	17,7±3,8	106,9±6,4	60,5±6,2
НЭ, 2 мес. (яичный белок, n=9)	19,8±5,1	75,9±5,5 *,**	39,9±5,2 *,**

Примечание: * – различия достоверны относительно контроля, $p < 0,01$; ** – различия достоверны относительно группы НЭ животных, получавших соевый изолят.

солевого гомеостаза, мы исследовали функциональную активность гладкомышечных клеток (ГМК) воротной вены (ВВ). С этой целью после забоя у крыс выделяли фрагмент ВВ и регистрировали авторитмическую сократительную активность в изометрическом режиме с помощью механо-электрического преобразователя на диаграммной ленте самописца и ЭВМ.

При статистической обработке материала использовали критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты проведенного исследования показали, что у крыс, подвергнутых НЭ и содержащихся на стандартном пищевом рационе (3-я группа), через 2 месяца после резекции почечной массы происходит снижение авторитмической сократительной активности ВВ. Оно выражается в уменьшении общей амплитуды фазно-тонических сокращений (в среднем на 33%) и площади под кривой сокращений, характеризующей выполняемую веной работу (в среднем на 39%) по сравнению с контролем (4-я группа). Частота сокращений ВВ, регистрируемая за 1 минуту, увеличивалась.

На рис. 1 и 2 в качестве примера показаны записи сокращений ВВ, характерные для контрольной крысы и крысы, подвергнутой НЭ (30-я группа). Абсолютные величины параметров сократительной активности ГМК ВВ исследуемых групп животных представлены в таблице.

Уровень мочевины в сыворотке крови животных 3-й группы ($11,9 \pm 1,2$ ммоль/л) увеличивался по сравнению с контролем ($5,8 \pm 0,4$ ммоль/л), содержание общего белка достоверно не менялось ($55,2 \pm 3,1$ и $54,3 \pm 2,9$ ммоль/л, соответственно).

В то же время у животных, получавших после НЭ пищевой рацион, включающий SUPRO 760 (1-я группа), снижения функциональной ак-

тивности ВВ, отмеченного у крыс 3-й группы, не наблюдалось. Общая амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа достоверно не отличались от соот-

ветствующих параметров контрольной группы (см. таблицу). Характерная запись сократительной активности ВВ крыс, получавших после НЭ соевый изолят, представлена на рис. 3.

Уровень мочевины в сыворотке крови ($10,6 \pm 1,0$ ммоль/л) хотя и превышал контрольные показатели, но был ниже, чем в 3-й группе. Содержание общего белка крови колебалось в пределах – $55,1 \pm 3,4$ ммоль/л.

У животных 2-й группы (получали после НЭ яичный белок), как и у крыс 3-й группы, отмечалось снижение функциональной активности ВВ (см. таблицу). Общая амплитуда фазно-тонических сокращений и выполняемая веной работа уменьшались относительно контроля в среднем на 35 и 31%, соответственно. Частота сокращений увеличивалась. Характерная запись сократительной активности ВВ представлена на рис. 4.

Уровень мочевины в сыворотке крови крыс 2-й группы составил, в среднем, – $13,9 \pm 0,8$ ммоль/л, общий белок крови – $61,8 \pm 2,1$ ммоль/л.

Таким образом, результаты показали, что использование соевого изолята SUPRO 760 в пищевом рационе крыс, подвергнутых уменьшению массы функционирующих нефронов, предотвращает снижение функциональной активности ВВ, которым сопровождается течение экспериментальной ХПН у животных, получавших стандартный рацион или яичный белок в диете.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что у крыс с экспериментальной ХПН через 2 месяца после НЭ отмечается снижение авторитмической сократительной активности ВВ (т.е. развивается II фаза изменения функциональной активности ГМК ВВ). В опубликованных ранее

материалах мы отмечали, что это обусловлено, прежде всего, избыточным поступлением ионов кальция в цитоплазму ГМК, перегрузкой кальцием митохондрий и нарушением энергообеспечения клеток [1]. Не исключено, что использование соевого изолята в диете крыс, подвергнутых экспериментальному уменьшению массы функционирующих нефронов, предотвращает перегрузку миоцитов кальцием и замедляет развитие II фазы изменений сократительной активности ВВ – ее снижение. Это может быть связано с тем, что соевый изолят практически не содержит фосфора и даже при высоком содержании в пищевом рационе замедляет развитие вторичного гиперпаратиреоза. Вторичный гиперпаратиреоз, как известно, усугубляет течение ХПН. В частности, высокое содержание ПТГ в крови увеличивает вход кальция в клетки различных тканей (в том числе кардиомиоциты, гепатоциты, ГМК сосудов), и в конечном итоге приводит к гибели клеток [9]. У животных, получавших в диете белок животного происхождения (яичный белок), в организм поступает значительное количество фосфора, что способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза. Увеличение уровня ПТГ в крови может способствовать перегрузке ГМК ионами кальция и снижению функциональной активности ВВ.

Следует учитывать и тот факт, что соевые белки снижают гиперфильтрацию и замедляют развитие ХПН. В наших экспериментах при использовании соевого изолята прирост концентрации мочевины в крови животных оказался ниже, чем на фоне питания без существенного ограничения потребления протеина или при употреблении животного белка. Положительное значение может иметь и отмеченное рядом исследователей уменьшение выраженности ацидоза при использовании в диете преимущественно растительного белка, а также возможность реутилизации азота мочевины для синтеза неэссенциальных аминокислот при ХПН [5].

В то же время соевый изолят SUPRO 760 обладает полным набором всех незаменимых аминокислот, и длительное его использование в наших экспериментах (в течение 2-х месяцев после НЭ) не приводило к истощению организма животных и снижению общего белка крови.

Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии соевого изолята SUPRO 760 на темпы нарастания экспериментальной ХПН, по сравнению со стандартной диетой или диетой, содержащей белок животного происхождения, и подтверждают целесообразность использования добавок из протеинов сои в пищевом рационе нефрологических больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, замена животного белка в пищевом рационе растительным соевым изолятом SUPRO 760 предотвращает снижение авторитмической сократительной активности ГМК ВВ, отмеченное при экспериментальной ХПН у крыс, получающих стандартный рацион или диету, включающую белок животного происхождения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барабанова В.В., Береснева О.Н., Мирошниченко Е.Л. и др. Функциональная активность воротной вены как отражение метаболических изменений при экспериментальной ХПН// Физиол. журн. СССР.-1993.- Т. 79, N 1.-С. 64-72.
2. Бреннер Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек// Нефрология.-1999.-Т. 3, N 4.- С. 23-27.
3. Ермоленко В.М. Малобелковая диета при хронической почечной недостаточности// Лечение хронической почечной недостаточности/ Ред. С.И. Рябов.- СПб.:Фолиант, 1997.-С. 135-146.
4. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью// Нефрология.- 1997.-Т. 1, N 1.-С. 79-84.
5. Лифшиц Н.Л., Николаев А.Ю. Применение диеты с различным содержанием белка в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот при лечении хронической почечной недостаточности. Современное состояние проблемы// Тер. арх.-1999.-N 1.-С. 74-77.
6. Akinsola W., Smith F., Alimi T. et al. Low-protein/high caloric dietary regimen in the management of chronic renal failure // African J. Med. Soc. (Oxford).-1991.-Vol. 20, N 1.-P. 53-59.
7. Ando A., Kawata T., Hara V. et al. Effect of dietary protein intake on renal function in humans// Kidney Int.-1989.-Vol. 36, Suppl. 27.-P. S64 - S67.
8. Levey A.S., Adler S., Caggiula A.W. et al. Effects of dietary protein restriction on the progression of advanced renal disease in the modification of diet in renal disease study// Amer. J. Kidney Dis.- 1996.- Vol. 27, N 5.- P. 652-663.
9. Massry S.G., Smogorzewski M. Parathyroid hormone, chronic renal failure and liver// Kidney Int.-1997.-Vol. 52.-Suppl. 62.- P. S5 - S7.
10. Messina M., Messina V. Increasing use of soyfoods and their potential role in cancer prevention// J. Amer. Diet. Assoc.- 1991.-Vol. 91, N 7.-P. 836-840.
11. Nath K.A., Kren S.M., Hostetter T. Dietary protein restriction in established renal injury in the rat. Selective role of glomerular capillary pressure in progressive glomerular dysfunction// J. Clin. Invest.- 1986.- Vol. 78.-P. 1199-1205.

Поступила в редакцию 18.02.2002 г.

© М.В. Оглуздина, А.В. Смирнов, 2002
УДК [616.63-008.6.001.5:616.149:612.12]-08

М.В. Оглуздина, А.В. Смирнов

ДЕЙСТВИЕ ФЕНИБУТА НА АВТОРИТМИЧЕСКУЮ СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ГЛАДКОМЫШЕЧНЫХ КЛЕТОК ВОРОТНОЙ ВЕНЫ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ КРОВИ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ УРЕМИЕЙ

M. V. Ogluzdina, A. V. Smirnov

EFFECTS OF PHENIBUT ON AUTORHYTHMICAL CONTRACTILE ACTIVITY OF THE PORTAL VEIN SMOOTH MUSCLE CELLS AND BIOCHEMICAL PARAMETERS OF BLOOD OF RATS WITH EXPERIMENTAL UREMIA

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

РЕФЕРАТ

В опытах *in vivo* исследовано влияние фенибута в дозе 10 мг/кг на функциональную активность гладкомышечных клеток (ГМК) воротной вены и биохимические показатели крови крыс с экспериментальной ХПН. Длительное введение фенибута в указанной дозе (1 и 2 месяца) препятствовало подавлению функциональной активности ГМК воротной вены и оказывало нормализующее действие на уровень щелочной фосфатазы у крыс с ХПН.

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

ABSTRACT

Effects of Phenibut in dosage 10 mg/kg on functional activity of the portal vein smooth muscle cells (SMC) and biochemical parameters of blood of rats with experimental chronic renal failure (CRF) were investigated in *in vivo* experiments. Continuous administration of Phenibut in this dose during 1-2 months was shown to prevent the suppression of functional activity of SMC of the portal vein and exerted a normalizing influence upon the level of alkaline phosphatase in CRF rats.

Key words: Phenibut, chronic renal failure, experimental uremia, subtotal nephrectomy, alkaline phosphatase.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущих работах было показано, что производное гамма-аминомасляной кислоты фенибут у крыс с нефрэктомией оказывает нормализующее действие на функциональную активность воротной вены и ритмоинотропные отношения в миокарде: ослабляет повышенную активность у крыс с уремией I степени и препятствует резкому снижению функциональной активности гладкомышечных клеток (ГМК) и кардиомиоцитов, характерному для развития уремии II степени [1,4].

Уменьшение массы функционирующей паренхимы почки сопровождается снижением фильтрации ряда гормонов, в том числе кальций регулирующих, и накоплению их в крови. В результате развиваются тяжелые нарушения обмена кальция [1]. Стойкое увеличение концентрации ионов Ca^{2+} в цитозоле вызывает необра-

тимые нарушения функциональной активности клеток различных тканей, и в конечном итоге – их гибель [7,8].

Так как эффект фенибута осуществляется путем снижения поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов и кардиомиоциты [2-4], то установленные механизмы регулирующего действия фенибута на сосуды и миокард могут служить основой рекомендаций по эффективному применению его в медицинской практике для коррекции функционального состояния сосудистых гладких мышц и миокарда при таких тяжелых и распространенных заболеваниях, как гипертензия, болезни почек и гиперпаратиреоз.

При этом встает вопрос, не будет ли фенибут оказывать токсическое действие на пациентов с этими заболеваниями. Ранее клинические испытания фенибута осуществлялись с 1963 года

Таблица 1

**Биохимические параметры ($\bar{X} \pm m$) крови и мочи крыс
после нефрэктомии**

Параметр	Срок после операции		
	контроль	1 месяц	2 месяца
Сыворотка крови			
Мочевина, ммоль/л	5,22±0,24	13,3±0,7**	16,4±0,4**
Креатин, мкмоль/л	57,12±11,38	92,75±21,94**	110,12±6,14**
Мочевая кислота, мкмоль/л	61,25±9,98	82,97±2,97**	93,65±7,45**
Са общий, ммоль/л	2,39±0,11	2,34±0,02	2,39±0,05
Са 2+, ммоль/л	1,15±0,03	0,87±0,02**	0,86±0,03**
Белок, г/л	68,69±4,61	68,52±6,34	65,2±3,53
АЛТ, U/l	68,3±13,0	64,67±8,44	66,0±4,6
АСТ, U/l	135,86±20,2	141,33±22,87	144,89±19,91
Щелочная фосфатаза, U/l	187,0±59,2	432,33±27,48**	384,6±99,3**
ГГТ, U/l	1,8±0,8	1,0±0,7	1,4±0,8
Холестерин, ммоль/л	0,79±0,13	1,22±0,62	1,12±0,23
Триглицериды, ммоль/л	1,04±0,15	1,16±0,30	1,45±0,31
Глюкоза, ммоль/л	7,69±0,81	6,69±0,8	7,72±0,42
Моча			
Белок, г/л	0,29±0,13	0,89±0,03**	0,80±0,06**
Минутный диурез,	0,0019±0,0005	0,0037±0,0011*	0,002±0,0009
СКФ, мл/мин	0,57±0,01	0,42±0,02*	0,27±0,12*
P, ммоль/сут	7,2±1,4	12,5±3,4**	28,9±3,7**

Примечание: различия достоверны по сравнению с контролем: * - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;
АЛТ – аланин – аминотрансфераза, АСТ – аспартат – аминотрансфераза, ГГТ – гамма-
глутамил-трансфераза, P – фосфор, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 2

**Биохимические параметры ($\bar{X} \pm m$) сыворотки крови крыс
с нефрэктомией, получавших фенибут (10 мг/кг)**

Параметр	Срок после операции	
	1 месяц	2 месяца
Мочевина, моль/л	12,47±1,68	13,68±2,98
Креатин, мкмоль/л	91,0±11,19	99,83±17,90
Мочевая кислота, мкмоль/л	119,4±30,48	80,17±10,71
Са общий, ммоль/л	2,63±0,13	2,39±0,20
Белок, г/л	59,6±5,27	64,33±5,09
АЛТ, U/l	49,4±13,44	64,67±8,44
АСТ, U/l	156,2±12,89	175,6±37,27
Щелочная фосфатаза, U/l	245,0±84,1**	251,43±37,03**
ГГТ, U/l	1,4±0,8	1,17±0,37
Холестерин, ммоль/л	1,34±0,19	1,07±0,08
Триглицериды, ммоль/л	1,42±0,09	1,13±0,46
Глюкоза, ммоль/л	5,94±1,64	6,83±0,90

Примечание: различия достоверны по сравнению с параметрами крыс с нефрэктомией
через 1 и 2 месяца после этапа операции: * - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$;
АЛТ – аланин – аминотрансфераза, АСТ – аспартат – аминотрансфераза, ГГТ – гамма-
глутамил-трансфераза.

