

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

НОВАЯ СТРАТЕГИЯ НЕФРОПРОТЕКЦИИ
New strategy of nephroprotection

ДИУРЕТИКИ И СЕРДЦЕ
Diuretics and heart

ПОЧКИ ПРИ АУТОИММУННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ
Kidneys in autoimmune diseases

ПОДАГРИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ
Gouty nephropathy

ИСТОРИЯ ГЕМОДИАЛИЗА
History of hemodialysis

ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ
Secondary nephropathies in children

ТОКСИЧЕСКИЕ НЕФРОПАТИИ
Toxic nephropathies

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

3

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 • № 3 • 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)

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. АКАД. И.П.ПАВЛОВА

ФАКУЛЬТЕТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБУЧЕНИЯ

КУРС КЛИНИЧЕСКОЙ НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

План циклов на 2002–2003 гг.

<i>Название цикла</i>	<i>Сроки проведения</i>	<i>Контингент</i>	<i>Сертификат</i>
1. Сестринское дело в нефрологии и диализе.	02.12 – 20.122002 г.	Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа.	Сертификат специалиста.
2. Клиническая нефрология и диализ.	20.01 – 15.032003 г.	Врачи терапевтических, нефрологических и диализных отделений.	Нефролога или терапевта*.
3. Избранные вопросы терапии с основами нефрологии.	24.03 – 26.042003 г.	Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений.	Нефролога или терапевта*.
4. Избранные вопросы терапии с основами нефрологии.	12.05 – 14.062003 г.	Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений.	Нефролога или терапевта*
5. Клиническая нефрология и диализ.	07.10 – 29.112003 г.	Врачи терапевтических, нефрологических и диализных отделений.	Нефролога или терапевта*
6. Сестринское дело в нефрологии и диализе.	01.12 – 20.122003 г.	Медицинские сестры отделений нефрологии и диализа.	Сертификат специалиста

* - **Сертификат нефролога** может получить специалист, имеющий **стаж работы в нефрологии не менее 1 года**. В противном случае необходимо прохождение цикла первичной специализации.

Обучение на циклах для сотрудников государственных учреждений **бесплатное**.

Стоимость обучения для сотрудников **негосударственных коммерческих организаций 4000 рублей**.

Проводятся также индивидуальные курсы повышения квалификации:

- ОУ «Клиническая нефрология» (первичная специализация, 510 часов)
- «Патоморфология заболеваний почек» (для патоморфологов и нефрологов)
- «Функциональные методы обследования в нефрологии» (для нефрологов и врачей-лаборантов)

Наш адрес: 197089, Санкт-Петербург, ул.Л.Толстого, 17, Курс клинической нефрологии и диализа

Руководитель курса - профессор А.М.Есаян

Тел/факс: (812) 234-9191; тел.: (812) 234-0165;

E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

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

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати. Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 20.07.2002. Подписан в печать 19.09.2002.
Формат бумаги 60х90^{1/8}. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Печ. л. 7. Тираж 600 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.

ОТ РЕДАКЦИИ.

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ЕСАЯН А.М.

Тканевая ренин-ангиотензиновая система почки.
Новая стратегия ренопротекции.**ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ**

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.

Диуретики как фактор сердечно-сосудистого риска.
Сообщение I.

МУХИН И.В.

Основные подходы к лечению подагрической
нефропатии.

ПАПАЯН А.В., ЛИСОВАЯ Н.А.

Роль белка Тамма-Хорсфалла
при заболеваниях почек.**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ****Клинические исследования**

ТРЕТЬЯКОВ Б.В., КАЛАШНИКОВ С.В.

Профилирование калия во время диализа
и аритмогенная направленность изменения ЭКГ.

ШУТОВ А.М., КУЛИКОВА Е.С., КОНДРАТЬЕВА Н.И.

Цветное М-модальное
доплерэхокардиографическое исследование
скорости распространения раннего
диастолического потока левого желудочка
в диагностике диастолической дисфункции
у больных с хронической почечной недостаточностью.

ДОБРОНРАВОВ В.А., ФИЯСЬ С.В.

Сулодексид усиливает антипротеинурический
эффект фосиноприла при диабетической
нефропатии с высокой протеинурией.РУМЯНЦЕВ А.Ш., КОРОСТЕЛЕВА Н.Ю.,
ВАСИЛЬЕВА И.А.Взаимовлияние психологических характеристик
и результативности лечебной физкультуры
у диализных больных.

ГОЖЕНКО А.И., ЗУБКОВА Л.П., ДОЛОМАТОВ С.И.

Возрастные особенности регуляции минерального
обмена у человека.**Экспериментальные исследования**

БАРИНОВ Э.Ф., СУЛАЕВА О.Н.

Особенности антенатального нефрогенеза
у потомства самок крыс с компенсированным
нарушением функции почек.

ЛАМПАТОВ В.В., БРЮХАНОВ В.М., ЗВЕРЕВ Я.Ф.

Влияние левомецетина на секреторный
транспорт рентгеноконтрастных веществ
в почках крыс.

7

EDITORIAL.

LEADING ARTICLE

10

ESSAIAN A.M.

The tissue renin-angiotensin system of the kidney.
A new strategy of renoprotection.**REVIEWS AND LECTURES**

15

ZVEREV Ya.F., BRYUKHANOV V.M.

Diuretics as a factor of cardiovascular risk.
Communication I.

23

MUKHIN I.V.

Principal approaches to treatment of
gouty nephropathy.

28

PAPAYAN A.V., LISOVAYA N.A.

Role of Tamm-Horsfall protein in renal diseases.

ORIGINAL ARTICLES**Clinical investigations**

37

TRETIYAKOV B.V., KALASHNIKOV S.V.

Profiling potassium during dialysis and arrhythmogenic
character of changes in ECG.

44

SHUTOV A.M., KULIKOVA E.S., KONDRATIEVA N.I.

Flow propagation velocity of early diastolic
flow assessed by color M-mode Doppler
echocardiography in diagnostics of diastolic
dysfunction in patients
with chronic renal
insufficiency.

49

DOBRONRAVOV V.A., FIYAS S.V.

Sulodexide ameliorates the antiproteinuric effect
of fosinopril in diabetic nephropathy with
high proteinuria.

54

RUMYANTSEV A.Sh., KOROSTELEVA N.Yu.,
VASILIEVA I.A.Interdependence of psychological variables
and results of physical rehabilitation
in hemodialysis patients.

60

GOZHENKO A.I., ZUBKOVA L.P., DOLOMATOV S.I.

Age-dependent peculiarities of mineral metabolism in
man.**Experimental Investigations**

64

BARINOV E.F., SULAIEVA O.N.

Specific features of antenatal nephrogenesis in progeny
of rats with a compensated impairment of renal
functions.

69

LAMPATOV V.V., BRYUKHANOV V.M., ZVEREV Ya.F.

Effects of levomycetin on secretory transport of X-ray
contrast agents in rats' kidneys.

ГОЖЕНКО А.И., КАРЧАУСКАС В.Ю., ДОЛОМАТОВ С.И.
Влияние гиперосмотической и водной нагрузок
на функциональное состояние почек белых крыс
при экспериментальной нефропатии, вызванной
хлоридом ртути.

ГОЖЕНКО А.И., КАРЧАУСКАС В.Ю., ДОЛОМАТОВ С.И.,
ДОЛОМАТОВА Е.А., ПЫХТЕВ Д.М.
Функция почек крыс при кадмиевой нефропатии
в условиях водной и солевой нагрузок.

ПРОГРАММА НЕПРЕРЫВНОГО ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО НЕФРОЛОГИИ

ЛАПИН С.В., ТОТОЛЯН А.А.
Диагностика поражений почек при системных
аутоиммунных заболеваниях.

СЕРГЕЕВА К.М., СМІРНОВА Н.Н.
Вторичные нефропатии у детей.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

ПАСКАЛЕВ Д.Н.
В начале тернистого пути: история первого
гемодиализа у человека (1924).

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ВАСИЛЬЕВ А.Н., КИСИНА А.А., МИХЕЕВ Н.Г.,
ВАСИЛЬЕВА Н.В., КОТОВОЙ Ю.О., КОСТЕРЕВА Е.М.
Саркома Капоши у больного хронической
почечной недостаточностью на фоне лечения
методом хронического гемодиализа.

ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

КУЧЕР А.Г.
Особенности лечебного питания у больных с
хронической почечной недостаточностью,
получающих постоянный амбулаторный
перитонеальный диализ.

НЕКРОЛОГ

Памяти Альберта Вазгеновича Папаяна.

ПИСЬМА В РЕДАКЦИЮ

АРХИПОВ В.В.
Консультации по телефону родителей детей и
подростков с додиализной стадией хронической
почечной недостаточности.

72 GOZHENKO A.I., KARCHAUSKAS V.Yu.,
DOLOMATOV S.I.
The influence of hyperosmotic and water loading on the
functional state of white rat kidneys with experimental
nephropathy induced by hydrargyrum chloride.

75 GOZHENKO A.I., KARCHAUSKAS V.Yu., DOLOMATOV
S.I., DOLOMATOVA E.A., PYKHTEEV D.M.
Function of kidneys in rats with cadmium nephropathy
under conditions of water and salt loading.

PROGRAMME OF CONTINUOUS POSTGRADUATE EDUCATION ON NEPHROLOGY

79 LAPIN S.V., TOTOLYAN A.A.
The diagnostics of renal impairments in systemic
autoimmune diseases.

87 SERGEEVA K.M., SMIRNOVA N.N.
Secondary nephropathies in children.

HISTORY OF MEDICINE

93 PASKALEV D.N.
The way of the Cross: history of the first human
hemodialysis (1924).

PRACTICAL NOTES

99 VASILIEV A.N., KISINA A.A., MIKHEEV N.G.,
VASILIEVA N.V., KOTOVOY Yu.O., KOSTEREVA E.M.
Kaposi's sarcoma in a chronic renal failure patient
against the background of chronic hemodialysis
treatment.

QUESTIONS AND ANSWERS

105 KUCHER A.G.
Specific features of dietotherapy for patients
with chronic renal failure on permanent
ambulatory peritoneal dialysis.

OBITUARY

In memory of Albert Vazgenovich Papayan.

LETTERS TO EDITORS

108 ARKHIPOV V.V.
Telephone consultations for parents of children and
adolescents with the predialysis stage of chronic renal
failure.

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Журнал «Нефрология» переходит на новые стандарты издания. Изменения правил оформления рукописей работ, представленных в редакцию, касаются в основном библиографии и рефератов оригинальных статей.

Отныне все рукописи, направленные в журнал, должны соответствовать основным положениям «Единых требований к рукописям, представленным в биомедицинские журналы», разработанным международным комитетом редакторов медицинских журналов.

Просим ознакомиться с новыми «Правилами для авторов», которые представлены ниже, и уделить внимание образцам оформления наименований источников в библиографическом списке.

Надеемся, что эти нововведения повысят качество издания и будут способствовать нашему дальнейшему плодотворному сотрудничеству.

Обращаем внимание на то, что все статьи, направленные в журнал после 31.12.2002 г. и оформленные не в соответствии с настоящими правилами, будут возвращаться авторам на переработку без рассмотрения!

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

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

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

В разделе «Передовые статьи» публикуются работы, выполненные преимущественно по заказам редакции.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Общие правила. Рукопись статьи должна быть представлена в 2-х экземплярах, напечатанной шрифтом не менее 12 через 2 интервала на одной стороне белой бумаги формата A4 (210x295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Текст статьи и таблицы должны быть продублированы на дискете (3,5 дюйма)! 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 выделения следует отмечать в распечатке. Не надо вводить нецифровые символы (квадраты, кружки и т.д.).

Рукопись статьи должна включать: 1) титульный лист; 2) реферат; 3) ключевые слова; 4) введение; 5) пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); 6) результаты; 7) обсуждение; 8) заключение; 9) таблицы; 10) подписи к рисункам; 11) иллюстрации; 12) библиографический список; 13) сведения об авторах.

Для обзоров, лекций, дискуссионных статей наличие реферата не требуется. Рубрикация этих работ может быть произвольной.

К статье должно быть приложено официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должна быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней странице статьи должны быть подписи всех авторов.

Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 10-15 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 6 – 8 страниц, лекций и обзоров 20 – 25 страниц.

При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В

тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В библиографические описания не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

Титульный лист должен содержать: 1) инициалы и фамилии авторов; 2) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа (аббревиатуры, например, НИИ, СПбГМУ и т. д., недопустимы).

Реферат печатается на отдельной странице, он должен быть структурированным и включать четыре обязательных рубрики: а) цель исследования; б) пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); в) результаты; г) заключение. Объем реферата должен быть не более 200-250 слов. На этой же странице помещаются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

Оригинальные статьи должны иметь следующую структуру:

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ). Приводятся количественные и качественные характеристики больных или других объектов исследования (здоровые люди, экспериментальные животные, патологоанатомический материал и т.д.). Упомянуты все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо представлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением показателей, традиционно измеряемых в других единицах.

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле стра-

ницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей, не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение» и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации.

Заключение. Должно кратко суммировать основные итоги работы.

Объединение рубрик (например, «Результаты и обсуждение») недопустимо!

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

При представлении на дискете, таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е. если статья содержит таблицы, желательно иметь два файла, текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис, символ подчеркивания).

Подписи к иллюстрациям печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами, соответствующей номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов: стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения, способ окраски или импрегнации.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) представляются в двух экземплярах (фотографии на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть помещены: фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегружены текстовыми надписями.

Иллюстрации желательно продублировать на дискете в форматах *PCX, *TIF, *BMP, *JPG.

Библиографический список печатается на отдельном (ых) листе (ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым

номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. Порядок составления библиографического списка следующий: а) автор (ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилии), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется «и др.» (в иностранной литературе «et al.»). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители, после фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

В библиографическом описании книги (после названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки – с заглавной буквы ставится «В» («In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома, в скобках № журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц. В описаниях статей из иностранных журналов, имеющих сквозную нумерацию страниц на протяжении тома, указание номера журнала необязательно.

Названия отечественных журналов в библиографическом списке следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных – в рекомендованных Index Medicus.

Примеры:

КНИГИ

1. Волошин АИ, Субботин ЮК Болезнь и

здоровье: две стороны приспособления. М: Медицина; 1998

2. Ноздрачев АД Функциональная морфология сердечно-сосудистой системы. В: Чазов ЕИ (ред.) Болезни органов кровообращения. М.: Медицина; 1997: 8-89

3. Ringsven MK, Bond D Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (N.Y.): Delmar Publishers; 1996

4. Phillips SY, Whisnant YP Hypertension and stroke. In: Laragh YH, Brenner BM (eds.) Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1996: 465-478

ЖУРНАЛЫ

1. Шестакова МВ, Чугунова ЛА, Шамхалова МШ и др. Диабетическая нефропатия: факторы риска быстрого прогрессирования почечной недостаточности. Тер Аpx 1999; 6: 45-49

2. Davis LK, Angus RM, Calverley MA Oral corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonare disease. *Lancet* 1999; 354 (15): 456-460

3. Zucchelli P, Zuccala A Can we accurately diagnose nephrosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 2-5

Сведения об авторах печатаются на отдельном листе. Включают: фамилию, имя, отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, полный почтовый адрес, номер телефона (с указанием кода города и, если статья представляется не из России, то и страны) каждого автора. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку и по возможности указать номер его факса и E-mail.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, не принимаются.

Работы, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.