в Ленинградском НИИ им. Бехтерева (899 человек) и в 15 клиниках бывшего Советского Союза. Фенибут оказался эффективным и безопасным средством в применяемых дозах (0,15 – 3,5 г в день), отмечали его мягкое действие и отсутствие каких-либо токсических явлений даже при длительном (3 – 4 недели) лечении [5]. В литературе нами не были обнару-

жены данные о влиянии фенибута на больных с заболеваниями почек и экспериментальных животных с уреимией. Поэтому основной целью данной работы явилось исследование действия фенибута на биохимические параметры крови крыс экспериментальной уреимией. Кроме того, был проведен сравнительный анализ биохимических показателей и физиологической активности гладкомышечных клеток (ГМК) воротной вены исследуемых крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для создания экспериментальной уремии применяли метод субтотальной нефрэктомии (НЭ), традиционно использующийся при изучении патогенеза уремии и получивший оценку как модель хронической почечной недостаточности (ХПН), при которой значительная редукция функциональной массы сочетается с прогрессирующим гломерулярным склерозом и протеинурией [6, 13, 14]. Животным удаляли полюса одной почки, а спустя 7 дней удаляли вторую почку. В целом объем удаленной ткани составил 75 – 85%. Оба этапа операции проводились под эфирным наркозом. Развитие уремии

отслеживали по биохимическим показателям крови и мочи с использованием унифицированных методик. Крысы получали фенибут в дозе 10 мг на 200 г массы тела в течение 1 и 2 месяцев после второго этапа операции.

Фенибут был предоставлен проблемной лабораторией нитросоединений РГПУ им. Герцена (зав. каф. В.М. Берестовицкая).

Сокращения фрагментов воротной вены (ВВ) крысы регистрировались с помощью механоэлектрического преобразователя 6МХ1С в изометрическом режиме в растворе Кребса при $t^0 = +34^0\text{C}$, pH 7,4. Сигнал фиксировался в оперативной памяти компьютера с последующей записью на магнитном диске и автоматизированной обработкой электромиограмм по специально разработанной программе. Данные обрабатывались статистически с применением критериев Стьюдента и Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При развитии хронической почечной недостаточности повышается концентрация в крови вазоактивных веществ в связи с активацией синтеза одних (ангиотензин и др.) и подавлением процессов расщепления и выведения других (креатинин, паратиреоидный гормон и др.) [12], что приводит к нарушению проницаемости стенки магистральных сосудов и капилляров. Изменение проницаемости гломерулярных капилляров является субстратом развития протеинурии – одного из ранних признаков нарушения функции почек. Действительно, через 1 месяц после 2-го этапа нефрэктомии содержание белка в моче у экспериментальных животных было увеличено в среднем на 206,9% (табл.1), наблюдался рост фосфора на 73,6%. При этом скорость клубочковой фильтрации снижалась в среднем на 26,3%, а минутный диурез увеличивался на 94,7%. В это время в сыворотке крови наблюдался рост содержания мочевины в среднем на 154,8%, креатинина на 62,4%, мочевой кислоты на 35,5% и активности щелочной фосфатазы в среднем на 131,2%. Уровень ионизированного кальция крови при этом снижался на 24,4%. Таким образом, через 1 месяц после нефрэктомии у животных развивалась уремия I степени.

О развитии уремии I степени свидетельствовал и характер функциональной активности ГМК ВВ: наблюдался рост частоты авторитмической сократительной активности на $37,8 \pm 3,5\%$, общей амплитуды сокращений на $102,2 \pm 4,8\%$ и выполняемой веной работы на $96,4 \pm 14,3\%$ (рис. 1).

При развитии патологического процесса у нефрэктомированных крыс наблюдалось ухудшение функции почки. Через 2 месяца после 2-го этапа операции в моче рост содержания белка и фосфора составлял 175,9 и 301,4%, соответственно. Скорость клубочковой фильтрации снижалась на 52,6%, а минутный диурез увели-

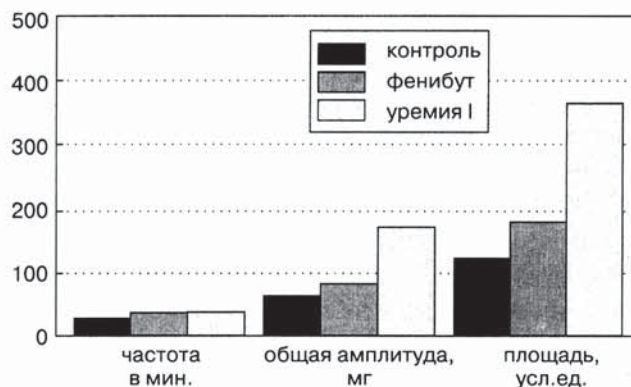


Рис. 1. Параметры авторитмической сократительной активности ГМК ВВ крыс линии Вистар (контроль), крыс с уремией I степени и получавших фенибут (10 м/кг) в течение 1 месяца после нефрэктомии.

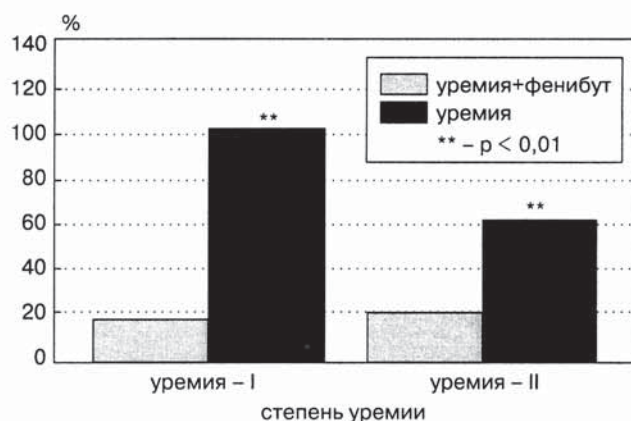


Рис. 2. Изменение активности щелочной фосфатазы крови крыс с уремией по сравнению с контролем.

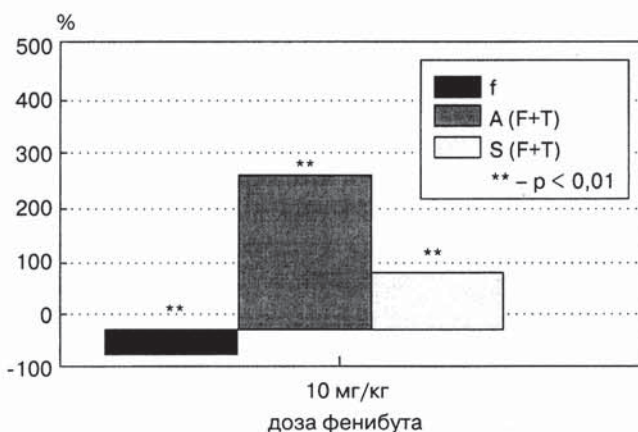


Рис. 3. Действие фенибута на функциональную активность ГМК ВВ нефрэктомированных крыс по сравнению с животными, не получавшими препарат.

чивался в среднем на 52,6% (см. табл.1). Рост концентрации мочевины в сыворотке крови составлял в среднем 214,2%, креатинина – 92,8%, мочевой кислоты – 52,9% и активность щелочной фосфатазы увеличивалась на 105,7%. Концентрация ионов кальция оставалась сниженной в это время на 25,2%. Изменения биохимических параметров крови и мочи крыс свидетельствовали о развитии уремии II степени, что подтверждалось и резким снижением

функциональной активности ГМК ВВ: частота авторитмической сократительной активности ВВ увеличивалась на $52,9 \pm 4,7\%$, снижалась общая амплитуда сокращений на $32,9 \pm 3,4\%$ и выполняемая веной работа на $24,2 \pm 4,0\%$.

На протяжении двух месяцев после нефрэктомии в сыворотке крови экспериментальных животных не наблюдалось достоверных изменений в активности аланин- и аспартат-аминотрансфераз, гамма-глутамил-трансферазы. Содержание общего белка, холестерина, триглицеридов, глюкозы и общего кальция в крови нефрэктомизированных животных не отличалось от контроля (см. табл. 1).

Введение фенибута в дозе 10 мг/кг в течение 1 и 2 месяцев после нефрэктомии не оказывало влияния на биохимические показатели сыворотки крови по сравнению с нефрэктомизированными животными, не получавшими препарат (табл. 2). Исключение составила щелочная фосфатаза, активность которой у крыс, получавших фенибут, не отличалась достоверно от этого показателя у интактных крыс линии Вистар (рис. 2). Следовательно, фенибут оказывал нормализующее действие на активность щелочной фосфатазы в крови животных с уреимией.

При этом фенибут оказывал нормализующее действие и на функциональную активность ГМК ВВ.

У животных, получавших фенибут в дозе 10 мг/кг в течение одного месяца после второго этапа операции наблюдалось снижение общей амплитуды фазно-тонических сокращений ГМК ВВ в среднем на $37,7 \pm 3,2\%$ и площади под кривой сокращений ВВ на $34,8 \pm 2,6\%$ по сравнению с животными с уреимией I степени, не получавшими препарат. По сравнению с контролем частота авторитмической сократительной активности ГМК ВВ достоверно не изменялась (рис. 3), а общая амплитуда и площадь под кривой сокращений ГМК ВВ были выше в среднем на 28,2 и 13,3%, соответственно. Таким образом, сохранялась относительно нормальная функциональная активность ГМК ВВ.

У крыс, получавших фенибут по 10 мг/кг 2 месяца по сравнению с животными с уреимией II степени наблюдалось снижение частоты авторитмической сократительной активности ГМК ВВ в среднем на $61,1 \pm 3,3\%$, рост общей амплитуды фазно-тонических сокращений на $443,5 \pm 32,0\%$ и площади под кривой сокращений ВВ за 1 минуту на $232,9 \pm 16,3\%$ (рис. 3).

Таким образом, длительное введение фенибута нефрэктомизированным крысам препятство-

вало подавлению функциональной активности ГМК воротной вены, характерному для развития экспериментальной уремии II степени.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что одним из ведущих патогенетических агентов, обуславливающих метаболические сдвиги при экспериментальной уремии, является паратиреоидный гормон (ПТГ) [10]. Токсическое действие гормона на ГМК сосудов и кардиомиоциты обусловлено избыточным накоплением кальция в ЦП и митохондриях [11].

Перегрузка клеток кальцием приводит к нарушению энергетического обмена, изменению функции ферментов мембран, рецепторов и каналов и, в конечном итоге, к гибели клеток [7,8].

При развитии уремии у больных с хронической почечной недостаточностью избыточная концентрация ПТГ в крови приводит к усилению процессов резорбции кости и поражению скелета (остеопороз и фиброзный остит), которое сопровождается резким возрастанием активности щелочной фосфатазы в крови [9]. В настоящей работе также было показано, что при развитии экспериментальной уремии у крыс наблюдалось увеличение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Длительное введение фенибута нефрэктомизированным крысам оказывало нормализующее влияние на активность щелочной фосфатазы, что может быть обусловлено тем, что фенибут снижал токсическое действие ПТГ на кость. Ранее нами было показано, что у крыс линии Вистар, спонтанно гипертензивных крыс и крыс с уреимией в экспериментах *in vitro* фенибут препятствовал развитию токсического действия ПТГ на сосуды, видимо, путем уменьшения избыточного поступления ионов Ca^{2+} в ГМК [4].

Таким образом, полученный экспериментальный материал свидетельствует, что нормализующее действие фенибута на измененную функциональную активность ГМК ВВ и активность щелочной фосфатазы крыс с уреимией I и II степени может быть следствием его восстанавливающего влияния на гомеостаз кальция. Фенибут восстанавливает избирательную проницаемость клеточных мембран, снижает вход кальция в клетку через потенциалзависимые и хемочувствительные кальциевые каналы мембраны. Кроме того, фенибут активизирует обмен Ca^{2+} между кальциевыми пулами и сократительными бел-

ками в ГМК, снижая таким образом зависимость функциональной активности ГМК сосудов крыс с уреимией от поступления внеклеточного Ca^{2+} .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в работе данные о снижении фенибутом выраженности эффекта нефрэктомии на сосуды и его нормализующее действие на активность щелочной фосфатазы сыворотки крови имеют практический интерес для применения этого производного ГАМК в комплексной терапии сопутствующих хронической почечной недостаточности заболеваний сердечно-сосудистой системы в нефрологической клинике.

1. У крыс с нефрэктомией длительное введение фенибута в дозе 10 мг/кг оказывает нормализующее действие на функциональную активность воротной вены: ослабляет повышенную активность у крыс с уреимией I степени и препятствует резкому снижению функциональной активности, характерному для развития уремии II степени.

2. Введение фенибута в дозе 10 мг/кг в течение 1 и 2 месяцев препятствует повышению активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс с экспериментальной уреимией.

3. Влияние фенибута на функциональную активность воротной вены крыс с экспериментальной уреимией осуществляется через снижение поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Наточин Ю.В. Гомеостаз кальция и почки // Тер. архив.-1987. -Т.9, N. 8. - С. 7 - 14.
2. Оглуздина М.В., Барабанова Т.А., Пенчул Н.А., Шишкина Л.И., Берестовицкая В.М. Влияние фенибута на функциональную активность гладкомышечных клеток сосудов и миокарда при развитии экспериментальной уремии у крыс// Нефрология.-1997.-Т.1, N 2. - С. 98 - 102.
3. Оглуздина М.В., Барабанова В.В., Берестовицкая В.М., Усик Н.В. Влияние фенильного производного гамма-аминомасляной кислоты фенибута на авторитмическую сократительную активность воротной вены// Российский физиол. журнал им. И.М.Сеченова. - 1998. - Т.84, N 1, 2. -С. 103 - 110.
4. Оглуздина М.В., Барабанова В.В., Парастаева М.М. Уремический токсин - паратиреоидный гормон и фенибут// Нефрология.-1998.- Т.2, N 1. - С. 93 - 98.
5. Хвилинский Т.Я. Фенибут//Проспект. - М.:ЦБНТИ медпром., 1980. - 16 с.
6. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with hypertension in the rat// J. Clin. Invest.-1986.-Vol.77.-P.19-93.
7. Cheung J.J., Bonventre J.V., Malis C.D., Jeaf A. Calcium and ischemic injury// New Eng. J. Med.- 1986.- Vol. 314, N 26. - P. 1670- 1676.
8. Kroner H., Planker M. The role of calcium in liver damage// Path. Res. Pract.- 1980.- Vol.169, N 3.- P.298-303.
9. Lieboss B.A., Coburn J.W. Calcium disorders// Ed. D. Heath, S.J.Marx.-London, 1982.- 336 p.
10. Massry L., D. Godstein. Role of parathyroid hormone in uremic toxicity// Kidney Int.- 1978 - Vol.13, N.8 - P.39-42.
11. Nilius B. Calcium and liver cell death// Wiss. Beitr. M.- 1987.- N 99. - S. 108-122.
12. Olson J.L., Wilson S.K., Heptinstall R.H.Relation of glomerular injury to preglomerular resistance in experimental hypertension // Kidney Int.- 1986.- Vol. 29.- P.849.
13. Olson J.L., Hostetter T.H., Rennke H.J. et al. Altered glomerular permselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass // Kidney Int. - 1982. - Vol.22. - P.112 - 126.
14. Stahl R.A., Thaiss F. Eicosanoids biosynthesis and function in the glomerulus // Renal Physiol. - 1987.- Vol.10. - P.1.