© А.М.Есаян, 2002
УДК [616.12-008.331.1:616.61]-08.225.2

А.М.Есаян

ТКАНЕВАЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА ПОЧКИ. НОВАЯ СТРАТЕГИЯ РЕНОПРОТЕКЦИИ

A.M.Essaian

THE TISSUE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM OF THE KIDNEY. A NEW STRATEGY OF RENOPROTECTION

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

Ключевые слова: почки, ренин-ангиотензиновая система, почечная недостаточность, ренопротекция
Key words: kidneys, renin-angiotensin system, renal failure, renoprotection

Большое число экспериментальных и клинических исследований показало, что прогрессирование почечной недостаточности в большей степени обусловлено вторичными гемодинамическими и метаболическими факторами, нежели активностью первичного патологического процесса. При этом ангиотензин II (АНГ II) играет ключевую роль в прогрессивном снижении функции почек посредством гемодинамических и «негемодинамических» механизмов [1]. Ренин-ангиотензин-альдостероновый каскад запускается, когда происходит выброс ренина юкстагломерулярными клетками почек. Последний катализирует в печени превращение ангиотензиногена в ангиотензин I. Далее, уже локально, в тканях происходит превращение ангиотензина I в активную форму – АНГ II – при участии ангиотензин I-превращающего фермента (АПФ). Продукция и выброс альдостерона, сокращение афферентной и эфферентной артериол, проксимальная канальцевая реабсорбция натрия, чувство жажды, повышенный солевой аппетит, подавление парасимпатической нервной системы, стимуляция β -адренорецепторов, усиление протеинурии – вот далеко не полный перечень эффектов, вызванных АНГ II [7, 8]. Следует отметить, что протеинурия, наряду с артериальной гипертензией, признается независимым и чрезвычайно важным фактором прогрессирования хронических почечных заболеваний (ХПЗ). По существу протеинурии придается роль нефротоксина [13, 19, 31].

Несомненно, препараты, фармакологически блокирующие ренин-ангиотензиновую систему (РАС) – ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-

рецепторов, причисляются к важнейшим инновациям в лечении хронических заболеваний почек, и особенно в предотвращении их прогрессирования (ингибиторы ренина пока не получили широкого клинического применения).

Эффективность ингибиторов АПФ в замедлении темпов прогрессирования ХПЗ в настоящее время не вызывает сомнений и доказана неоднократно в крупнейших многоцентровых рандомизированных исследованиях, таких как AIPRI (Angiotensin-Converting Inhibition in Progressive Renal Insufficiency), REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy), MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases), EUCLID (Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin dependent Diabetes Mellitus) и т.д. Результаты их опубликованы и широко известны. Установлены необходимые для замедления темпов прогрессирования ХПЗ уровни АД ($<130/80$ мм рт.ст. при протеинурии <1 г/сут и $<125/75$ – при диабетической нефропатии, а также у больных с другими почечными заболеваниями при суточной протеинурии >1 г) [27].

Антагонисты АТ1-рецепторов относительно новый класс гипотензивных препаратов, которые, селективно блокируя АТ1-рецепторы, более полно подавляют РАС, но вызывают значительно меньше побочных эффектов, характерных для ингибиторов АПФ (кашель, ангионевротический отек и т.д.).

При применении блокаторов АТ1-рецепторов при диабетической нефропатии [4], при недиабетических заболеваниях почек [32] существенно снижается протеинурия – важнейший фактор прогрессирования ХПЗ. Имеются

также сведения о снижении темпов прогрессирования почечной недостаточности при лечении лозартаном [22], кандесартаном [21]. В частности, в открытом проспективном исследовании после 1 года терапии лозартаном было отмечено существенное замедление прогрессирования почечной недостаточности [22].

Однако лишь недавно завершились крупные многоцентровые клинические испытания по изучению эффективности блокаторов АТ1-рецепторов при почечных заболеваниях, основанные на принципах доказательной медицины.

Одним из крупнейших является исследование ренопротективного действия лозартана – RENAAL (Redaction of Endpoints in NIDDM with the AII Antagonist Losartan) [4].

RENAAL – это первое большое исследование блокатора АТ1-рецепторов – лозартана (КОЗААР®) для определения ренопротективных свойств и переносимости препарата у больных сахарным диабетом типа 2 и нефропатией. Результаты показали существенное снижение (на 28%) риска развития терминальной почечной недостаточности и на 35% – уменьшение протеинурии по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо в сочетании или без обычной гипотензивной терапии (антагонисты кальция, альфа и бета-блокаторы, диуретики, препараты центрального действия и/или вазодилататоры за исключением ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-рецепторов). При этом ренопротективное действие лозартана не зависело от гипотензивного эффекта препарата. Выявлен также отчетливый кардиопротективный эффект, заключавшийся в снижении риска госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на 32%. Результаты RENAAL оказались настолько обнадеживающими, что исходя из этических соображений 4-х летнее исследование было прекращено через 3,5 года для более быстрого внедрения результатов клинических испытаний в повседневную практику.

Аналогичные результаты были получены по данным клинических испытаний ирбесартана (AVAPRO®) у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией – IDNT [18] и IRMA-2 [26], доложенные на 16-й конференции Американского Общества по гипертонии в мае 2001 г.

Но парадокс заключается в том, что при той же диабетической нефропатии [28] и при других нефропатиях [30] активность РАС в циркуляции подавлена и, казалось бы, нет субстрата для действия указанных выше классов препаратов.

Только недавно прояснились некоторые функциональные и молекулярные механизмы прогрессирования почечных заболеваний.

Ренин-ангиотензиновая система почки

В почке чрезвычайно высоки концентрации ангиотензиногена и самые высокие в организме концентрации АПФ [12]. АПФ локализуется главным образом на микроворсинках извитых проксимальных канальцев, в прямых проксимальных канальцах и в эндотелии почечных кровеносных сосудов [12]. Концентрации АНГ II в тубулярной жидкости проксимальных канальцев в 1000 раз выше, чем в кровотоке [24].

Установлено, что интратенальный АНГ II формируется из АНГ I, поступающего из кровотока, и АНГ I, образуемого в самой почечной ткани [24].

L.G. Navar и соавт. [24] в серии элегантных экспериментов с созданием модели АНГ II-зависимой гипертензии показали, что интратенальная РАС является важнейшим фактором паракринной регуляции почечных функций и патофизиологии артериальной гипертензии. Внутрпочечный АНГ II возрастает в значительно большей степени, чем в циркуляции, даже в условиях снижения уровня почечного ренина.

Предполагается, что клетки проксимальных извитых канальцев секретируют АНГ II или его прекурсоры в канальцевую жидкость для стимуляции АТ1-рецепторов. Гистохимически установлено изобилие подобных рецепторов на люменальной поверхности клеток проксимальных и дистальных канальцев, гладкой мускулатуре афферентной и эфферентной артериол и мезангиальных клеток клубочков. АТ1-рецепторы в свою очередь стимулируют канальцевую реабсорбцию натрия [6] – еще один мощный фактор формирования артериальной гипертензии.

Хотя не вызывает сомнений, что гемодинамические эффекты АНГ II играют центральную роль в патогенезе хронического повреждения почек, многочисленные исследования установили также ряд негемодинамических эффектов АНГ II. В частности показано прямое влияние АНГ II на проницаемость базальной мембраны и развитие протеинурии [16] – независимого и весьма существенного фактора прогрессирования ХПЗ [31].

АНГ II стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и вызывает экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF- β), приводящего к повышенному синтезу экстрацеллюлярного матрикса [16]. АНГ II стимули-

рует продукцию ингибитора-1 активатора плазминогена эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками сосудов, и таким образом вызывает дальнейшее накопление экстрацеллюлярного матрикса [16]. Стимулируя активацию макрофагов и фагоцитоз, АНГ II способен усиливать воспалительный компонент повреждения почек при ХПЗ [16]. Наконец, АНГ II стимулирует образование в надпочечниках альдостерона, который, как показано в недавних исследованиях [10], является еще одним независимым и чрезвычайно важным фактором повреждения почек.

Считается, что циркулирующая РАС вызывает краткосрочные эффекты АНГ II – реабсорбцию воды и натрия, вазоконстрикцию, хронотропный, аритмогенный эффекты сердца. В то же время долгосрочные эффекты – внутриклубочковая гипертензия, гипертрофия стенок сосудов и миокарда – обусловлена тканевой РАС [9].

Таким образом, подавление АНГ II на уровне почек можно считать краеугольным камнем современной ренопротекции. Почему же, несмотря на понимание этих механизмов, широкое применение ингибиторов АПФ, а теперь и блокаторов АТ1-рецепторов, ХПЗ прогрессирует с той или иной интенсивностью практически у всех пациентов? Наиболее вероятной причиной представляется неадекватность применяемых доз препаратов для эффективного подавления РАС в самой почечной ткани [8]. Такое предположение недавно было уже высказано в отношении застойной сердечной недостаточности [20].