Поступила в редакцию 19.02.2002 г.

© А.Г. Кучер, Н.Д. Григорьева, А.Ш. Румянцев, А.Н. Васильев, В.Н. Спиридонов, И.Г. Каюков, 2002
УДК 616.61-008.64-036.12-08.857

*А.Г. Кучер, Н.Д. Григорьева, А.Ш. Румянцев, А.Н. Васильев,
В.Н. Спиридонов, И.Г. Каюков*

ДИЕТИЧЕСКИЕ РЕЖИМЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ*

*A.G.Kucher, N.D.Grigorieva, A.Sh.Rumyantsev, A.N.Vasiliev,
V.N.Spiridonov, I.G.Kayukov*

DIETARY REGIMENS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, белково-энергетическая недостаточность, лечебное питание, малобелковая диета, хронический гемодиализ.

Key words: chronic renal failure, protein-energy insufficiency, dietotherapy, low-protein diet, chronic hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплены важные сведения о разнообразных метаболических нарушениях у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), в том числе и терминальной, требующей активной заместительной терапии. В последние годы в связи с улучшением качества диализа отмечается увеличение продолжительности жизни этой категории пациентов, что делает чрезвычайно актуальной проблему широкого распространения среди больных с ХПН белково-энергетической недостаточности (БЭН). Однако несмотря на значительные успехи, достигнутые в совершенствовании методов заместительной почечной терапии она не может полностью корригировать обменные нарушения. Проведение такой терапии также связано с крупными финансовыми затратами, что делает ее в нашей стране недостаточно доступной для всех нуждающихся. Все это заставляет разрабатывать новые подходы в деле замедления прогрессирования ХПН, отсрочки перехода к активным методам лечения.

В различных многоцентровых исследованиях показана широкая распространенность недо-

статочного питания у больных с ХПН, а также несомненная связь состояния питания у данной группы пациентов и клинических исходов – заболеваемости и смертности.

В этой связи несомненна важность вопросов адекватной коррекции нарушенного пищевого режима для каждого конкретного больного. Лечебное питание (ЛП) играет одну из определяющих ролей в терапии больных с хронической почечной недостаточностью как в додиализном периоде, так и при использовании хронического гемодиализа (ГД).

В додиализном периоде ЛП служит целям замедления прогрессирования ХПН, уменьшения явлений уремии, интоксикации и предотвращения ухудшения показателей нутриционного статуса. На ГД-стадии диетическими воздействиями стараются предупреждать и своевременно корригировать проявления БЭН.

В настоящее время большинство исследователей сходятся во мнении, что диета в додиализном периоде должна быть малобелковой (0,6 г белка на 1 кг массы тела в сутки), так как только она позволяет решить основную задачу – замедлить прогрессирование ХПН. В то же время при стандартной малобелковой диете (МБД) не всегда удается поддерживать нейтральный азотистый и нормальный баланс основных макроэлементов (натрия, калия, кальция, фосфора, хлора) в организме и предотвращать истощение больных. Для нейтрализации отрицательных

* Диетические режимы в лечении больных с хронической почечной недостаточностью. Пособие для врачей. Авторы: д.м.н. А.Г. Кучер, к.м.н. Н.Д. Григорьева, д.м.н. А.Ш. Румянцев, к.м.н. А.Н. Васильев, к.м.н. В.Н. Спиридонов, д.м.н. И.Г. Каюков; под ред. проф. С.И. Рябова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого Совета МЗ РФ от 28 ноября 2000 г. Протокол N 5. Печатается в сокращении.

последствий МБД предлагают добавлять к пищевому рациону эссенциальные аминокислоты (аминостерил «Orion», Финляндия) или смеси эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов (кетостерил, «Fresenius», Германия).

При выявлении признаков недостаточного питания у диализных пациентов предпринимается поиск его возможных причин. После исключения интеркуррентных заболеваний производится коррекция рациона и оптимизация условий проведения диализа. Если этого оказывается недостаточно, то также необходимо назначение пищевых добавок – пероральный прием эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов и/или внутрдиализное парентеральное питание.

Указывается на различные недостатки данных методов лечения (развитие диспептических нарушений, при длительном приеме возможно появление гипоальбуминемии, отвращения к препарату), наиболее актуальным из которых в нашей стране является высокая стоимость этих препаратов, что делает недоступным их широкое применение. В этой связи был предпринят поиск адекватной пищевой добавки, которая могла бы способствовать коррекции нарушенного пищевого статуса у больных с ХПН.

В качестве такой добавки нами было впервые предложено использование белковых изолятов серии «SUPRO», полученных путем высоких технологий из семян сои. Высокая биологическая ценность сои как продукта питания известна давно, она широко применяется, к примеру, у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушениями липидного обмена, однако у пациентов с хронической почечной недостаточностью до недавнего времени ее не использовали. Нет данных и о ее применении у диализных больных. С помощью высоких промышленных технологий удалось создать продукты, лишенные недостатков цельных соевых бобов, которые затрудняли их применение у этой категории пациентов, а именно – высокого содержания калия и фосфора. При производстве белковых изолятов производят тщательное отделение белковой фракции соевых бобов, что дает практически чистый протеин, который по биологической ценности приближается к яичному альбумину. Небольшой недостаток метионина не сказывается при комплексной диете, т. е. употреблении продуктов животного происхождения. Применение соевых изолятов позволяет снизить количество потребляемого фосфора, что немаловажно для больных с ХПН, а также обеспечить более де-

шевыми источниками полноценного белка, чем, например, продукты животного происхождения. Проведенные исследования показали эффективность применения изолятов сои для замедления прогрессирования ХПН, коррекции БЭН у больных с ХПН на додиализном этапе и при проведении заместительной терапии.

Показания и противопоказания к применению метода.

Малобелковая диета показана практически всем больным с ХПН на додиализном этапе, а для очень пожилых пациентов и тех, для кого диализ по каким-то причинам невозможен, является альтернативным методом лечения. Она не проводится при развитии инфекционных осложнений, перед хирургическими вмешательствами. Относительными противопоказаниями являются протеинурия более 10 г/сут и тяжелая степень белково-энергетической недостаточности (снижение массы тела больного более чем на 25% от рекомендуемой).

Диетический режим с высоким (1,2-1,5 г/кг рекомендуемой массы тела) потреблением белка и достаточным энергообеспечением показан всем диализным пациентам, противопоказания в настоящее время неизвестны.

Соевые изоляты не используются при редких случаях возникновения индивидуальной непереносимости.

Материально-техническое обеспечение метода.

Для оценки состояния питания необходимо проведение лабораторных анализов. При этом используются следующие приборы: анализатор биожидкостей флюоресцентнофотометрический «Флюорат – 02 АБФФ-ДХ» (ТОО НПФ аналитического приборостроения «Люмекс», г. СПб, № госрегистрации 97/17-163), анализатор биохимический колориметрический АБК-01 (Гос НИИ биологического приборостроения, г. Москва, № госрегистрации 97/17-159), гемоглобинметр фотоэлектрический (АО НИКИ МЛТ, г. СПб, № госрегистрации 83/1010-73), микроскоп для клинической лабораторной диагностики «Микмед-2» (АО ЛОМО, г. СПб, № госрегистрации 98/219-148).

Для оценки антропометрических параметров используются весы медицинские РП-150МГ – 02 (АО «Прибордеталь», г. Орехово-Зуево, Московская область, № госрегистрации 97/17-21-2), весы электронные медицинские с механическим ростомером ТРПМ-200-1 (АО фирма «Медтехника», г. Новосибирск, № госрегистра-

ции 98/219 – 8-2), динамометр кистевой ДК-25; ДК-50; ДК-100; ДК-140 (АО ВНИИМП–ВИТА, АО «Нижнетагильский МИЗ» № госрегистрации 86/1027–66). Вместо указанных выше приборов допустимо использовать их аналоги, разрешенные к применению в медицинской практике и выпускаемые серийно.

Для коррекции недостаточного питания используется пищевая добавка «SUPRO-760» (гигиеническое заключение от МЗ РФ № 77.99.9.916.П.7583.12.99 от 16.12.99 г.), медицинские препараты – смесь кето- и аминокислот – кетостерил («Fresenius», Германия, госрегистрация № 011683/11.02.2000 г.), для парентерального питания применяют растворы аминокислот – аминостерил КЕ нефро безуглеводный («Fresenius», Германия, госрегистрация № 008120 от 20.01.97 г.) или нефрамин («Eczacibasi», Турция, по лицензии Mc Gaw, госрегистрация № 008136 от 24.01.97 г.), раствор глюкозы 5% для инъекций («Polfa», Польша, госрегистрация № 006582 от 13.10.95 г.), жировые эмульсии – липофундин («B. Braun», Германия, госрегистрация № 006111 от 25.05.95 г.) или Липовеноз («Fresenius», Германия, госрегистрация № 009114 от 03.02.97 г.).

Описание метода.

Диагностика недостаточного питания

Для диагностики недостаточного питания нужно оценить следующие группы показателей:

- Лабораторные данные
- Антропометрические показатели
- Потребление питательных веществ
- Функциональные тесты

1. Лабораторные критерии

Необходимо определение концентрации альбумина, креатинина, мочевины, холестерина, трансферрина сыворотки крови, гемоглобина, абсолютного количества лимфоцитов, при возможности желательно – концентрации преальбумина, аминокислотный профиль плазмы.

Снижение концентрации различных белков плазмы является указанием на недостаточную обеспеченность организма протеинами. Наиболее рано на белковое голодание реагирует транстиретин или тироксинсвязывающий преальбумин, так как период его полураспада составляет 2 суток, однако его определение проводится не во всех лабораториях. Трансферрин является более доступным показателем, позволяет достаточно рано выявлять изменения

белкового статуса (период полураспада около 8 суток), однако значимость его определения ограничивается при железодефицитной анемии, которая вызывает увеличение его концентрации в крови даже в условиях белкового дефицита. Концентрация сывороточного альбумина является наиболее прогностически значимой. Период его полураспада составляет 20 дней, поэтому он не используется для ранней диагностики БЭН, однако выявление низкого значения этого показателя свидетельствует о длительно существующей недостаточности питания и крайне неблагоприятно влияет на клинические исходы. Это наиболее подходящий показатель для скрининга и мониторинга, а белки с более коротким периодом полураспада можно использовать при внезапных ухудшениях состояния или контроля эффективности лечебных мероприятий.

Креатинин сыворотки отражает общую мышечную массу и его низкий уровень у диализных больных, не соответствующий степени почечной недостаточности, свидетельствует об истощении пула соматических белков.

Среди показателей липидного обмена наиболее значима концентрация холестерина, а ее снижение говорит о недостаточном энергопотреблении.

Снижение абсолютного количества лимфоцитов отражает степень супрессии иммунной системы, которая всегда имеет место при белковом голодании.

Нормы показателей и выраженность БЭН приведены в табл. 1.

2. Антропометрические показатели

Необходимо произвести следующие измерения: роста и массы тела, кожно-жировых складок, окружности плеча, вычисление по формулам роста-весовых показателей, отклонения массы тела больного от рекомендуемой, абсолютной и процента жировой массы, активной массы тела, окружности мышц плеча, индекса массы тела.

Рост тела измеряется ростометром с точностью до 0,5 см, масса тела определяется на меди-

Таблица 1

Степени недостаточности питания в зависимости от лабораторных показателей

Показатели	Норма	Легкая	Средняя	Тяжелая
Альбумин (г/л)	35-45	35-30	30-25	<25
Трансферрин (г/л)	2	2,0-1,8	1,8-1,6	<1,6
Абс. чис. лимф. (10 /л)	1,8	1,8-1,5	1,5-0,9	<0,9

Таблица 2

цинских весах с точностью до 0,1 кг. Толщина кожно-жировых складок измеряется калипером, который позволяет проводить измерения при стандартно задаваемом давлении 10 г/мм² с точностью до 0,5 мм. Окружность плеча измеряется сантиметровой лентой с точностью до 0,5 см. У пациентов, получающих лечение хроническим гемодиализом, все измерения проводятся после сеанса диализа на нефистульной руке.

Кожно-жировые складки измеряются в мм над трицепсом, бицепсом, на уровне нижнего угла правой лопатки и в правой паховой области на 2 см выше середины пупартовой связки, после чего производится расчет жировой массы тела по методу Durnin-Womersley:

$$D = m \cdot (4,95/P - 4,5),$$

где D – жировая масса тела в кг, m – общая масса тела в кг, P – плотность тела (г/мл), вычисляемая по следующим формулам, зависящим от пола и возраста:

Для мужчин:

Возраст

17-19	$P = 1,1620 - 0,0630 \times (\log S)$
20-29	$P = 1,1631 - 0,0632 \times (\log S)$
30-39	$P = 1,1422 - 0,0544 \times (\log S)$
40-49	$P = 1,1620 - 0,0700 \times (\log S)$
> 50	$P = 1,1715 - 0,0779 \times (\log S)$

Для женщин:

Возраст

17-19	$P = 1,1549 - 0,0678 \times (\log S)$
20-29	$P = 1,1599 - 0,0717 \times (\log S)$
30-39	$P = 1,1423 - 0,0632 \times (\log S)$
40-49	$P = 1,1333 - 0,0612 \times (\log S)$
> 50	$P = 1,1339 - 0,0645 \times (\log S)$

где S – сумма кожных складок (в мм).

Определение содержания жира в организме по средней толщине кожно-жировой складки

КЖС, мм	% жира в теле		КЖС, мм	% жира в теле	
	муж.	жен.		муж.	жен.
4-5	6	7	28-29	28	34
6-7	11	13	30-31	29	35
8-9	13	16	32-33	30	36
10-11	16	20	34-35	30	37
12-13	19	23	36-37	31	37
14-15	21	24	38-39	31	38
16-17	22	27	40-41	32	39
18-19	23	28	42-43	33	39
20-21	24	30	44-45	33	40
22-23	25	30	46-47	34	41
24-25	26	32	48-49	34	41
26-27	27	32	50	35	42

Процентное содержание жира в организме определяется по формуле:

$$\text{Жир (\%)} = D \cdot 100 \% / m,$$

где D – общее количество жира в организме в кг, m – масса тела в кг.

Упрощенным, но менее точным способом можно определить процентное содержание жира по средней толщине кожно-жировой складки $(S_1 + S_2 + S_3 + \dots + S_n) / n$, где S_1 – кожно-жировая складка в мм над трицепсом, S_2 – над бицепсом, и т.д., n – число измеренных складок по таблице.

Чем больше складок будет измерено, тем точнее определяется процентное содержание жира (табл. 2).

Нормальным или желательным содержанием жира в организме взрослого человека является диапазон от 9 до 24%.

Активная масса тела определяется путем вычитания жировой массы от общей (табл. 3).

Окружность мышц плеча (ОМП) определяется следующим образом:

Таблица 3

Степени недостаточности питания в зависимости от данных антропометрии

Состояние питания (% от PMT)	Окружность плеча (см)		Окружность мышц плеча (см)		Кожно-жировая складка над трицепсом (мм)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Нормальное (100-90%)	29-26	28-25	25,5-23	23-21	10,5-9,5	14,5-13,1
Легкое нарушение (90-80%)	26-23	25-22,5	23-20	21-18,5	9,5-8,4	13,1-11,6
Средней степени тяжести (80-70%)	23-20,5	22,5-19,5	20-17,5	18,5-16,0	8,4-7,4	11,6-10,2
Тяжелое нарушение (<70%)	< 20,5	< 19,5	< 17,5	< 16,0	< 7,4	< 10,2

$$\text{ОПМ (см)} = \text{ОП (см)} - 0,314 \cdot \text{КЖСТ (мм)},$$

Таблица 4

Степени недостаточности питания в зависимости от РМТ и ИМТ

где ОП – обхват на уровне середины плеча безфистульной руки, КЖСТ – кожно-жировая складка над трицепсом в месте измерения обхвата.

Рекомендуемая масса тела (РМТ) определяется по формуле, предложенной Европейской ассоциацией диетологов: для женщин – 45 кг на первые 152 см роста и по 0,9 кг на каждый сантиметр сверх 152 см; для мужчин – 48 кг на первые 152 см роста и по 1,1 кг на каждый сантиметр сверх 152 см.

Процент отклонения массы тела больного от рекомендуемой вычисляется по формуле: $m1 \cdot 100 \% / m2$, где $m1$ – масса тела больного, $m2$ – рекомендуемая масса тела (табл. 4).

3. Методы оценки потребления питательных веществ.

Для оценки ежедневного потребления белков, жиров, углеводов, витаминов, общей калорийности рациона пациенты заполняют пищевые дневники, где указывался качественный и количественный состав потребляемой ими пищи. Так как в недавно проведенных исследованиях была показана меньшая достоверность часто используемых 3-дневных дневников, пациентам рекомендуется запись пищевых воспоминаний в течение недели.

Для расчета абсолютных и относительных (на кг массы тела) показателей потребления питательных веществ удобнее использовать компьютерные программы. При их отсутствии расчет проводится по таблицам содержания питательных веществ в продуктах питания.

Пример ежедневного меню с умеренным ограничением белка (из расчета около 40 г белка в сутки):

1-й завтрак:

40 г хлеба из разноразной муки, 40 г белого хлеба, 10 г сливочного масла, 20 г мармелада, 15 г смальца, 5 г лука, 10 мл сливок, 10 г сахара.

2-й завтрак: яблочное повидло со взбитыми сливками:

110 г яблок, 15 г сахара, вода, 20 г взбитых сливок.

Обед: гуляш из свинины, макароны, салат из зелени, вишневый компот, 40 г свинины, 20 г

Показатели	Нормы	Легкая	Средняя	Тяжелая
(МТ/РМТ) × 100 %	90-100	90-80	80-70	<70
Индекс Кетле (кг/м ²)	26,0-19,0	18,9-17,5	17,4-15,5	<15,5

Индекс массы тела или индекс Кетле: ИМТ = масса тела (кг)/рост 2(м)

Таблица 5

Расчетное потребление питательных веществ

Белки, г	жиры, г	углеводы, г	натрий, мг	калий, мг	кальций, мг	фосфор, мг	энергия ккал
41,21	130	290	740	1760	390	730	2580

шпики, 20 г лука, 5 г подсолнечного масла, 5 г томатной пасты, 5 г кукурузного крахмала, перец, 150 г белой капусты, уксус, перец, тмин, 70 г макарон, 10 г сливочного масла, 100 г вишневого компота.

Ужин: Омлет с луком, фруктовый йогурт. 100 г лука-порея, 50 г яйца, 50 г малобелковой муки, 100 мл воды, мускатный орех, 15 г подсолнечного масла, 80 мл йогурта, 30 мл сливок, 10 г сахара (табл. 5).

После расчетов оценивается необходимость коррекции рациона больного, исходя из рекомендуемых показателей питания.

В настоящее время наиболее общепринятым является мнение, что диета в додиализном периоде должна быть малобелковой (0,6 г белка на кг массы тела в сутки), так как только она позволяет решить основную задачу – замедлить прогрессирование ХПН.

Наиболее приемлемым представляется начало терапии при клиренсе креатинина 50-60 мл/мин и концентрации сывороточного креатинина 0,18-0,20 ммоль/мин. Когда СКФ снизится до 25-30 мл/мин, а уровень концентрации сывороточного креатинина достигнет 0,4-0,5 ммоль/мин, целесообразно уменьшить потребление белка до 0,3 г на кг массы тела в сутки с обязательным назначением пищевых добавок, способных поддерживать нейтральный азотистый баланс и баланс основных макроэлементов в организме.

У диализных больных отмечается повышенная потребность в ежедневном количестве пищевого белка. Показано, что при потреблении белка менее 1,0 г/кг массы тела в сутки у этой категории пациентов развиваются признаки недостаточности питания. Большинство иссле-

дователей сходится на необходимости потребления белка не менее чем 1,2 г/кг массы тела в сутки. Количество белка, необходимого для пациентов на непрерывном амбулаторном перитонеальном диализе (ПД), еще выше, и достигает, по мнению различных авторов, до 1,5 г/кг массы тела в сутки.

Качество потребляемых белков так же значимо, как и их количество. По меньшей мере, 60% от общего белка должны составлять белки высокой биологической ценности, под которыми подразумеваются белки, содержащие все незаменимые аминокислоты (валин, изолейцин, лейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин) в сбалансированных пропорциях.

Чтобы потребляемый белок утилизировался для восстановления тканей, необходима достаточная энергетическая обеспеченность. При недостаточной калорийности рациона повышается потребность в белках. Если калорийность рациона меньше 35 ккал/кг массы тела в сутки, у больных отмечается развитие отрицательного азотистого баланса, поэтому большинство исследователей рекомендуют потребление 35 – 40 ккал/кг массы тела в сутки, что соответствует рекомендациям для здоровых лиц, не выполняющих тяжелой физической работы.

Соотношение углеводов и жиров в энергообеспеченности также не отличаются от рекомендаций для здоровых людей, и составляет для углеводов 50 – 55 % и для жиров 30 – 35 % от общего потребления энергии.

Потребление насыщенных жиров может способствовать усугублению нарушений липидного обмена, которые всегда имеют место у этих пациентов, что увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, в настоящее время есть основания полагать, что нарушения липидного обмена играют важную роль в развитии гломерулосклероза и прогрессировании ХПН, поэтому рекомендуется высокое содержание полиненасыщенных жиров и ограничение продуктов с высоким содержанием холестерина.

Учитывая, что у некоторой части диализных больных отмечается непереносимость углеводов вследствие развития инсулинорезистентности, таким пациентам необходимо рекомендовать преимущественное потребление сложных, а не простых углеводов. Такие же рекомендации необходимы пациентам, получающим ПД, вследствие адсорбции глюкозы из диализата.

Потребности в макроэлементах у больных с ХПН отличаются от здоровых лиц. Натрий как внеклеточный электролит непосредственно свя-

зан с балансом жидкости, поэтому его потребление должно индивидуализироваться в соответствии с уровнем артериальной гипертензии. Ориентировочно оно составляет около 2000 – 6000 мг в сутки. У диализных пациентов имеет значение и междиализная прибавка веса.

Необходимость в ограничении потребления калия у диализных больных общеизвестна. Гиперкалиемия опасна для жизни вследствие возможной внезапной остановки сердца. Для того чтобы избежать опасного уровня гиперкалиемии, рекомендуется потребление 2000 – 2500 мг в сутки у гемодиализных больных и 3000 – 4000 мг у пациентов на ПД. На додиализном этапе рекомендации по ограничению потребления этого макроэлемента даются при превышении нормального уровня концентрации калия в сыворотке крови (обычно необходимость в этом возникает не ранее II Б стадии ХПН).

В результате несостоятельности почек в поддержании баланса электролитов у больных также отмечается нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена в додиализном периоде в большей степени выражены после II А стадии ХПН. Гиперфосфатемия и гипокальциемия неуклонно прогрессируют, приобретая наиболее выраженные значения в терминальной фазе уремического синдрома. Диетическая коррекция фосфорно-кальциевых нарушений сомнительна. В случае повышения уровня фосфора в сыворотке происходит вымывание кальция из костей, что также усугубляется нарушением обмена витамина D. Ограничение потребления фосфора затруднено вследствие сопряженности в пищевых продуктах высокого содержания белка и фосфора, что может потребовать применения фосфорсвязывающих препаратов. Количество потребляемого фосфора ограничивается до 800 – 1000 мг в сутки. Так же в литературе встречается пересчет на потребляемый белок, который составляет 12 – 15 мг/г пищевого белка в сутки. Потребность в кальции составляют не менее 1500 мг в сутки, что не может обеспечиваться только пищевыми источниками и требует пероральных добавок.

Больным с терминальной почечной недостаточностью противопоказаны добавления витамина А, так как отмечена его токсичность у этой категории пациентов. Потребность в витаминах Е и К аналогична здоровой популяции. Чтобы обеспечить адекватный обмен витамина D, необходима медикаментозная коррекция его активными формами. Среди водорастворимых

витаминов особые нормы потребления предложены для аскорбиновой и фолиевой кислот. Добавление витамина С в последнее время отвергается, так как он способствует образованию оксалатов. Суточное потребление этого витамина ограничивается 100 мг в сутки. Потребность в фолиевой кислоте увеличена вследствие потерь в диализат и составляет 0,8 – 1,0 мг в сутки. Потребность в витамине В₆ определена как 10 мг в сутки.

Отмечается также повышенная потребность в железе, вследствие неизбежных потерь и при непредвиденных кровопотерях дефицит должен быть сразу восстановлен, однако следует помнить, что многие препараты железа содержат аскорбиновую кислоту, повышенное потребление которой противопоказано диализным больным.

4. Функциональные тесты

Так как одним из критериев недостаточности питания ФАО/ВОЗ является снижение физической работоспособности, следует включить в диагностику БЭН функциональные параметры, отражающие уровень физической тренированности.

Наиболее простым тестом является динамометрия кистей рук. Оптимальные показатели динамометрии для мужчин выше 40 кг, для женщин – 28 кг.

Коррекция недостаточности питания у больных с ХПН.

При выявлении сниженных показателей, характеризующих пищевой статус, в свете исключительного влияния недостаточности питания на клинические исходы у данных больных, следует предпринять мероприятия, направленные на улучшение состояния питания этой группы пациентов. Эти меры, в первую очередь, должны воздействовать на основные катаболические факторы. Необходимо установить, что является причиной истощения – недостаточное потребление пациентом основных пищевых компонентов в соответствии с рекомендуемыми показателями или воздействие внешних причин, например, интеркуррентные заболевания, у диализных больных – недостаточная доза диализа, применение бионесовместимых мембран, метаболический ацидоз и т. д. или это вызвано сочетанием нескольких факторов.

Одной из основных причин, способствующих развитию БЭН у диализных пациентов, является недостаточное потребление белков в

дневном рационе. Во-первых, необходимое количество протеинов у них превосходит норму даже здорового человека, а ведь большинство больных на додиализном этапе длительно соблюдали малобелковую диету. Это способствует формированию определенных пищевых привычек, для изменения которых требуется время. Во-вторых, диализные пациенты, пытаясь выполнять рекомендации по ограничению жидкости и продуктов, богатых калием и фосфором, зачастую просто снижают количество потребляемой пищи. Также недостаточному поступлению белков и энергии могут способствовать отсутствие аппетита (вторичное по отношению к уремии), финансовые затруднения, депрессивные состояния, расстройства сна. Все это требует своевременного выявления и соответствующей коррекции.

К сожалению, обильное поступление белка имеет свои отрицательные стороны, так как во всех богатых белками пищевых продуктах одновременно содержится фосфор в форме фосфата. При длительном применении 70-90 г белка можно превысить допустимую дозу фосфатов до 3000 мг в сутки, что соответствует 1000 мг фосфора. Для контроля над поступлением фосфора введен специальный фосфорно-белковый коэффициент (отношение содержания фосфора в мг к содержанию белка в г в продукте) для смешанной пищи. Чем этот коэффициент ниже, тем данный вид пищи больше подходит для диализных больных. Фосфорно-белковый коэффициент смешанной пищи примерно равен 20-25. Пищевые продукты с фосфорно-белковым коэффициентом ниже 20 крайне необходимы для диализных больных. К ним относятся: баранина (коэффициент 9), говядина (9), свинина (9), кура (9), треска (10), телятина (10), колбаса салями (10), рис (17), яйца (17), соя (17). Продукты с коэффициентом больше 20 больным противопоказаны – это, например, различные виды сыров (от 27 до 40).

Если через 2-3 месяца после пересмотра режима питания и лечения (достаточная энергетическая ценность рациона у всех больных; у пациентов, получающих лечение ГД или ПД – необходимое количество потребляемого белка, изменение параметров диализа до $Kt/V > 1,4$, использование биосовместимых мембран) не происходит улучшения основных показателей питания, необходимо назначение пищевых добавок.

Это может быть смесь эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов, наиболее известной из которых является кетостерил

(«Фрезениус», Германия). Недостатками этого препарата являются невозможность длительного применения вследствие развития отвращения к нему, появления нарушений вкуса, диспептических расстройств, похудание и уменьшение мышечной массы, а также высокая цена (до 2500 долларов США на одного пациента в год).

С учетом вышеизложенного, перспективным является использование растительных белков, которые лучше переносятся и в меньшей степени обладают отрицательными свойствами, характерными для животных протеинов (например, при одинаковой дозе степень гиперфльтрации больше при употреблении животных белков). Тем не менее, большинство белков растительного происхождения по аминокислотному составу не совсем полноценно. Поэтому не исключено, что длительное использование МБД на их основе может в той или иной степени способствовать усилению проявлений БЭН, которая в свою очередь будет негативно сказываться на качестве жизни пациентов после перевода на заместительную терапию.

Единственным растительным протеином, содержащим все незаменимые аминокислоты, является соевый.

Особенно интересны *соевые изоляты*, которые наряду с высокой концентрацией полноценного, высокоусвояемого белка, практически не содержат фосфора, калия, натрия, липидов, не индуцируют, в отличие от животных протеинов, гиперкальциурию, метаболический ацидоз, стимулируют эритро- и лимфопоэз, в определенных дозах не вызывают гиперфльтрацию в клубочках, обладают меньшей стоимостью (годовая потребность на одного больного около 100 долларов США).

Мы предлагаем часть ежедневного рациона, который обеспечивает протеинами, заменять соевым изолятом – «SUPRO-760», из расчета 0,2 – 0,3 г/кг рекомендуемой массы тела. Это позволяет избежать различных осложнений вследствие приема животных белков и жиров и в большинстве случаев обеспечивает коррекцию недостаточных показателей питания (при условии достаточной энергообеспеченности).