Исходя из патофизиологии РАС, становится очевидным, что для максимального блокирования действия АНГ II необходимо применение более высоких доз ингибиторов АПФ, блокаторов АТ1-рецепторов или комбинаций этих препаратов, чем те, которые применяются для контроля артериального давления.

Ингибиторы АПФ

Один из крупнейших нефрологов – E.Ritz – пишет: «...мы утверждаем, что даже если нам удалось достичь необходимого уровня АД, показано дальнейшее увеличение дозы АПФ с целью более эффективного снижения экскреции белка с мочой для замедления темпов прогрессирования ХПН» [29].

В повседневной практике ориентиром для подбора дозы препарата считается хотя бы двукратное снижение протеинурии, независимо от

достигнутого уровня артериального давления, так как именно антипротеинурический эффект косвенно указывает на подавление тканевой РАС [27].

АПФ, находящийся в циркуляции, можно полностью ингибировать квинаприлом в дозе 0,1 мг/кг веса (примерно 5-10 мг в сутки), но при этом тканевой АПФ подавляется лишь частично [14]. Дозы квинаприла, необходимые для полного подавления АПФ у крыс, составляют 3-10 мг/кг при внутривенном введении [15]. У людей необходимые эффективные дозы пока не установлены, однако они превышают 1 мг/кг веса [35].

D.Moskowitz недавно запатентовал способ лечения хронической почечной недостаточности с помощью сверхвысоких доз ингибиторов АПФ (US Patent and Trademark Office – Application Numbers 60/310,064, 60/347,013, 60/350,563, 60/352,072, 60/352,074, and others pending). В частности, D.Moskowitz применял квинаприл у больных с почечной недостаточностью в дозах, превышающих 2 мг/кг веса, и получал отчетливое замедление и даже стабилизацию процесса.

Однако нельзя забывать, что треть АНГ II образуется в почках за счет альтернативного, химазного, пути без участия АПФ [33]. Следовательно, представляется проблематичным полное подавление РАС в почках даже при использовании сверхвысоких доз ингибиторов АПФ. В связи с этим логично было бы предположить, что блокаторы АТ1-рецепторов должны иметь преимущество по сравнению с ингибиторами АПФ в плане ренопротекции.

Блокаторы АТ1-рецепторов

Ингибиторы АПФ и антагонисты АТ1-рецепторов примерно одинаково воздействуют на активность РАС, но существенно отличаются друг от друга по воздействию на отдельные компоненты системы. Так, ингибирование АПФ приводит к уменьшению превращения АНГ I в АНГ II и компенсаторному повышению уровня ренина [16]. В противоположность этому антагонисты АТ1-рецепторов вызывают повышение как ренина, так и АНГ II, поскольку блокирован механизм обратной связи для юкстагломерулярных клеток, продуцирующих ренин. Таким образом, уровни, на которых происходит подавление РАС при применении ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-рецепторов, различны, и это может иметь существенное значение для их терапевтического воздействия.

Все известные эффекты АНГ II, включая вазоконстрикцию, стимуляцию синтеза и выброса альдостерона, канальцевую реабсорбцию натрия и воды опосредуют АТ1-рецепторы [11]. С другой стороны в настоящее время известно, что существуют по крайней мере два субтипа рецепторов, чувствительных к ангиотензину: АТ1 и АТ2 [34]. Следовательно, справедливо полагать, что специфическая блокада АТ1-рецепторов в условиях повышенной концентрации АНГ II должна стимулировать АТ2-рецепторы. Роль последних не совсем ясна, однако известно, что АТ2-рецепторы играют важнейшую роль в развитии почек плода, регуляции натриуреза, вызванной АНГII продукции оксида азота, внутрипочечном превращении простагландина Е2 в простагландин F2 и, что чрезвычайно важно, АНГII, действуя через АТ2-рецепторы, предотвращает развитие фиброза ткани почки, тогда как селективная блокада АТ2-рецепторов приводит к профибротическим эффектам [5, 34]. Таким образом, стимуляция АТ2-рецепторов обуславливает антипролиферативный, антифибротический и антигипертензивный эффекты, что очень ценно в контексте влияния на течение прогрессирующих почечных заболеваний.

В свете изложенного справедливо было бы ожидать наличия определенных преимуществ блокаторов АТ1-рецепторов перед ингибиторами АПФ в плане более полного блокирования РАС.

К сожалению, к настоящему времени известны лишь единичные работы, посвященные данной проблеме.

Andersen S. и соавт. получили дальнейшее снижение протеинурии у больных сахарным диабетом типа 1 при повышении дозы лозартана с 50 до 100 мг [2].

М. Weinberg доложил на 33-й ежегодной конференции Американского Общества нефрологов в октябре 2000 г., что при постепенном повышении дозы кандесартана с 8 до 80 мг (максимальная рекомендуемая доза FDA 32 мг) получил обратную линейную зависимость между дозой препарата и выраженностью протеинурии. Препарат хорошо переносился пациентами. Не отмечено ни одного случая гиперкалиемии, у единичных пациентов наблюдалось транзиторное повышение креатининемии на низких дозах кандесартана. Автор намеревается продолжить исследования с назначением более высоких доз препарата.

Комбинированная терапия

Теоретически ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1-рецепторов должны взаимно дополнять

положительные эффекты каждого из классов при их комбинированном применении: антагонисты АТ1-рецепторов в достаточной дозе обеспечивают полное блокирование АТ1-рецепторов, а ингибиторы АПФ, кроме подавления образования АНГ II, способствуют повышенному синтезу брадикина. Последний, как стало известно недавно, вносит существенный вклад в снижение артериального давления и ряд других положительных эффектов на сердечно-сосудистую систему и почки [25].

У больных с IgA-нефропатией комбинированная терапия лозартаном и ингибитором АПФ приводила к более выраженному антипротеинурическому эффекту, нежели применение каждого препарата в отдельности [32]. Заметим, что все обследованные пациенты имели нормальный уровень артериального давления (среднее АД 88,9±2.2 мм рт.ст.).

Присоединение кандесартана к терапии ингибитором АПФ также приводило к большему снижению протеинурии без существенного дополнительного гипотензивного эффекта [3].

Такие же результаты получены в известном исследовании CALM [21], где у больных с диабетической нефропатией изучался антипротеинурический эффект кандесартана, лизинорила в отдельности и их комбинации. Интересно, что не было отмечено различий в уровне АД, что могло бы объяснить более выраженное антипротеинурическое влияние комбинированной терапии.

На последних двух конференциях Американского Общества нефрологов было представлено более 20 сообщений об антипротеинурическом эффекте комбинированной терапии ингибиторами АПФ и антагонистами АТ1-рецепторов и практически во всех случаях отмечалось более существенное снижение протеинурии при комбинированной терапии по сравнению с монотерапией, хотя при назначении препарата в отдельности дозы препаратов повышали.

Совсем недавно Р. Kincaid-Smith и соавт. опубликовали результаты открытого рандомизированного, контролируемого исследования, выявившего дополнительный ренопротективный эффект при присоединении к базовой терапии ингибиторами АПФ блокатора АТ1-рецепторов кандесартана [17]. Исследование проводилось на 60 пациентах и было отмечено достоверное снижение протеинурии и замедление темпов прогрессирования почечной недостаточности.