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

Парентеральное питание проводится непосредственно после окончания сеанса ГД или во

время какого-либо его отрезка. Основным недостатком является перегрузка объемом. Этот вид терапии показан, в основном, больным с тяжелой степенью недостаточности питания, а также при некоторых urgentных состояниях. У больных с почечной недостаточностью используются только специальные растворы аминокислот, не содержащие электролиты. Это аминостерил КЕ нефро безуглеводный (фирмы «Fresenius», Германия) и нефрамин (фирмы «Eczacibasi», Турция). Аминостерил КЕ нефро содержит 8 классических незаменимых аминокислот, а также гистидин, который становится незаменимым при уремии. В растворе нет заменимых аминокислот и электролитов, поэтому он не может применяться у пациентов без почечной недостаточности. Нефрамин содержит те же компоненты, но в несколько иных пропорциях, а также небольшое количество хлорида натрия.

Энергетическую недостаточность компенсируют традиционными препаратами – растворами углеводов и жировыми эмульсиями. Это может быть 5% глюкоза, липофундин, липовенон и т. д.

Показаниями к назначению парентерального питания:

1. Больные с нарушенной абсорбцией через гастроинтестинальный тракт:

- Синдром короткой кишки
- Заболевания тонкой кишки (склеродермия, люпус-энтерит, васкулиты, спру, болезнь Крона)
- Тяжелая диарея.

2. Некупируемая рвота.

3. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность со снижением функции гастроинтестинального тракта.

4. Больные с выраженными процессами катаболизма, если гастроинтестинальный тракт не используется 5-7 дней.

5. Массивные хирургические вмешательства.

6. Невозможность адекватного энтерального питания в течение 7-10 дней.

Дальнейшие возможности доставки питательных веществ во время сеанса заключаются в их непрямом парентеральном применении через диализат. При добавлении в диализную жидкость глюкозы из расчета 2,0 – 4,5 г/л организм хорошо воспринимает незначительное ее количество (15-20 г) в течение 4-5 часов. Вследствие этого меньше страдает катаболизм белка, уменьшается число гипогликемических состояний, снижается ощущение усталости. Добавление в диализат аминокислот представля-

ет значительные технические трудности и финансовые проблемы. Кроме того, в силу сомнительной пользы подобный метод (исключая перитонеальный диализ) не оправдал соответствующих надежд в противовес другим методам заместительной терапии.

В заключение еще необходимо отметить проблему ограничения жидкости. С началом диализного лечения количество мочи непрерывно падает. Больным не следует пить более чем объем суточного диуреза плюс 500 – 800 мл/сутки. При этом нарастание массы в междиализный период не должно превышать 1,5-2 кг. При лихорадке, повышении температуры наружного воздуха пить можно больше, но необходимо контролировать водный баланс путем регулярного взвешивания как минимум один раз в день.

Эффективность использованного метода.

Под наблюдением находились 150 больных с ХПН в додиализном периоде, разделенные на три равные группы в зависимости от содержания белка в суточном рационе. Первую группу составили пациенты, получающие комбинированную МБД с соевым изолятом (0,6 г белка на кг рекомендуемой массы тела (РМТ) в сутки: 0,4 г/кг с обычным рационом плюс 0,2 г/кг в виде соевого изолята SUPRO 760); вторую – стандартную МБД без добавок (0,6 г/кг РМТ белка в сутки); третью – свободный рацион (около 0,9 г/кг РМТ белка в сутки). После вводного периода (три месяца) количество больных в группах уменьшилось. Основные причины – несоблюдение рекомендаций врача и быстрое прогрессирование ХПН, потребовавшее начала заместительной терапии (в основном, в контрольной группе).

Показатели нутриционного статуса у пациентов с различными вариантами МБД оценивались на основании клинических, лабораторных, антропометрических, расчетных и функциональных показателей. В начале исследования обе группы были сопоставимы на основе записей пищевых дневников по уровню потребляемых жиров, углеводов, белка, а также расчетных данных по потреблению протеинов и энергии.

Наблюдение за больными во всех группах проводилось в динамике на протяжении 26 ± 3 месяца. Оценка скорости прогрессирования ХПН производилась по величине прироста креатининемии (P_{CR}).

В первой группе прирост креатинина сыворотки крови практически отсутствовал в течение

24 месяцев, после чего наметилась даже небольшая отрицательная динамика. Во второй группе креатининемия оставалась относительно стабильной в течение 14 месяцев, после чего отмечено нарастание P_{CR} . В среднем прирост уровня сывороточного креатинина за время наблюдения во второй выборке был значительно меньше, чем в первой. В третьей группе со второго месяца наблюдения происходило нарастание P_{CR} , сохранявшееся на протяжении всего срока. В среднем отмечены статистически достоверные различия между показателями этой и первых двух выборок.

Сопоставление двух первых групп больных по темпам изменения клиренса креатинина также показало, что скорость прогрессирования ХПН во второй группе достоверно выше.

Полученные результаты, несомненно, свидетельствуют об отчетливом замедлении прогрессирования ХПН у пациентов на МБД по сравнению с больными, получающими диету без ограничения белка. В то же время МБД с соевым изолятом в данном плане явно более эффективна, чем стандартная.

Прирост общего белка сыворотки крови у больных ХПН в среднем был достоверно выше при МБД с соевым изолятом, по сравнению с группой, получающей стандартную МБД ($p < 0,05$). Увеличение общего белка в первой выборке за время наблюдения в целом составило более 2,5 г/л, тогда как при обычном малобелковом рационе этот показатель остался практически стабильным.

Аналогичный характер изменений наблюдался при исследовании концентрации сывороточного альбумина. Статистически значимое нарастание $\Delta P_{\text{альбумина}}$ (показатель прироста альбумина, определяемый по формуле:

$$\Delta P_{\text{альбумина}} = P_j - P_0$$

где P_j – концентрация альбумина в конце исследования, P_0 – исходное значение концентрации альбумина) отмечено в первой группе испытуемых по сравнению со второй. Увеличение альбумина сыворотки в среднем по выборке пациентов, принимавших SUPRO 760, за время наблюдения составило более 3,0 г/л.

Малобелковые диеты оказывали благоприятное воздействие на показатели липидного обмена у больных с ХПН в додиализном периоде. В обеих группах отмечалось снижение концентрации общего холестерина сыворотки крови, причем у пациентов, получающих добав-

ку соевого изолята, уменьшение данного параметра по абсолютной величине в среднем оказалось значительно больше, чем при обычной МБД. Снижение уровня сывороточного холестерина в целом по первой группе составило около 0,8 ммоль/л за все время наблюдения, по второй – немногим более 0,2 ммоль/л.

Длительное, в течение 2,5 лет, использование больными с ХПН в додиализном периоде мало-белковых диет не приводило к развитию отрицательного азотистого баланса, который, как известно, способствует ускорению прогрессирования ХПН. В первой группе величины прироста азотистого баланса стремились даже к положительным значениям, в то время как у пациентов со стандартной МБД динамика показателя находилась в районе нулевой отметки.

Согласно полученным в настоящем исследовании результатам при использовании соевого белка в МБД додиализных пациентов с ХПН доза его, как и общее поступление протеина, должны контролироваться очень строго. Если последнее правило не соблюдается, эффективность такого лечения может оказаться низкой и возможно даже ухудшение, по крайней мере характеристик нутриционного статуса.

Проведенное нами в течение 2,5 лет наблюдение за больными с ХПН в додиализном периоде, получающими различные виды МБД, полностью подтвердило ее эффективность у данной категории пациентов. Диеты с ограничением белка и достаточной энергообеспеченностью не вызывали мышечного истощения и поддерживали стабильными основные метаболические показатели. Крайне важным является отчетливый положительный эффект МБД в отношении замедления темпа нарастания ХПН и отдаления начала заместительной терапии. МБД, дополненная соевым изолятом, имеет явные преимущества перед стандартным вариантом в плане воздействия как на показатели нутриционного статуса, так и замедления скорости прогрессирования ХПН.

Для оценки влияния приема соевого изолята на нутриционный статус диализных больных в течение года обследовано 50 больных, получавших лечение на отделении хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. Всем пациентам рекомендовалось придерживаться обычной для гемодиализных больных диеты – потребления белка до 1,2 г/кг РМТ и энергообеспеченности не менее 32-35 ккал/кг РМТ. В основной группе, в которую вошли 34 больных, часть белка была заменена пищевой добавкой

«SUPRO-760» из расчета 0,2–0,3 г/кг РМТ. В контрольную группу вошли 16 пациентов.

При анализе пищевого рациона было выявлено, что большинство пациентов до назначения ЛП не получали рекомендуемого количества белков и углеводов. Значимого различия по потребляемым питательным веществам между двумя группами выявлено не было. За время исследования в основной группе на фоне потребления «SUPRO 760», выполнения рекомендаций врача-диетолога отмечалось достоверное увеличение потребления белка ($p<0,05$), возрастание потребления жиров, углеводов, увеличение энергообеспеченности. В контрольной группе увеличения потребления белков не произошло, несколько увеличилась энергообеспеченность.

Увеличение потребления белков пациентами основной группы привело к появлению достоверных различий между двумя группами по этому показателю ($p<0,001$).

Перед началом исследования в обеих группах было установлено, что у части больных отмечалась потеря веса тела за предыдущий год. У большинства пациентов отмечалась слабая (47% в основной и 37,5% в контрольной) и средняя (29,5% и 25% соответственно) степень отклонения от рекомендуемой массы тела. При анализе компонентного состава тела оказалось, что преобладающей тенденцией у обследуемых больных является дефицит мышечной массы, что требует соответствующей коррекции рациона питания и физической нагрузки.

При сравнении двух групп по лабораторным показателям значимых различий получено не было.

Через первые три месяца исследования в основной группе отмечался достоверный рост таких показателей, как концентрация общего белка (от $65,0\pm0,6$ г/л до $72,5\pm0,6$ г/л; $p<0,0001$), альбумина (от $38,5\pm0,5$ до $43,5\pm0,5$ г/л; $p<0,0001$), гемоглобина (от $82,4\pm3,1$ до $96,3\pm2,5$ г/л; $p<0,001$), мочевины (от $31,9\pm1,3$ до $37,5\pm0,8$ ммоль/л; $p<0,001$), абсолютного количества лимфоцитов ($1,3\pm0,05$ и $1,81\pm0,1$ (109/л); $p<0,0001$); концентрация холестерина достоверно снизилась ($6,3\pm0,2$ и $5,0\pm0,2$ ммоль/л; $p<0,0001$).

Через 6 месяцев концентрации основных показателей несколько снизились в обеих группах (сезонные колебания). Через 9 месяцев вновь отмечен рост и достоверное различие с исходными данными концентраций общего белка, альбумина, гемоглобина, мочевины и абсолют-

ного количества лимфоцитов. Уровень холестерина был достоверно ниже по сравнению с исходным. То же отмечалось и через 12 месяцев. Концентрация электролитов значимо не менялась.

Контрольная группа по лабораторным показателям оставалась стабильной на протяжении всего исследования, за исключением достоверного снижения концентрации альбумина через шесть месяцев, что объясняется сезонными колебаниями.

Рост биохимических показателей в основной группе на протяжении исследования приводил к достоверным различиям между двумя группами по концентрации общего белка, альбумина, мочевины и абсолютному количеству лимфоцитов на протяжении исследования. На фоне приема изолята отмечалось достоверное снижение концентрации холестерина через три месяца после начала коррекции диеты от $6,3 \pm 0,2$ до $5,0 \pm 0,2$ ммоль/л, которая оставалась в дальнейшем такой же на протяжении всего исследования (через 12 месяцев концентрация холестерина составила $4,8 \pm 0,1$ ммоль/л, сохранялось значимое различие с исходной точкой).

Мужчины основной и контрольной групп перед началом исследования по антропометрическим показателям достоверно не различались. На фоне приема препарата «SUPRO 760» у пациентов мужского пола отмечался рост массы тела, причем в большей степени за счет увеличения активной массы тела ($55 \pm 1,17$ кг и

$57,46 \pm 0,08$ кг), чем за счет возрастания подкожно-жировой клетчатки (в % соотношении $14,94 \pm 1,25$ и $15,26 \pm 0,09$), тогда как в контрольной группе за этот же период времени отмечалось снижение активной массы тела (с $54,51 \pm 3,2$ кг до $52,7 \pm 1,4$ кг) и увеличение % жировой массы в организме (с $17,07 \pm 2,42$ до $18,93 \pm 0,43$). Рост жировой массы в контрольной группе на протяжении исследования привел к появлению значимой разницы между двумя группами по этому показателю ($p < 0,01$). У пациентов женского пола на фоне приема «SUPRO 760» отмечался рост веса тела ($61,3 \pm 2,34$ кг и $62,6 \pm 1,25$ кг), активной массы тела ($40,5 \pm 0,94$ кг и $41,1 \pm 0,43$ кг) и % жировой массы в организме ($32,7 \pm 2,29$ и $33,3 \pm 1,1$), тогда как в контрольной группе за тот же период времени отмечалось уменьшение веса тела (с $61,1 \pm 3,1$ кг до $60,8 \pm 1,7$ кг), активной массы тела (с $38,9 \pm 1,52$ кг до $37,6 \pm 0,98$ кг) и увеличение % подкожно-жировой клетчатки (с $35,2 \pm 3,5$ до $37,0 \pm 2,1$), что говорит о замещении мышечной массы на жировую. К концу исследования отмечалось появление достоверных различий между двумя группами по активной массе тела ($p < 0,01$).

В целом, соевый изолят «SUPRO-760» зарекомендовал себя как эффективная пищевая добавка для коррекции недостаточного питания у больных с ХПН, получающих лечение хроническим ГД.

Поступила в редакцию 9.02.2002 г.

© Е.А.Стецюк, 2002
УДК 616.61:651.753

Е.А.Стецюк

КОНЕЦ ИНДЕКСА Kt/V?

Е.А.Stetsyuk

THE END OF THE Kt/V INDEX?

Медицинский центр Центрального Банка России, Москва.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, качество гемодиализа.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, hemodialysis quality.

Глубокоуважаемая редакция!

Покорнейше прошу с помощью вашего журнала предоставить мне возможность публичного покаяния перед диализной общественностью.

Речь идет об общепринятом индексе дозы гемодиализа Kt/V, который я пропагандировал в своих прежних публикациях. Ныне я совершенно уверен, что Kt/V пригоден лишь как индикатор минимальной дозы гемодиализа. То есть, при Kt/V < 1,2 никакая реабилитация гемодиализного больного невозможна. В самом деле, если посмотреть на отчет японского диализного общества за 1995 год (см. график), то становится ясно, что при трехразовом гемодиализе, в среднем по 4 часа 12 минут, увеличение Kt/V свыше 1,5 не приводит к снижению смертности. Напротив, смертность даже возрастает. Японскому отчету можно верить, так как его данные основаны на оценке 42 000 больных.

Это означает, что высокий Kt/V при трехразовом гемодиализе по 4 часа не работает. Очевидно, что все наши попытки увеличить Kt/V за

счет повышения скорости перфузии крови с помощью увеличения площади мембраны принципиально ничего для больного не дают.

Недавно В. Scribner предложил новый индекс адекватности гемодиализа [Dialysis & Transpl., 202.-Vol.31, No.1.- P. 13-15]. А речь идет все о том же: сколько времени и как часто надо делать гемодиализ. Дискуссии об этом не затихают. Очень давно на какой-то конференции Б. Скрибнера спросили, какой режим гемодиализа он предпочитает. Скрибнер ответил, что не знает, но предполагает, что три гемодиализа в неделю по 8 часов лучше, чем один гемодиализ в неделю в течение 24 часов. Корифей абсолютно прав. Уж очень зациклились мы на этом Kt/V. Вот и предлагает Скрибнер новый индекс адекватности гемодиализа, который называется гемодиализное произведение (ГП):

$$ГП = (\text{время гемодиализа}) \times (\text{число диализов в неделю})^2.$$

Например, мы делаем гемодиализ в течение 4 часов три раза в неделю. Значит:

Клинические результаты лечения гемодиализом в зависимости от гемодиализного произведения (ГП)

Время ГД, часы	Число ГД в нед.	ГП	Клинические результаты
3	3	27	Полная неадекватность. Нарушение питания.
4	3	36	Недостаточно. Высокий % больных в США в состоянии недостаточного питания.
5	3	45	Граница адекватности. Незначительное нарушение питания, трудности с АД.
8	3	72	Эта схема доказала свою адекватность.
5	4	80	Данных пока нет.
3	5	75	Данные не получены, но контроль АД удовлетворительный.
2-3	6	72-108	Предварительные данные: хорошее самочувствие, контроль АД только при ограничении соли.
8	6	288	Самый лучший результат, так как PO ₄ нормальный и легко контролируется АД.

$$ГП = 4 \times (3)^2 = 4 \times 3 = 36$$

Увеличив время гемодиализа на полчаса, получим:

$$ГП = 4,5 \times (3)^2 = 4,5 \times 9 = 40,5$$

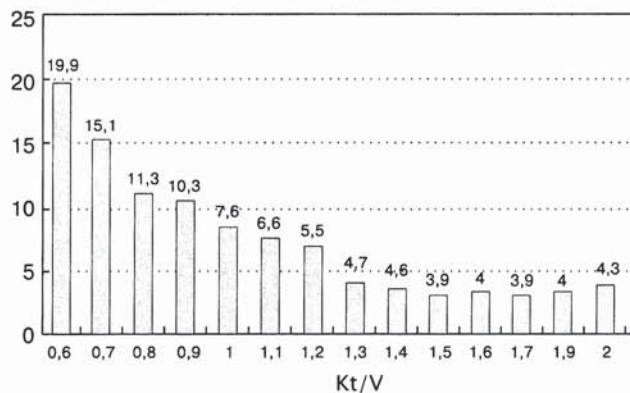
Хорошее приращение! А если мы сделаем шесть гемодиализов в неделю по 2 часа, то $ГП = 2 \times 6^2 = 72$. В неделю получаются те же 12 часов, но это уже другой гемодиализ.

Мысли о новом диализном индексе возникли у Скрибнера не случайно. Уж очень хорошие результаты получаются при проведении более трех гемодиализов в неделю. Автор приводит таблицу, в которой приведены клинические результаты в зависимости от ГП (таблица).

Преимуществами нового индекса являются:

1. Независимость расчета от данных лаборатории.
2. Очень легкое вычисление и для персонала и для больных.

Смертность, %



Зависимость смертности от Kt/V при трехразовом гемодиализе по данным отчета японского диализного общества за 1995 год.

Мне индекс Скрибнера нравится еще и тем, что он не учитывает суетные факторы гемодиализа, такие, как скорость кровотока, тип мембраны, метод забора крови и т.п.

Принципиально возможности трехразового гемодиализа по 4 часа исчерпаны. Индекс Kt/V займет почетное место в музее гемодиализа рядом со «средней молекулой».

Поступила в редакцию 13.03.2002 г.

© В.А. Добронравов, 2002
УДК 616.633.45+616.379-008.64:616.61

В.А. Добронравов

ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

V.A. Dobronravov

GLYCOSAMINOGLYCANS AND DIABETIC NEPHROPATHY

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

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, патогенез, лечение.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, pathogenesis, treatment.

Вопрос

Спрашивает врач-терапевт главного госпиталя тихоокеанского флота, г.Владивосток, Н.П.Сидоренко:

– Каково значение гликозаминогликанов в развитии диабетической нефропатии и место коммерческих препаратов гликозаминогликанов в лечении этого осложнения сахарного диабета?

Ответ

Отвечает заместитель директора по научной работе НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, доктор медицинских наук **В.А. Добронравов**.

Гликозаминогликаны (ГАГ) – это гетерогенная группа полисахаридов с различной степенью сульфатирования, молекулярной массой и биологической активностью. Основными классами ГАГ являются: гепарины, гепараны, хондроитины, кератаны, дерматан. Основные функции заключаются в регуляции гемостаза, защите сосудистой стенки от повреждающих воздействий и регуляции ее проницаемости. Не без оснований предполагают, что ГАГ, и в частности гепарансульфат протеогликан (ГСПГ), являются важными детерминантами проницаемости гломерулярной базальной мембраны (ГБМ). При развитии диабетической нефропатии (ДН), помимо других изменений, отмечают резкое снижение содержания ГАГ в структуре ГБМ, а, следовательно, и повышение проницаемости ГБМ. В основе этих процессов лежит недостаточное сульфатирование боковых цепей ГАГ гепарансульфатпротеогликанов (ГСПГ) за счет снижения активности сульфотрансфераз (возможно, генетически детермини-

рованного) в условиях гипергликемии. Недостаточное сульфатирование, подтвержденное уменьшением включения в клубочек сульфата с радиоактивной меткой, приводит к потере структурных свойств базальных мембран сосудов, уменьшению отрицательного заряда ГБМ. Данные изменения являются одним из механизмов, приводящих к развитию и прогрессированию альбуминурии и протеинурии по мере эволюции ДН.

Наиболее известные в фармакологическом отношении представители ГАГ – гепарины. Доминирующим фармакологическим эффектом гепаринов является их антикоагуляционное действие. Однако экспериментальные данные показали, что ренопротективный эффект гепарина и ГАГ связан с рядом иных механизмов, среди которых: снижение активности протеаз, регуляция пролиферативной активности мезангиальных клеток, контроль синтеза внеклеточного матрикса (ВКМ), восстановление отрицательного заряда ГБМ и уменьшение ее проницаемости. Кроме того, есть сведения о том, что обсуждаемые препараты прямо участвуют в ингибировании повышенного синтеза трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) – важного фактора в патогенезе ДН, который опосредует процессы гломерулосклероза [5].

Экспериментальные данные о ренопротективном эффекте ГАГ подтверждает и целый ряд клинических исследований, проведенных на группах больных с ДН. В рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях у больных СД 1 типа продемонстрирован эффект в отношении снижения микроальбуминурии при назначении и стандартного и низкомолекулярного гепарина. Эноксипарин также вызывал

достоверное снижение макроальбуминурии [9]. Подобный результат был получен при применении данапароида – смеси сульфатированных ГАГ, преимущественно состоящих из гепарансульфата [10]. Более половины, проведенных к настоящему времени исследований эффективности ГАГ касались сулодексида – ГАГ, состоящего из высокоподвижной средненизкомолекулярной (около 7000 дальтон) гепариновой фракции и дерматансульфата в пропорции 4:1. Последний представляет собой полисахарид, основным компонентом которого является β -D-галактозамин-N-ацетилат-4-сульфат- α -L-идуроновая кислота с молекулярной массой около 25000 Д. Этот препарат показал эффективность при развитии ДН с микро- и макроальбуминурией при СД 1 и 2 типов [4,5]. Однако складывается впечатление, что эффект ГАГ при СД 2 типа, осложненного ДН, выражен в меньшей степени. В частности, не удалось обнаружить снижение микроальбуминурии при 3 недельном слепом рандомизированном применении тинзапарина с плацебо-контролем и в открытом исследовании сулодексида [7,8]. В проспективном исследовании действия сулодексида с применением двойного контроля (Diabetic Nephropathy Albuminuria Sulodexide Study) был продемонстрирован отчетливый дозозависимый эффект препарата, однако менее эффективной оказалась терапия больных с СД 2 типа и макроальбуминурией [3]. Не исключено, что подобные данные могут быть связаны со значительной гетерогенностью морфологических изменений в почечной ткани у инсулиннезависимых больных, представленных не только классическими признаками диабетического гломерулосклероза.

В целом следует отметить, что цитируемые исследования включали небольшое количество пациентов и были краткосрочные (3 недели – 6 месяцев), что не позволило оценить влияние экзогенно вводимых ГАГ на выживаемость больных с ДН и темпы ее прогрессирования. Поэтому, несмотря на обещающие данные о снижении альбуминурии, обсуждаемые препараты, и в частности сулодексид, пока не могут считаться средствами базисной терапии ДН.

К настоящему времени не проведено достаточного количества сравнительных исследований, которые могли бы позволить сделать выбор в отношении того или иного препарата гепарина/ГАГ у больных с ДН. Однако необходимость длительной терапии создает целый ряд дополнительных условий для этой группы препаратов. Следует учитывать риск геморрагических осложнений, а также необходимость

достаточно длительного применения. В этом отношении более удобным является сулодексид. Этот препарат в дозах, приводящих к снижению альбуминурии, не давал существенных расстройств коагуляции крови. Длительная терапия нефракционированными гепаринами может привести к развитию достаточно серьезного осложнения – тромбоцитопении. В ее патогенезе основную роль играет образование антител класса IgG к комплексу гепарин-антигепариновый фактор тромбоцитов (ПФ-4). Низкомолекулярные гепарины имеют меньший риск развития тромбоцитопении. Сулодексид, практически не обладая сродством к ПФ-4, не только не вызывает тромбоцитопении, но и может быть использован у подобного рода больных [1]. Не исключено, что отчетливому проявлению гипоальбуминурического эффекта сулодексида при относительно небольшом действии на гемостаз способствует присутствие в составе препарата дерматановой фракции, имеющей значительную молекулярную массу. Наличие форм как для парентерального введения, так и для перорального приема делает применение сулодексида более удобным в этом отношении, по сравнению с гепаринами, используемыми только для парентерального введения. Дополнительные преимущества дает значительный период полувыведения сулодексида, составляющий 11 – 12 часов при внутривенном введении и 18 – 25 часов (в зависимости от дозы) при пероральном приеме. Это позволяет назначать парентерально вводимый препарат всего 1 раз в сутки. Рекомендуемая кратность при приеме внутрь – каждые 12 часов.

Весьма важно понимать, что повышенная проницаемость ГБМ, снижение синтеза ГАГ при СД могут иметь не только локальное (в отношении почечной ткани), но и системное значение, отражая генетически детерминированные нарушения эндотелия и базальных мембран сосудистой стенки. Эта гипотеза была сформулирована T.Deckert и соавт. в 1987-88 гг. Действительно, снижение содержания ГСПГ обнаруживают не только в почечной ткани, но и в стенках артериальных сосудов. Вероятно, именно этим можно объяснить ассоциированное с микроальбуминурией существенное повышение смертности этих больных, а также нарастание распространенности макрососудистых осложнений СД по мере прогрессирования почечной патологии. Поэтому применение ГАГ у больных СД оправдано как с целью нефропротекции, так и в отношении защиты артерий других сосудистых регионов.

На фоне терапии сулодексидом некоторые авторы отмечают тенденцию к стабилизации и даже некоторому улучшению состояния глазного дна при диабетической ретинопатии (ДР), часто сопутствующей почечным осложнениям диабета. В генезе ДР важную роль играет повышенная экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), которая может быть снижена экзогенными ГАГ, в физиологических условиях участвующих в метаболизме некоторых изоформ VEGF [1,6]. Однако следует избегать назначения сулодексида при появлении свежих ретинальных кровоизлияний. Также есть данные о положительном влиянии сулодексида на течение окклюзивных заболеваний периферических артерий, нередкого осложнения СД. Другой важной составляющей фармакологического эффекта сулодексида является гиполипидемический эффект, связанный с повышением активности липопротеинлипазы [5].

Небезынтересно и важно в практическом отношении то, что с продукцией ГСПГ в клубочке связана активация почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС). В частности, ангиотензин II снижает продукцию ГСПГ, а блокада I типа рецепторов к ангиотензину 2 дает обратный эффект. Следовательно, в нарушении структуры ГБМ, происходящее вследствие нарушенного синтеза ГАГ и их сульфатирования, играют роль не только предполагаемые генетические дефекты соответствующих ферментных систем, но и активация РАС. Последней, как известно, придают важное значение в патогенезе ДН. Кроме того, блокада РАС как и ГАГ приводят к снижению синтеза TGF- β – важного фактора развития гломерулосклероза [5]. Поэтому резонно предположить, что совместная терапия ИАПФ/блокаторами АТ II и ГАГ может существенно увеличить суммарный ренопротективный эффект. Предварительные данные, полученные в нашей клинике показали, что назначение сулодексида вместе с

ИАПФ в течение 1 месяца приводит к более выраженному снижению протеинурии (исходно достигавшей нефротического уровня), нежели монотерапия ИАПФ.

Таким образом, нарушение метаболизма ГАГ играет важную роль в развитии и прогрессировании ДН. Коммерчески производимые ГАГ являются перспективными препаратами в лечении ДН, обладающих ренопротективными свойствами, поскольку, по крайней мере, способны снижать мочевую экскрецию белка. Однако необходимы дальнейшие клинические исследования, которые позволят оценить влияние данной группы препаратов на темпы прогрессирования и выживаемость больных с ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воронцов А.В., Дедов И.И., Шестакова М.В. и др. Гликозаминогликаны в терапии диабетической нефропатии// Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 42., N5. – С. 14-18.
2. Баркаган З.С. Клиническое значение и проблемы лечения больных с индуцированной гепарином тромбоцитопенией// Тер. арх. – 1999. – Т. 71. – С. 72-76.
3. Diabetic Nephropathy Albuminuria Sulodexide Study// Diabetologia. – 2000. – Vol. 34. – P. 127-136.
4. Gambaro G., Baggio B. Glycosaminoglycans: A new paradigm in the prevention of proteinuria and progression of glomerular disease// Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11. – P. 762-764.
5. Gambago G., Van der Woude J. Glycosaminoglycans: Use in treatment of diabetic nephropathy// J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 359-368.
6. Klein R., Klein B.E.K. Diabetic eye disease// Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 197-204.
7. Nielsen S., Schmitz A., Bacher T. et al. Transcapillary escape rate and albuminuria in type II diabetes: Effect of short term treatment of with low-molecular weight heparine// Diabetologia. – 1999. – Vol. 42. – P. 60-67.
8. Skrha J., Perusicova J., Pontuch P., Oksa A. Glycosaminoglycan sulodexide decreases albuminuria in diabetic patients// Diabetes Res. Clin. Pract. – 1997. – Vol. 38. – P. 25-31.
9. Tamsa J., Van der Woude F.J., Lemkes H. Effect of sulfated glycosaminoglycans on albuminuria in patients with diabetic (type-1) nephropathy// Nephrol. Dial. Transplant. – 1996. – Vol. 11. – P. 182-185.
10. Van der Pijl J.W., Van der Woude F.J., Greelhoeft-Duijvestijn P. et al. Danaparoid sodium lowers proteinuria in diabetic nephropathy// J. Am. Soc. Nephrol. – 1997. – Vol. 8. – P. 456-462.