Таким образом, накопились серьезные патофизиологические, экспериментальные и клини-

ческие предпосылки для разработки новой стратегии и новых подходов к ренопротективной терапии. Какие из них окажутся предпочтительными покажут дальнейшие крупные проспективные многоцентровые исследования.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ренц Д.Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных заболеваний// Современная нефрология. Международный нефрологический семинар, II. – М., 1997. – С.162-172.
2. Andersen S., Tarnow L., Cambien F. et al. Renoprotective effects of losartan in diabetic nephropathy: Interaction with ACE insertion/deletion genotype?// *Kidney Int.* – 2002. – Vol.62, N1. – P.192-198.
3. Berger E.D., Bader B.D., Ebert C. et al. Reduction of proteinuria; combined effects of receptor blockade and low dose angiotensin-converting enzyme inhibition// *J. Hypertens.* – 2002. – Vol.20, N4. – P.739-743.
4. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy//*NEJM.* – 2001.-Vol.345, N12.-P.861-869.
5. Carey R.M., Jin X-H., Siragy H.M. Role of the angiotensin AT₂ receptor in blood pressure regulation and therapeutic implications//*Am. J. Hypertens.* – 2001. – Vol.14. – P.98S-102S.
6. Chobanian A., Hill M. National heart, lung, and blood institute workshop on sodium and blood pressure: A critical review of current scientific evidence// *Hypertension.* – 2000. – Vol.35, N4. – P.858-863.
7. Dina R., Jafari M. Angiotensin II-receptor antagonists: An overview//*Am. J. Health-Syst. Pharm.* – 2000. – Vol.57, N13. – P.1231-1238.
8. Dzau V.J. Short- and long-term determinants of cardiovascular function and therapy: contributions of circulating and tissue renin-angiotensin systems//*J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1989. – Vol.14, Suppl. 4. – P.S1-5.
9. Dzau V.J. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis// *Hypertension* – 2001. – Vol.37, N4. – P.1047-1052.
10. Epstein M., Buckalew Jr., Martinez F. et al. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria//*Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol.15, N4, pt. 2. – OR-54.
11. Hollenberg N.K., Naomi D.L., Fisher N.D.L., Price D.A. Pathways for angiotensin II generation in intact human tissue. Evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system//*Hypertension.* – 1998. – Vol.32. – P.387-392.
12. Imig J.D., Navar G.L., Zou L.X. et al. Renal endosomes contain angiotensin peptides, converting enzyme, and AT(1A) receptors//*Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol.277, N8(2 Pt. 2). – F303-311.
13. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. AIPRD Study Group. Angiotensin-converting enzyme inhibition and progression of renal disease. Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease//*Kidney Int.* – 2001. – Vol.60, N3. – P.1131-1140.
14. Johnston C.I., Fabris B., Yamada H. et al. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors//*J. Hypertens.* – 1989. – Suppl. 7(5). – S11-16.
15. Kaplan H.R., Taylor D.G., Olson S.C., Andrews L.K. Quinapril-a preclinical review of the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicology//*Angiology.* – 1989. – Vol.40, N4 (Pt 2). – P.335-350.
16. Kim S., Iwao H. Molecular and Cellular Mechanisms of Angiotensin II-Mediated Cardiovascular and Renal Diseases// *Pharmacol. Rev.* – 2000. – Vol.52, N3. – P. 11-34.
17. Kincaid-Smith P., Fairley K., Packham D. Randomized controlled crossover study of the effect on proteinuria and blood pressure of adding an angiotensin II receptor antagonist to an angiotensin converting enzyme inhibitor in normotensive patients with chronic renal disease and proteinuria//*Nephrol. Dial. Transplant.* – 2002. – Vol.17. – P.597-601.
18. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R., Berl T., Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes// *NEJM.* – 2001.-Vol.345, N12.-P.851-860.
19. Locatelli F., Marcelli D., Comelli M. et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure//*Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol.11, N3. – P.461-467.
20. Luzier A.B., Forrest A., Feuerstein S.G., et al. Containment of heart failure hospitalizations and cost by angiotensin-converting enzyme inhibitor dosage optimization // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol.86, N5. – P.519-523.
21. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I., Oren S. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study//*BMJ.* – 2000. – Vol.321, N9. – P.1440-1444.
22. Mora-Macia J., Cases A., Calero F., Barcelo P. Effect of angiotensin II receptor blockade on renal disease progression in patients with non-diabetic chronic renal failure// *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol.16, Suppl. 1. – P.82-84.
23. Murakami M., Matsuda H., Kubota E. Role of angiotensin II generated by angiotensin converting enzyme-independent pathways in canine kidney//*Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – S132-S135.
24. Navar L.G., Harrison-Bernard L.M. Intrarenal angiotensin II augmentation in angiotensin II dependent hypertension// *Hypertens. Res.* – 2000. – Vol.23, N4. –P.291-301.
25. Nussberger J., Cugno M., Amstutz C. et al. Plasma bradykinin in angio-oedema//*Lancet.* – 1998. – Vol.351, N9117. – P.1693-1697.
26. Parving H-H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes//*NEJM.* – 2001.-Vol.345, N12.-P.870-878.
27. Praga M. Slowing the progression of renal failure//*Kidney Int.* – 2002. – Vol.61, N 5 – P. 18.
28. Price D.A., Porter L. E., Gordon M. et al. The paradox of the low-renin state in diabetic nephropathy//*J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol.10. – P.2382-2391.
29. Ritz E. Dosing angiotensin II blockers – beyond blood pressure// *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol.14. – P.2568-2570.
30. Rosenberg M.E., Smith L.J., Correa-Rotter R., Hostetter T.H. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease//*Kidney Int.* – 1994. – Vol.45, N2. – P.403-410.
31. Ruggenenti P., Perna A., Mosconi L. et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. «Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia» (GISEN)//*Kidney Int.* – 1998.-Vol.53,N5. –P.1209-1216.
32. Russo D., Pisani A., Balletta M.M. et al. Additive antiproteinuric effect of converting enzyme inhibitor and losartan in normotensive patients with IgA nephropathy//*Am. J. Kidney Dis.* – 1999. – Vol.33, N5. – P.851-856.
33. Sica D. A. Clinical pharmacology of the angiotensin receptor antagonists//*J. Clin. Hypertens.* – 2001. – Vol.3, N1. – P.45-49.
34. Stoll M., Unger T. Angiotensin and its AT₂ receptor: new insights into an old system//*Regul. Pept.* – 2001. – Vol.15, N99 (2-3). – P.175-182.
35. Wei L., Clauser E., Alhenc-Gelas F., Corvol P. The two homologous domains of human angiotensin I-converting enzyme interact differently with competitive inhibitors//*J. Biol. Chem.* – 1992. – Vol.267, N19. – P.13398-13405.

Поступила в редакцию 08.06.2002 г.

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2002
УДК 616.1-02:615.761

Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов

ДИУРЕТИКИ КАК ФАКТОР СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА. СООБЩЕНИЕ I

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

DIURETICS AS A FACTOR OF CARDIOVASCULAR RISK. COMMUNICATION I

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г.Барнаул, Россия

Ключевые слова: Диуретики, сердечный риск, электролитные нарушения, симпатическая и ренин-ангиотензин-альдостероновая системы.

Key words: diuretics, cardiac risk, electrolytic disorders, sympathetic and renin-angiotensine-aldosterone systems.

В конце 70-х – начале 80-х годов появились сообщения, указывающие на возможность нарушений сердечной деятельности в результате применения диуретиков, особенно в процессе лечения артериальной гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Серьезность выявленных побочных эффектов, среди которых нарушения сердечного ритма, прогрессирование ишемической болезни сердца и даже внезапная сердечная смерть, заставили впоследствии обратить особое внимание на обоснованность использования диуретиков в некоторых клинических ситуациях, вплоть до пересмотра целесообразности диуретической терапии и поиска альтернативных методов лечения [44]. По этому поводу на протяжении последних лет на страницах научной печати разгорелась ожесточенная дискуссия между представителями двух диаметрально противоположных подходов к целесообразности назначения тиазидовых диуретиков для лечения артериальной гипертензии.

Апологеты «критического подхода», пользуясь современными методами статистического анализа, утверждают, что длительный прием диуретиков существенно увеличивает сердечный риск. Так, у пациентов с высоким артериальным давлением, получавших большие дозы гидрохлортиазида и хлорталидона, неожиданно показатели смертности оказались значительно выше обычных [61, 101]. А при использовании диуретиков для снижения артериального давления у больных сахарным диабетом результаты оказались обескураживающими: летальность от сердечно-сосудистых осложнений значительно возросла, несмотря на выраженный антигипертензивный

эффект [60, 96]. Анализ, проведенный исследователями Роттердамского университета на огромном материале, показал, что среди 400 000 мужчин и 1 000 000 женщин, леченных в последние годы от гипертензии в Нидерландах, непосредственно от применения диуретиков погибло 96 и 34 человека соответственно [43]. Вероятность же возникновения внезапной смерти вследствие использования диуретиков в 1,5-2 раза превышает риск от применения других антигипертензивных препаратов [44].