Поступила в редакцию 7.04.2002 г.

© Б.И. Шулутко, 2002
УДК 616.611-002-036.2 (083.72)

Б.И. Шулутко

КОНЦЕПЦИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА КАК НОЗОЛОГИИ

B.I. Shulutko

CONCEPTION OF GLOMERULONEPHRITIS AS NOSOLOGY

Кафедра внутренних болезней Северо-Западного медицинского института, Санкт-Петербург, Россия.

Ключевые слова: гломерулонефриты, гломерулопатии, классификация, критерии нозологичности.

Key words: glomerulonephrites, glomerulopathies, classification, criteria of nosology features.

*Нет ничего опаснее для новой
истины, чем старое заблуждение.*

Иоганн В. Гете.

Чрезмерное увлечение детализацией поражения почек при гломерулонефрите привело к путанице понятий и конкретики базисных представлений о сущности этого интересного заболевания. Не мы первые поднимаем данный вопрос. Тенденции последних лет вполне однозначны – стоит только взглянуть на МКБ-10. Все основные гломерулярные заболевания сведены в синдромы. В практике такой подход безусловно оправдан тем, что значительно облегчает жизнь врача. Более того, на сегодняшнем этапе подобное упрощение ни в коей мере не вредит пациенту – выбор лекарственных средств и без того весьма ограничен.

Путаница в базисных понятиях с годами только усиливается. Обратимся к работе В.В. Серова [2]: «В медицине сегодняшнего дня синдром, нозологическая форма, «нозологическая» группа болезней – это этапы диагностического процесса, клинко-морфологического осмысления болезни. Поэтому понятия эти «на поверхности» кажутся предельно простыми, сами собой разумеющимися. Однако при рассмотрении их в сопряжении они оказываются неустоявшимися, а поэтому спорными, что, естественно, мешает пониманию сущности болезни и учению о диагнозе. Попробуем это показать и начнем с синдрома... Подмена нозологической единицы синдромом, т.е. «нозологизация» синдрома, как и объединение нозологических единиц в синдромы, является попыткой утвердить синдромологический подход к оценке болезни, который присущ медицине Запада». Последнее совсем ужасно. Мы

более 80 лет идем своим путем и вдруг начнем прислушиваться к Западу!

Ну а как видит В.В. Серов Нозологию с большой буквы? Тем более что В.В. сам ставит знак равенства между болезнью и нозологией. А.И. Струков и В.В. Серов еще в 1979 г. [4] сформулировали положение о нозологии следующим образом:

1. Болезнь не привнесена извне, а представляет собой процесс сосуществования организма человека с окружающей средой — конфликт человека с обстановкой его жизни и труда, поэтому противопоставление болезни здоровью не оправдано. И то и другое – лишь формы сосуществования организма человека с окружающей его средой.

2. В этиологии болезни ведущая роль принадлежит внешним причинным факторам. Внутренние причинные факторы, в частности наследственные факторы болезни, в далеком прошлом имели свои внешние причины.

3. Болезнь как новое качество в жизнедеятельности организма развивается на физиологической основе. Из этого следует, что изучение патогенеза основывается на анализе физиологических процессов, которые при болезни приобретают лишь иное качество.

4. В проявлениях болезни помимо повреждения («полома», по И.П. Павлову) в связи с действием той или иной причины, ярко представлены компенсаторно-приспособительные (адаптивные) реакции, которые являются слагаемыми патогенеза.

5. Болезнь может претерпевать определенную эволюцию, т.е. изменяться (патоморфоз). Изменчивость болезни может быть естественной (естественный патоморфоз) или индуцированной человеком (индуцированный, чаще лекарственный, патоморфоз).

6. Деление болезней на органические и функциональные в настоящее время оставлено, так как любое функциональное нарушение нашло свое материальное (структурное) выражение [5]. Об этом мы уже подробно говорили ранее во всех предыдущих книгах и статьях [6].

Остановимся. При всей расплывчатости характеристики уважаемые патологи свели воедино 5 составляющих нозологическую форму. Отсутствует пункт «лечение». Почему? То ли конкретика данного вопроса не имеет отношения к формулированию нозологической формы, то ли патологоанатомов это уже не волнует.

В характеристике болезней учитывают следующие признаки.

1. Этиологический, который позволяет разделить болезни на две группы — неинфекционные и инфекционные.

2. Анатомио-топографический, т.е. локализацию основного очага поражения. В связи с этим различают болезни систем (например, болезни сердечно-сосудистой системы), органов (болезни сердца) и тканей (болезни соединительной ткани).

3. Общность патогенетических механизмов, на основании которой различают аллергические заболевания, аутоиммунные болезни, коллагеновые болезни и т.д.

4. Общность социального опосредованного действия на организм человека факторов окружающей среды, что лежит в основе выделения профессиональных болезней, географической патологии, военной патологии и т.д.

5. Общность форм развития и течения болезни позволяет различать острейшие, острые, подострые и хронические, циклические и ациклические заболевания.

6. Пол и возраст, которыми руководствуются в выделении женских, детских болезней, болезней старости.

Кстати об этиологии. Гломерулонефрит — давняя и заслуженная нозологическая единица. И, как для всякой нозологической единицы, ему должны быть присущи определенные этиология, патогенез и т.д. Но если вопросы патогенеза еще как-то очерчены, то этиология — это как «Бермудский треугольник», куда все проваливается. Какие только факторы не рассматриваются как этиологические по отношению к гломерулонефриту: от инфекции (и бактериальной, и вирусной) до бесконечного числа лекарств, солей тяжелых металлов и т.д. Неудобства подобной ситуации очевидны. Поэтому придуман термин — «полиэтиологич-

ность». В какой мере он уживается с нозологичностью — никого не волнует.

Итак, попробуем разобраться с принципом (определением) нозологичности (или нозологической единицы).

Продолжаем цитировать классиков: «Если обратиться теперь к болезни, т.е. нозологической форме, то нетрудно увидеть, что критерии ее выделения также весьма шаткие. Наиболее значимым становится исторический опыт. Как известно, нозологической формой называют «определенную болезнь, выделенную на основании установленных этиологии и патогенеза и/или характерной клинико-морфологической картины, это единица номенклатуры и классификации болезней» [8]. Но этиология большинства из более, чем 20 тыс. нозологических форм, неизвестна. Этиология явно уступает патогенезу, который не столько выделяет нозологические формы, сколько объединяет их в группы болезней. *Основой выделения нозологической формы в подавляющем большинстве случаев становится характерная клинико-морфологическая картина* (курсив мой — Б.Ш.). Последний критерий предусматривает не только своеобразие клинических симптомов и синдромов, присущих данному заболеванию, но и локализацию и характер патологического процесса [4].

Трудно согласиться с таким подходом. Морфологические критерии зависят от уровня (глубины) исследования. Макро- и микроскопический уровни выявляют много общих для разных болезней, возможно приспособительных, структурных изменений. Об этом написано выше со ссылкой на В.В.Серова. Более глубокий уровень — субклеточный — слишком мало дает понимания «за жизнь». В клетке возможность найти специфические для конкретной нозологии изменения весьма мала. Я не говорю, что их нет никогда. Более того, наверное, внутри клетки, внутри ядра можно найти более чем достаточно изменений для установления диагноза. Но, думаю, что не это имел в виду В.В.

Что же касается клинических проявлений, то неспецифичность последних настолько очевидна, что и говорить не о чем. Все клинические проявления сведены в синдромы, которые, по всеобщему признанию, имеют «наднозологический уровень».

Далее, для установления нозологической единицы (формы), на наш взгляд, нужно определяться по каждому этапу характеристики патологического процесса. Итак, болезнь как нозологическая форма. Нам очень импонирует

точка зрения Д.С.Саркисова и соавт. [1]. Вполне оправданно опираться на нозологическую форму как основу диагноза. Под отдельной нозологической формой следует понимать «болезненный процесс, характеризующийся определенной причиной, вызывающей его (этиологией), механизмами развития (патогенезом) и клинико-анатомической картиной, специфичными для этой болезни и отличающимися ее от всех других».

Вернемся к проблеме этиологии. Если рассматривать этиологию как причину болезни, а иначе ее никто и не рассматривает, то сколько их (причин) может быть для одной нозологии? Вопрос риторический, положение о полиэтиологичности никто не снимал. Применительно к гепатитам В.В.Серов [2] говорит о 5 видах вирусных гепатитов (А, В, С, D, F), и при этом *каждый вид рассматривает как самостоятельное заболевание* (курсив мой – **Б.Ш.**). Значит, все-таки, одна нозологическая форма = одна причина. А дальше нечто непонятное. Читаем: «... недоучет характера (сущности) процесса при выделении нозологической формы и группы болезней ведет к созданию неверных по существу, а значит, и неприемлемых классификационных схем, чем, к сожалению, грешат и эксперты ВОЗ». Эксперты ВОЗ пусть обижаются сами, но мне непонятно, что имеется в виду, когда В.В. говорит «характере (сущности)». Эта часть нераскрыта. Если под сущностью понимать, как явствует из текста, воспалительную пролиферативную реакцию, то этого, на мой взгляд, недостаточно. Сущность – «внутреннее содержание предмета, выражающееся в единстве всех его многообразных свойств и отношений» [3]. И все-таки начало этого единства – этиология. Таким образом, определение понятия «нозология» у всех начинается с этиологии.

Снова вернемся к термину «полиэтиологичность». Даже если данный термин имеет право на существование, то все равно должно быть ранжирование всех причин. Их не может быть много и одинаково равноценных. И если для инфекционного заболевания конкретный (единственный) возбудитель – явление обычное, то для неинфекционного (в прямом смысле этого слова) множество (как для гломерулонефрита) – это уже перебор. Мысль ясна. Нужно искать единственную причину. Когда говорят о гломерулонефрите как об иммунопатологии, все принимают вторичность иммунных реакций. Важно наличие антигена как триггера иммунной реакции. А сам антиген может быть и инфекционным, и неинфекционным.

Подход к нефропатиям (гломерулопатиям) как иммунным болезням не объясняет судьбы больного. Почему в одном случае возникает мезангиально-пролиферативный (МзПГН), а в другом – мезангиально-капиллярный (МзКГН) гломерулонефрит? Если искать ответ на этот вопрос в сфере этиологии, то попадем просто в темный лес. Для большинства нефропатий возбудителем (этиологией) являются микробы-комменсалы, т.е. наши сожители, постоянно присутствующие в организме и прекрасно с ним уживающиеся. Когда данный вопрос обсуждается в аудитории, обычно говорят все о той же полиэтиологичности. Лучший ответ нашим оппонентам дает Д.С. Саркисов: «Причиной болезни следует считать фактор, без которого она не может возникнуть ни при каких условиях. Так, в отсутствие микроорганизмов не могут развиваться «соответствующие» каждому из них инфекционные болезни, как бы тяжелы ни были окружающие условия, и какими бы особенностями ни отличалась реактивность организма. То же касается различного рода травм (ожог, электротравма и др.). Основная причина болезни могла воздействовать на организм в далеком прошлом, но однажды вызванные ею изменения в биологической системе передаются из поколения в поколение, и каждый новый индивидуум оказывается больным по существу уже независимо от этой причины. Так бывает при наследственных болезнях, при которых в качестве главного этиологического фактора выступает непрерывно функционирующий мутантный ген (гемофилия и др.), появившийся когда-то в прошлом под влиянием того или иного патогенного фактора» [1].

За последние годы появились данные, которые мы вполне можем считать революцией в биологии вообще и в медицине в частности. Речь идет об успехах генетики. То, что 12 лет тому назад казалось единственно возможным, но маловероятным, сегодня стало доказанным фактом. Сейчас это дополнительно доказывать уже не требуется. Расшифровка Крейгом Вентером генома человека показывает, что для каждой хронической болезни есть «свой» испорченный ген. Сам Вентер этого не показал, но на основе его данных ежемесячно (по мере выхода журналов) описываются гены, ответственные за то или иное заболевание. Окончательно точку в данном вопросе можно будет поставить тогда, когда удастся подсадить больной ген и получить то заболевание, которое нам нужно. Иначе говоря, триада Коха для инфек-

ционных болезней (помните, одно из условий: при заражении конкретным возбудителем возникает «нужное» заболевание) будет перенесено на соматические, неинфекционные. Думаете, это фантастика? Увольте, совсем недавно сообщили, что в США родилась обезьянка Джейн с геном медузы! Если она не станет монстром, то следующее действие – подсадка гена болезни Паркинсона, а отсюда один шаг к лечению этого заболевания методом генной инженерии.

Естественно, «гена гломерулонефрита» пока не нашли, но стабильно открываемые «плохие» гены, ответственные за те или иные патологические процессы при нефропатиях, подводят нас к мысли, что все заболевания почек первично не иммуно-, а генетически обусловлены. Кстати, интуитивно эту мысль задолго до нас высказал Я.Л. Рапопорт: «нередко понятию «аутоантитело» автоматически придается смысл «причина болезни», несмотря на ряд противоречий в попытках обосновать эти взгляды и сомнительность доказательств. Если иммунопатология и играет какую-то роль в патогенезе болезней человека, то главным образом как вторичное наложение, включающееся в патогенетическую цепь. Однако раскрытие и доказательства такой роли требуют дальнейших убедительных исследований, дифференцированных для каждой болезни». Применительно к теории гломерулонефритов мы эту мысль высказывали 20 лет назад [6].

Итак, повторимся, главная причина болезней – это тот фактор, наличие которого определяет возможность возникновения данного конкретного заболевания, отсутствие – исключает таковую (любое другое заболевание при этом может иметь место). В какой мере генетический фактор отвечает требованиям такого «единственного» причинного? Хорошо все выстраивается для моногенных болезней. Там все «просто»: один ген – одна болезнь. Гломерулонефрит, естественно, не из этих болезней. Полигенных заболеваний много, гораздо больше, чем моногенных. Недавно мы обсуждали данную проблему применительно к эссенциальной гипертензии [7]. Там полигенность вполне вписывалась (правда, гипотетически) в существование различных клинко-морфологических форм эссенциальной гипертензии. Хотелось бы перенести это положение в нефрологию в целом и в учение о гломерулонефрите в частности.

При изучении литературы поражает удивительная общность «плохих» генов у больных гломерулонефритом и гипертонической болезнью [9]! Экспрессия дефектных генов ингибито-

ров АПФ, эндотелинов, простагландинов при том и другом заболевании наводит на мысль об общности происхождения одной сосудистой патологии – эссенциальной гипертензии и другой, тоже сосудистой – гломерулонефрита. Кстати, каких-нибудь 50 лет назад диффузный гломерулонефрит называли диффузным капилляритом. И еще – системные васкулиты различаются лишь по уровню пораженных сосудов. Но при общности патогенеза, многих клинических проявлений разные васкулиты, тем не менее, – различные нозологические формы. У вас никаких мыслей не появилось?

А что же делать с прописными этиологическими факторами – разными бактериями, вирусами, свинцом, органическими растворителями, лекарствами и прочими, и прочими? Вопрос очень непростой. Отказаться от привычных понятий? Куда поместить инфекцию? Ведь, кроме как на этиологию, она ни на что «не тянет». Сколько было разговоров о лекарственных нефритах! И почему-то не обсуждалась проблема «избранности» тех, кого эти лекарства «наказывали» гломерулонефритом. Все очень неоднозначно. Мы просто привыкли к мысли о том, что инфекция, лекарства и т.д. запускают иммунную реакцию. И все так безмятежно складывается. Но почему гломерулонефриты (ГН) разные? Никто не дал удовлетворительного объяснения. А вот если главный виновник – ген или, скорее, гены, тогда разные формы гломерулонефрита можно объяснить разными сочетаниями экспрессированных дефектных генов. Это, естественно, гипотеза, но она лучше вписывается в происходящее, нежели традиционные взгляды.

Вернемся еще раз к так называемым «этиологическим факторам». Вы обратили внимание, что ни один из них не проявил своего четкого пристрастия к той или иной конкретной форме гломерулонефрита? Ну не вписываются они в ранг «причины»! Если же этиологии придать статус «факторов риска», по аналогии с гипертонической или ишемической болезнями, разве не встанет все на место?

Давайте фантазировать дальше. Почему существуют разные формы эссенциальной гипертензии (кардиальная, почечная, мозговая)? Никто не объяснил. Известно, что одна и та же форма сохраняется в семьях, у родителей и детей. В то же время это единая нозологическая форма – эссенциальная гипертензия. А различия можно объяснить своеобразным «раскладом» заинтересованных генов, приведшим к

преимущественному поражению сосудов разных областей (органов). По-видимому, обусловленная генами регуляция сосудов разных зон имеет свои особенности. Может быть и другое объяснение, но мне ничего другого не приходит на ум.

Возможно, что многочисленные структурные составляющие клубочковых капилляров имеют различающуюся трофическую и моторную регуляцию. В такую регуляцию должны быть включены разные, но родственные по «духу» гены. Если эта гипотеза когда-нибудь подтвердится, то мы сможем все истинные гломерулонефриты назвать единой нозологической формой, а их морфологические типы (МзПГН, МзКГН и др.) – клинко-морфологическими формами в рамках одной нозологии. И все разговоры о том, что данные формы сохраняются на весь период существования самого ГН и на всю оставшуюся жизнь больного, а потому они – разные нозологии – станут ненужными. Просто эти подтипы так же, как и сам ГН, генетически детерминированы и «соскочить» с намеченного пути не могут.

То, что генетика приносит нам каждый день, невольно заставляет пересматривать прежние воззрения. Вот очередной вопрос: почему при острых заболеваниях патологический процесс заканчивается выздоровлением (или гибелью больного), а при хронических – всегда прогрессирует? Ведь патофизиологически задействованы всегда одни и те же механизмы. Поясню мысль. И при остром ГН, и при хроническом поражаются одни и те же структуры, системы – иммунная, гемореологическая и др., тот же ЮГА, система эндотелинов. Но в случае острого ГН они проявляют свою активность (или подавленность) только на период болезни, а затем восстанавливают нормальную функцию. При хроническом ГН эти же системы сохраняют свою дефектность постоянно, лишь меняясь от обострения к ремиссии. Происходить, на наш взгляд, такое может только при условии исходной генетически обусловленной дефектности систем, включенных в орбиту регуляции функции того или иного органа.

Если и эта гипотеза верна, то тогда объяснимы многие противоречия в учении о нефропатиях.

Итак, имеется группа лиц с полигенным дефектом систем регуляции деятельности почек и сопредельных систем. При значительной выраженности (степени) данных генетических расстройств заболевание, ими детерминированное, может возникнуть произвольно, чаще уже в дет-

ском возрасте, возможно в отсутствие даже какого-либо фактора риска. При малой выраженности, если больной пройдет между Сциллой и Харибдой, заболевание может вообще не возникнуть. Если же пройти не удалось, и этиологический фактор или, как мы предлагаем его называть, фактор риска зацепит больного, то предрасположенность реализуется, и запускаются механизмы хронического патологического процесса. Устранение данного фактора риска может повлечь за собой ремиссию, сколь угодно долгую, но только ремиссию, а не излечение. А поскольку генетический дефект продолжает «работать» и в период ремиссии какое-то время спустя выявляется недостаточность органа, и мы разводим руками: все было так мило, так прекрасно, а у больного уже почечная недостаточность! Чаще других болезней это прослеживается у больных заболеваниями печени. После манифестации гепатита проходит 10 – 15 лет благополучия, и вдруг, как снег на голову, – тяжелый запущенный цирроз.

Когда начался вал открытий в генетике и появились первые данные о конкретных дефектных генах, все надеялись, что получим абсолютный диагностический критерий. На примере артериальной гипертензии почти так и получилось. Но чем больше с этим разбирались, тем явственнее наша радость стала походить на шагреневую кожу. Не всегда подтверждается существующими методами исследования отчетливый дефект гена. Но, может быть, не там ищем. Может быть, имеет значение совокупность незначительных повреждений ряда генов, в результате которой и становится уязвимой та или иная система регуляции. Эта уязвимость лишает систему привычной для здорового организма (органа) прочности и достаточно даже «малого» второго удара, чтобы реализовался хронический патологический процесс.

Очень серьезен вопрос о дроблении нозологических форм и понятия «нозологические группы заболеваний». Действительно, очень много близких заболеваний, различимых только при тонких серологических исследованиях. Или, как это имеет место в нефрологии, при тонких морфологических исследованиях биоптата почек (болезнь плотных депозитов и др.). Число таких нозологических форм будет расти по мере совершенствования технологий в медицине. Не проще ли пойти по предложенному нами пути? Еще раз повторим.

За основу выделения нозологической формы хронического заболевания берется единич-

ный или множественный генетический дефект. Принятый до сих пор «этиологический фактор» (речь идет о неинфекционных заболеваниях) рассматривать как второй удар или как фактор риска. Включение последнего запускает патологический процесс, сохраняющий присущие ему (но не только ему) пато- и морфогенез. Клиническая картина в своей вариации, в сочетании с особенностями морфологической картины может создавать варианты (типы, формы) этой нозологической формы. Последняя является базисным понятием и не должна, на наш взгляд, быть частью группового понятия однородных болезней. Применительно к нефрологии речь может идти о едином заболевании – ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ. Вопрос о выделении второй нозологической группы – гломерулопатий – может решаться при детальном рассмотрении их составляющих.

Старые стереотипы настолько сильны, что необходимо дать еще одно разъяснение по структуре первичных клубочковых поражений. Итак, мы выделяем...

1. Острый гломерулонефрит – обратимая форма экссудативно-пролиферативного ГН.

2. Хронический гломерулонефрит – только генетически детерминированное заболевание, только пролиферативные формы, т.е. клинкоморфологические варианты: МзПГН, МзКГН и экстракапиллярный (гломерулонефрит с антительным механизмом).

3. Гломерулопатии – сборная группа невоспалительных поражений клубочка. И это не от беспринципности, а по неведению относительно роли генетического полома в их развитии. Пока что будем говорить о групповом понятии. В эту группу мы включили мембранозную нефропатию и липоидный нефроз.

Еще один очень непростой вопрос. Речь пойдет о вторичных нефропатиях. Поскольку клинкоморфологическая картина «гломерулонефритидов» (этот термин объединяет воспалительные и невоспалительные поражения почек) очень схожа и, главное, неспецифична, вторичные поражения почек при системных заболеваниях нужно вывести из ранга нозологии и представлять как вторичные нефропатии. С этим все согласны. Так, никто не рассматривает волчаночный нефрит как отдельную нозологическую форму, но только как вторичный гломерулонефрит. А как быть с ГН при гепатите В или С? Эти формы нефрита описываются в двух разделах – в гепатологии (как системные проявления гепатитов) и в нефрологии

(вирус рассматривается как этиологический фактор первичного гломерулонефрита). Противоречия налицо. Попытка свести данные различия к выраженности органного поражения (что превалирует в клинике) и называть патологический процесс именем той болезни, чья клиника ярче, явно несостоятельна. Мы и здесь просматриваем ту же линию, которая проводится в отношении артериальных гипертензий. Все хорошо знают, на чем основано деление АГ на первичные и вторичные (симптоматические). До сих пор говорят о неизвестной этиологии эссенциальной гипертензии и известной – для симптоматической. С гломерулонефритами это не проходит. В данном случае все все знают. Этиология известна и при первичных, и при вторичных гломерулонефритах.

У автора периодически возникает мысль, что он ломится в открытую дверь. Все схемы, классификации, рубрификации – не что иное, как правила игры. Зачем вникать?! Записали и играем... Но почему никто не поднимает этих вопросов? По-видимому, потому, что они носят сугубо теоретический характер. Практический выход нулевой. Все равно лечим плохо. Как бы мы не успокаивали общественность успехами медицины, мы-то с вами знаем, как часто бываем беспомощными.

И все же так жить нельзя. Должен быть порядок или хотя бы логичное заблуждение. Нельзя одно и то же называть разными именами. На наш взгляд, нужно руководствоваться единым принципом. Такой принцип нам видится в генетической дефектности структурно-функциональных единиц почек. Но не так все просто. Если рассматривать «вторичные нефропатии» в их классическом виде, то нельзя не заметить, что далеко не у всех больных системной красной волчанкой, ревматоидным артритом, васкулитами и т.д. возникают нефриты. И случайностью это быть не может. По-видимому, существует определенная уязвимость почек. Откуда она берется? Другие причины, кроме генетических, найти трудно. Но если эту мысль продолжить, то получается, что принципиальных различий между возникновением «первичных» и «вторичных» нефропатий нет. А нет различий – незачем давать им разные «прозвища». Получается, что если поражение почек возникает в отсутствие очевидного другого заболевания, мы говорим о «нозологической» единице – той или иной форме гломерулонефрита. Если же нефропатия возникнет у больного любым системным заболеванием, то она автома-

тически переводится в ранг «вторичных». Не логично!!!

Но нельзя в таком случае говорить и о второй болезни. Почему? Если она (вторая болезнь) – хроническая, а, следовательно, генетически обусловленная, то она должна протекать по законам первичных хронических генетически обусловленных болезней, т.е. быть всегда прогрессирующей и приводить, в конечном счете, к структурно-функциональной недостаточности органа – хронической почечной недостаточности. Но так бывает далеко не всегда.

Во многих случаях мы видим отчетливо «симптоматический» характер нефропатий. Яркий пример – паранеопластические нефриты. Удаление опухоли сопровождается очевидным «излечением» паранеопластического гломерулонефрита.

Наше предложение. Рассматривайте его как гипотезу. Итак, все первичные нефропатии предлагается рассматривать в рамках хронических генетически обусловленных нозологических форм (острые первичные болезни не в счет). В случае вторичных нефропатий рассматривать их как текущие по законам «острых», т.е. определяемых «основным» заболеванием. Возможность смерти больного от «второго» да еще и острого заболевания вполне вписывается в эту гипотезу. Продолжительность такого острого

заболевания (свыше традиционных 6 месяцев) также не противоречит гипотезе.

В своем желании привести различные заболевания в единую систему мы руководствовались не страстью к разрушению (до основания...), а, наоборот, необходимостью привести все заболевания в единую схему. Так мы подходим к построению концепции нозологической формы – ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА. Такова наша позиция по этому ключевому вопросу.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. - М.: Медицина, 1997. - 608 с.
2. Серов В.В. О содержании основных клинических понятий – синдром, нозологическая форма, групповое понятие болезней // Арх. патол. - 1996. - Т. 58, №3. - С. 6-9.
3. Советский энциклопедический словарь, 3-е изд. - М.: Сов. энциклопедия, 1985. - 1600 с.
4. Струков А.И. Будущее науки. - М., 1978. - С. 234-253.
5. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. - М.: Медицина, 1979. - 578 с.
6. Шулуток Б.И. Патология почек. - Л.: Медицина, 1983. - 296 с.
7. Шулуток Б.И. Артериальная гипертензия 2000. - СПб.: Ренкор, 2001. - 382 с.
8. Энциклопедический словарь медицинских терминов. - 1988, т. 1. - с. 148.
9. Bantis C., Ivens K., Kreusser W. et al. Influence of genetic polymorphisms of the renin angiotensin system of IgA nephropathy // EDTA Congress, Vienna, Austria 24-27.06, 2001. Abstracts. Nephrol. Dial. Transplant. - 2001. - Vol. 16. - P. 65.

Поступила в редакцию 22.03.2002 г.

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

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

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Статьи должны быть написаны на русском языке и напечатаны в 2 экземплярах на одной стороне листа белой непрозрачной бумаги формата А4 (297х210 мм) на пишущей машинке с четким шрифтом или принтере, через 2 интервала с полями: сверху 20 мм, слева 30 мм, справа 10 мм, снизу 25 мм.

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

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

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

Необходимо также представить дискету с текстом статьи. Дискета должна быть 3,5-дюймовая. Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (TXT или DOC), в нем не должно быть переносов, имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста, не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т. д.) – все, что Вы хотели бы выделить, отмечайте в распечатке. Не вводите небуквенные и нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.), не нумеровать страницы.

Статьи, направленные в журнал, должны иметь следующие разделы:

1. Титульный лист (печатается на отдельной странице). Включает инициалы и фамилии авторов, название статьи, 4–5 ключевых слов по теме работы. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами статьи.

2. Реферат (печатается на отдельной странице). Отражает цель, основные методы исследования, важнейшие результаты. Объем его не должен превышать 200 слов. Необходимо приложить перевод реферата, название статьи и ключевые слова на английском языке.

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

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

Рубрикация (обзора или лекции) может быть произвольной.

5. Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке: сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов.

Список литературы оформляется в соответствии с действующим ГОСТом 7-1-84. Если цитируется несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке.

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

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

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например, [1]). Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

6. Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер, если их несколько, название и печататься на отдельной странице. Все графы в таблицах также должны иметь заголовок. Сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с требованиями ГОСТа 1-5-68.

При представлении текста статьи на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь 2 файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис или символ подчеркивания). Следует набирать только информационную часть.

7. Рисунки должны быть выполнены в 2 экземплярах на одной стороне отдельных листов непрозрачной белой бумаги или ватмана размером не более 20х30 см черной тушью, микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевой бумаге (холодный глянец). На обратной стороне каждого рисунка карандашом указываются фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечаются верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

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

Рисунки могут также представляться на дискетах в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

8. Подписи к рисункам представляются на отдельной странице. В подписях к микрофотографиям должны быть указаны увеличение, способ окраски или импрегнации.

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

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