Одновременно аналогичная статистика была получена при анализе смертности больных с инфарктом миокарда (ИМ) и сердечной недостаточностью в условиях лечения диуретиками. Наблюдение за такими пациентами показало, что в группе лиц, получавших диуретики, смертность была выше, чем у тех, кто их не принимал [78, 93]. Более того, частота возникновения инфаркта миокарда, как и внезапной сердечной смерти, ставится некоторыми авторами в прямую зависимость от длительности приема диуретиков [45, 70]. А между тем, на значительном клиническом материале (5711 больных) показано, что 35% пациентов в первые сутки после появления признаков инфаркта миокарда получают диуретики [14].

Параллельно появились клинические наблюдения, касающиеся аритмогенных свойств диуретиков. Так, в миокарде у больных эссенциальной гипертензией при их приеме значительно повышалась активность эктопических желудочковых очагов. В результате этого у значительного числа пациентов выявлялись аритмии даже при отсутствии в анамнезе сердечной патологии [47, 48]. Среди нарушений сердечного ритма, спровоци-

рованных, как правило, длительным (месяцы, годы) приемом диуретиков, чаще встречаются желудочковые экстрасистолы [37, 52]. Причем возникновение этих аритмий более характерно для использования тиазидовых, а не короткодействующих петлевых диуретиков [98]. Некоторые авторы считают, что аритмогенное действие диуретиков в наибольшей степени проявляется при физической нагрузке, особенно в условиях имеющейся гипертрофии левого желудочка [38, 50]. Кроме желудочковых экстрасистол описано возникновение вентрикулярной и суправентрикулярной тахикардии, а также случаев нарушения сердечной проводимости [25, 71, 100].

Представители противоположного «лагеря» участников дискуссии не склонны столь драматизировать ситуацию [32, 41, 55]. При этом они пользуются как описаниями отдельных клинических и экспериментальных наблюдений, так и методами современного статистического анализа. Основные возражения возникают против факта увеличения риска ИМ и развития аритмий. Анализ 277 случаев инфаркта миокарда со смертельным исходом у больных гипертонической болезнью не показал наличия какой-либо связи между появлением симптомов острой коронарной недостаточности и применением антигипертензивных препаратов, в том числе и диуретиков [54]. В другом аналогичном исследовании (623 случая ИМ), если и определялся весьма незначительный риск предварительного применения лекарств, то это были, скорее, антикальциевые препараты, но отнюдь не диуретики [83]! Подобный скепсис встречается и в отношении аритмогенных свойств диуретиков. Несмотря на постоянный мониторинг электро-физиологических характеристик миокарда, биохимический и клинический контроль, не удалось выявить ухудшения течения аритмий у больных гипертонической болезнью под влиянием тиазидов [62, 74, 102]. Здесь следует привести замечание одного из самых активных «защитников» диуретиков V.Papademetriou [79]. По его мнению, данные об аритмогенных свойствах мочегонных препаратов базируются на наблюдениях за больными с тяжелой сердечной недостаточностью, до этого леченных препаратами дигиталиса, и некорректно экстраполируются на пациентов с гипертонической болезнью.

Не ставя перед собой цель примирить представителей двух крайних позиций, заметим все же, что в последнее время наметилась возможность определенного консенсуса. Анализ показал, что имеется прямая зависимость между возникновением заболевания и дозой мочегонных препара-

тов. Так, прием тиазидов в дозе 50 мг в день (в гидрохлортиазидном эквиваленте) значительно превышал риск использования дозы 25 мг/день, но был в 2 раза ниже такового от дозы 100 мг/день [91]. Указанный факт стал важным моментом, против которого не имеют возражений обе стороны [15, 36, 63, 69]. Отметим и второй момент, с которым согласно подавляющее большинство исследователей: необходимость сочетания тиазидов с калийсберегающими диуретиками.

И все же, встречающиеся в литературе описания случаев развития коллапса и фибрилляции желудочков с последовавшим вскоре летальным исходом даже после однократного введения диуретика [28] заставляют подходить к рассматриваемой проблеме весьма настороженно.

Анализируя причины, способные обусловить описываемые побочные реакции, не обойтись без рассмотрения двух важных аспектов: нарушений электролитного баланса, а также активации симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем под влиянием диуретиков.

Давно замечено, что ухудшение сердечной деятельности наблюдается, главным образом, при длительном приеме тиазидовых (реже петлевых) и практически не встречается при использовании калийсберегающих диуретиков [30, 45, 67, 98]. Естественной поэтому выглядит оценка роли дефицита электролитов (в первую очередь калия и магния), который возникает при использовании некалийсберегающих (назовем их так) диуретиков.

Хорошо известно, что одним из наиболее серьезных нежелательных воздействий диуретической терапии является развитие гипокалиемии. Достаточно адресовать читателя к монографии Г.А.Глезера [5], чтобы убедиться, насколько важна для организма потеря этого электролита. Сегодня большинство исследователей считают, что связь между гипокалиемией и нарушениями сердечной деятельности несомненно существует. Очевидным является то, что примерно у 30-50% пациентов, длительно принимающих диуретики (в основном – тиазидового ряда), развивается гипокалиемия с уменьшением плазменного содержания калия до 3,5 ммоль/л и ниже [35, 70, 73]. Из 676 больных с острым ИМ 217 получали диуретики. Из них у 92 зафиксирована гипокалиемия, а летальность на фоне нормо- и гипокалиемии составила соответственно 19 и 25% [31]. При этом оказалось, что в условиях гипокалиемии частота возникновения жизнеопасных аритмий у таких больных возрастает по сравнению с нормокалиемией с 15 до 40% [49]. Установлено также, что гипокалиемия, возникающая на фоне приема

диуретиков, значительно повышает эктопическую активность желудочков сердца у больных с артериальной гипертензией даже без сопутствующих заболеваний сердца. В отдельных же случаях резкое снижение концентрации калия в крови вызывает локальные поражения миокарда, что также приводит к повышению эктопической активности желудочков [47, 48, 59, 65].

Сходная картина наблюдалась и в эксперименте, когда длительное введение относительно большой дозы гидрохлортиазида крысам приводило к значительному снижению порога желудочковых фибрилляций у половины животных [57]. С решающей ролью гипокалиемии в развитии сердечных аритмий согласны и другие авторы [53, 77, 88]. У крыс, получавших фуросемид, на фоне развившейся гипокалиемии в большинстве отделов сердца на ЭКГ фиксировалось замедление проводимости, пропорциональное снижению плазменной концентрации K^+ [13]. Именно уменьшение уровня внеклеточного калия, по мнению авторов, обусловило также угнетение возбудимости миокарда. На ЭКГ у людей и животных это проявлялось главным образом в виде удлинения комплекса QT [42]. Поэтому неудивительно, что ряд исследователей считают гипокалиемию, наблюдающуюся при длительном приеме тиазидовых диуретиков, определяющим фактором риска острого инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти [70]. Это позволило даже в свое время высказать важную мысль о том, что проблема предупреждения гипокалиемии (и гипомagneмии) в условиях длительного приема диуретиков является одной из основных проблем современной клинической фармакологии [49].

Следует заметить, что не все клиницисты солидарны с такой точкой зрения. При приеме гидрохлортиазида в течение 2 недель у 20 пациентов с эссенциальной гипертензией содержание калия в плазме крови снизилось в среднем с 4,00 до 3,22 ммоль/л (у некоторых – ниже 3 ммоль/л). Однако на частоту одиночных и парных желудочковых экстрасистол как в покое, так и при физической нагрузке, это не повлияло [80, 81]. Подобные результаты были получены и другими исследователями [51, 72]. Справедливости ради укажем, что ни в одной из этих работ прием диуретиков не превышал 2-8 недель, в то время как оппоненты оперируют, как правило, значительно большими сроками наблюдения.

Подводя итоги сказанному, с некоторой долей афористичности можно утверждать, что в условиях длительного применения некалийсберегающих диуретиков нарушения сердечного ритма всегда

возникают на фоне гипокалиемии, но не всегда гипокалиемия является причиной их возникновения. Так что, по-видимому, следует согласиться с утверждением Г.А. Глезера [5] о том, что снижение уровня калия в крови является, скорее, предрасполагающим фактором сердечного риска.

Здесь следует подчеркнуть, что калий является в первую очередь внутриклеточным электролитом и, как считает ряд авторов, его концентрация в плазме крови при применении диуретиков не всегда коррелирует с содержанием в тканях [11, 22, 31]. Показано, например, что из 76 пациентов, длительно принимавших диуретики (от 1 года до 17 лет), лишь у нескольких выявлялись небольшая гипокалиемия и гипомagneмия. Исследование же биоптатов скелетных мышц позволило определить значительное снижение концентрации обоих ионов [29]. Этим, по-видимому, объясняется различное отношение к проблеме возмещения потерь калия в процессе приема диуретиков. Так, было замечено, что у 264 пациентов с острым инфарктом миокарда, которым на протяжении 4 недель давали хлорид калия и сульфат магния, частота реинфаркта и нарушений сердечного ритма, как и уровень летальности, были значительно ниже, чем при применении плацебо [90]. И хотя еще ряд клиницистов [9, 47, 48] отмечают положительную роль препаратов калия в коррекции гипокалиемии, значительная часть все-таки склоняется к целесообразности применения для этой цели калийсберегающих диуретиков [31, 45, 70]. Результаты многоцентрового исследования, длившегося 12 лет и охватившего 840 больных артериальной гипертензией, показали, что при совместном применении гидрохлортиазида с калийсберегающим диуретиком триамтереном наблюдается снижение летальности от сердечно-сосудистых заболеваний на 47%, в том числе от инфаркта миокарда – на 60% [49]. В то же время, в условиях длительного приема тиазидовых диуретиков в сочетании с препаратами калия или обогащенной калием диетой все же не всегда удавалось избежать развития выраженной гипокалиемии и снижения внутриклеточного содержания калия [11, 77]. Нельзя исключить, что этот факт может быть обусловлен прямым воздействием диуретиков на содержание внутриклеточного калия. В литературе имеются экспериментальные свидетельства того, что ряд диуретиков (фуросемид, этакриновая кислота) уменьшают содержание калия в клетках миокарда собак, крыс и лягушек и одновременно увеличивают частоту аритмий [16-18, 89]. В прямых экспериментах на крысах и кошках эти же мочегонные препараты усиливали аритмогенный эффект хлористого кальция, строфантина и

аконитина, а калийсберегающий диуретик триамтерен, напротив, обладал противоаритмическим действием [1,2]. Важным моментом является то, что во всех приведенных здесь работах потери калия и частота аритмий уменьшались в присутствии амилорида или триамтерена, а сами калийсберегающие диуретики, как правило, проявляли антиаритмические свойства. Здесь следует отметить, что широко обсуждаемый сегодня позитивный эффект калийсберегающих диуретиков в условиях ишемии и реперфузии миокарда обусловлен ингибированием Na^+/H^+ обмена в кардиомиоцитах, что препятствует увеличению внутриклеточной концентрации ионов Na^+ , а затем и Ca^{2+} и за счет этого защищает миокард от нежелательного воздействия кальциевой перегрузки [7, 56].

В последние годы появилось значительное число наблюдений, указывающих на важную роль магния в обеспечении сердечной деятельности, равно как и его дефицита в развитии обсуждаемых побочных эффектов. Известно, что магний, находясь в реципрокных отношениях с калием, является важным внутриклеточным электролитом и выступает в качестве физиологического антагониста кальция [87]. Этот ион играет значительную роль в энергетике клетки, поддержании целостности клеточной мембраны, обмене калия. Естественно, что изменение нормального протекания указанных процессов приводит к различным нарушениям клеточного гомеостаза. Примечательно, что недостаток магния – явление распространенное, но часто, к сожалению, не учитываемое врачами. А между тем, как теперь выяснено, дефицит магния встречается у 6-11% госпитализируемых пациентов, из которых у 42% больных ассоциируется с гипокалиемией [97]. Установлено, что недостаток магния играет определенную роль в патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, и некоторые случаи внезапной сердечной смерти, аритмий, коронарораспазма, сердечной слабости обусловлены именно дефицитом магния в клетках и внеклеточной жидкости [34, 87]. В то же время оказалось, что у 40% пациентов с гипокалиемией обнаруживается гипомagneмизм, и именно у этих людей наиболее часто наблюдают возникновение нарушений сердечного ритма, коррекция которых невозможна без одновременного восполнения потерь калия и магния [49, 63, 97]. И действительно, проведение внутривенной инфузии магния больным с острым инфарктом миокарда уменьшало частоту возникновения аритмий с 47 до 21% [84]. Примечательно, что одновременно у боль-

ных определялась положительная корреляция между приростом концентраций магния и калия ($r = 0,47$).

Некалийсберегающие диуретики, как известно, увеличивают выделение магния из организма, зачастую создавая его внеклеточный и внутриклеточный дефицит. Показано, например, что у 320 пожилых людей, принимавших тиазидовые диуретики, концентрация магния в плазме крови опускалась до 1,87 мг/100 мл против 2,00 мг/100 мл в контроле [67]. При этом выяснилось, что диуретики снижают и внутриклеточное содержание магния [11, 50]. Так, оказалось, что длительный прием диуретиков приводил к снижению концентрации этого иона в скелетных мышцах у 65% больных с сердечной недостаточностью и у 42% – с артериальной гипертензией [30].

Не всем исследователям, однако, удалось выявить снижение внутриклеточного и плазменного содержания магния в условиях диуретической терапии [27, 66]. И все же ряд авторов не только придерживается мнения о развитии дефицита магния под влиянием диуретиков, но и видит прямую связь между этим дефицитом и нарушениями сердечной деятельности [26, 69].

Механизм возникновения аритмий в условиях дефицита магния может быть обусловлен угнетением активности мембранной $\text{Na},\text{K}\text{-ATPазы}$ кардиомиоцитов, для которой, как и для многих других ферментов, магний является кофактором. Это приводит к снижению эффективности Na^+,K^+ -насоса, что, в свою очередь, обуславливает уменьшение внутриклеточного уровня калия и увеличение – кальция [86]. Так что дефицит магния затрудняет коррекцию гипокалиемии, а предупредить или уменьшить развитие нарушений сердечной деятельности зачастую удается лишь в результате одновременного возмещения потерь обоих электролитов. Лучшим способом достижения этого является использование калийсберегающих диуретиков. Установлено, что эти препараты уменьшают возможность развития не только гипокалиемии, но и гипомagneмизма [11, 12, 67].

Обсуждая механизмы аритмогенного действия диуретиков, нельзя обойти вопрос о роли симпатической нервной системы в развитии этого побочного эффекта. Хорошо известна способность ряда диуретиков увеличивать симпатическую активность у людей и экспериментальных животных за счет повышения плазменной концентрации катехоламинов [40, 68]. Так, при приеме гидрохлортиазида у пациентов с артериальной гипертензией содержание адреналина в плазме крови возросло к концу второй недели на 48%, а норадреналина (НА) – на 38% при

одновременном снижении концентрации калия [80]. По мнению одних исследователей, потеря жидкости вследствие применения диуретиков приводит к ослаблению систолы, что, в свою очередь, обуславливает компенсаторный выброс катехоламинов [76, 85]. Другие связывают это с симпатомиметическим эффектом диуретиков, усиливающих высвобождение эндогенных катехоламинов [23, 58]. Этим же, кстати, объясняют выявленные в эксперименте положительные инотропное и хронотропное влияния некоторых диуретиков [24, 39, 82].

Активация симпато-адреналовой системы (САС) оказывает неблагоприятное воздействие на миокард, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью. По современным представлениям [8], это воздействие характеризуется следующими моментами:

1. Стимуляция аденилатциклазы на мембранах кардиомиоцитов приводит к внутриклеточному накоплению цАМФ, что обеспечивает переполнение клеток ионами кальция и развитие их контрактуры с последующим некрозом.

2. Совместно с другими локальными нейrogормонами норадреналин активирует факторы роста и увеличивает синтез цитокинов, что сопровождается развитием гипоксии миокарда и гибернацией его участков, что, в конце концов, индуцирует процесс апоптоза.

3. Катехоламины активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему крови с проявлением эффектов последней в виде задержки жидкости в организме и увеличения нагрузки на сердце.

4. НА оказывает положительное дромотропное действие, что сопровождается повышением частоты сердечных сокращений, увеличением потребности миокарда в кислороде и возрастанием опасности появления аритмий.

Кроме того, известно, что повышение активности САС приводит к потерям организмом ряда электролитов, и в первую очередь калия и магния, что и является основной причиной нарушений сердечного ритма [25, 88]. Более того, имеются сведения о способности катехоламинов и диуретиков взаимно усиливать гипокалиемию. Показано, например, что внутривенная инфузия адреналина людям на фоне диуретиков приводила к снижению плазменной концентрации калия [99].

Как бы то ни было, очевидно, что активацию симпатической нервной системы, возникающую под влиянием некалийсберегающих диуретиков, следует отнести к факторам сердечного риска в условиях диуретической терапии.

Одним из важнейших результатов стимуляции САС является повышение уровня активности ре-

нин-ангиотензин-альдостероновой системы организма (РААС). Хорошо известно также, что активация РААС происходит и в результате применения большинства некалийсберегающих диуретиков. Эта естественная реакция на потерю организмом солей и воды обеспечивает значительное увеличение содержания в крови обоих эффекторных гормонов ангиотензина II (АII) и альдостерона, каждый из которых оказывает существенное прямое и опосредованное влияние как на сердечно-сосудистую систему в целом, так и на сердце в частности. Учитывая это, вопрос активации РААС в контексте обсуждаемой проблемы приобретает важнейшее значение.

Увеличение симпатической активности приводит к стимулированию всего каскада РААС двумя путями. С одной стороны, вазоконстрикторное действие катехоламинов обуславливает гипоперфузию почки через снижение эффективного почечного кровотока, что стимулирует секрецию ренина клетками юкстагломерулярного аппарата (ЮГА). С другой стороны, тот же результат достигается благодаря прямому активирующему воздействию катехоламинов на бета-адренергические рецепторы клеток ЮГА. Дальнейшее функционирование миокарда во многом определяется именно активностью РААС.

Сегодня известно о многофакторном влиянии АII на сердечно-сосудистую систему. Стимулируя чувствительные AT_1 рецепторы всех сосудов, в том числе и коронарных, этот гормон, во-первых, резко увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление, во-вторых, ухудшает снабжение миокарда кислородом. Оба эти эффекта способствуют развитию желудочковой дисфункции. Кроме того, выяснилось, что АII выступает не только как гормон циркуляторной системы, но и является одним из компонентов локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), функционирующей в сердце. Так, в кардиомиоцитах пациентов с терминальной стадией застойной сердечной недостаточности (ЗСН) обнаруживается увеличение количества рецепторов АII [92]. Так что в миокарде эффекты РАС, по-видимому, реализуются через ангиотензиновые AT_1 рецепторы.

В последние годы установлено: прямое воздействие на миокард АII заключается не только в положительном инотропном эффекте, что само по себе является неблагоприятным фактором, поскольку способствует возникновению кислородного дисбаланса и развитию ишемии миокарда. Оказалось, что кроме этого, гормон обладает стимулирующим воздействием на процесс ремоделирования левого желудочка. Этот

изначально компенсаторный процесс характеризуется прогрессирующим увеличением массы миокарда, дилатацией полостей, нарушением нормальных геометрических характеристик желудочков. Данные изменения часто предшествуют клиническим проявлениям сердечной недостаточности и могут самостоятельно усугублять дисфункцию желудочков, поскольку ведут к нарушению восстановления нормальной структуры с последующей гибелью клеток [10]. Очевидно, накопление фиброзной ткани под влиянием АП является определяющим фактором развития диастолической жесткости желудочков сердца. А диастолическая дисфункция, как установлено, служит ведущей причиной сердечной недостаточности у пациентов с ЗСН [3, 4].

Отметим, наконец, еще один, хорошо известный эффект АП – стимуляцию выработки и высвобождения клетками корковой зоны надпочечников второго эффекторного гормона РААС – альдостерона. Недавно выяснено, что как и АП, альдостерон влияет на сердечную деятельность не только за счет воздействия на почки, приводящего к развитию отеков и повышающего нагрузку на сердце. Оказалось, что альдостерон также обладает выраженным прямым воздействием на миокард. Так, у крыс с реноваскулярной гипертензией и гипертрофией левого желудочка, обусловленных почечной ишемией с последующей 8-недельной инфузией альдостерона на фоне высоконатриевой диеты, в обоих желудочках сердца развивался интерстициально-периваскулярный фиброз и рубцевание миокарда [19]. В дальнейшем в прямых экспериментах с использованием культуры сердечных фибробластов выяснилось, что подобно АП альдостерон стимулирует синтез коллагена [21].

Способность альдостерона усиливать процесс ремоделирования миокарда подтвердилась и в других исследованиях. Выяснилось, например, что под влиянием этого гормона активируется генетически обусловленный синтез коллагеновых волокон в зоне, окружающей коронарные сосуды, а введение альдостерона вызывает у крыс гипертензию, гипертрофию сердца и развитие интерстициального и периваскулярного фиброза миокарда [33, 75, 103].

Так что закономерными выглядят и сведения, согласно которым имеется четкая корреляция между секрецией альдостерона и уровнем смертности пациентов с сердечной недостаточностью [94, 95]. Эти же выводы предопределяют важность, а порой и необходимость применения антагонистов альдостерона в лечении таких больных [6, 20].

Подводя итоги, резюмируем, что длительное применение значительных доз тиазидовых диуретиков может быть расценено как фактор сердечного риска, способный спровоцировать развитие аритмий, инфаркта миокарда и даже внезапной сердечной смерти. В основе неблагоприятного воздействия диуретиков лежат электролитные нарушения в клетках миокарда, обусловленные потерями калия и магния, а также активация симпатно-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. При этом важную роль в обеспечении сердечной дисфункции играют не только системные, но и локальные эффекты ангиотензина II и альдостерона. Предупредить отмеченные побочные эффекты тиазидовых диуретиков можно за счет уменьшения их дозы и обязательного комбинирования с калийсберегающими диуретиками.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Воронцов В.В. Диуретики и экспериментальные аритмии // VII Всесоюз. конф. по физиол. почек и водно-сол. обмена. – Чернигов, 1985. – С. 51.
2. Воронцов В.В. Влияние диуретиков на течение экспериментальных аритмий // Фармакол. и токсикол. – 1986. – Т. 49, № 2. – С. 59-61.
3. Гиляревский С.Р. Новые терапевтические стратегии при застойной сердечной недостаточности // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 10. – С. 88-99.
4. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Гвинджия Т.В. Коррекция постинфарктного ремоделирования сердца ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. – 1993. – Т. 33, № 12. – С. 37-47.
5. Глезер Г.А. Диуретики. – М.: Интербук, 1993. – 352 с.
6. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Спиринолактон в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Современные патогенетические подходы // Клин. фармакол. и терап. – 2000 а. – Т. 9, № 4. – С. 46-52.
7. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Фармакология и клиническое использование экстраренального действия диуретиков. М: Медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000 б. – 256 с.
8. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время b-адреноблокаторов // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 12. – С. 4-11.
9. Сметник Н.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А. и др. Климактерический синдром. – М.: Медицина, 1988. – 286 с.
10. Флоры В.Г. Роль ремоделирования левого желудочка в патогенезе хронической недостаточности кровообращения // Кардиология. – 1997. – Т. 37, № 5. – С. 63-70.
11. Abraham A.S. Diuretics and intracellular cations // Drugs. – 1986. – Vol. 31, № 4. – P. 109-111.
12. Ajayi G. Serum magnesium concentration in premenopausal, menopausal women, during normal and EPH-gestosis pregnancy and the effect of diuretic therapy in EPH-gestosis // Magn. – Bull. – 1988. – Vol. 10, № 3. – P. 72-76.
13. Akita M., Kuwahara M., Tsubone H., Sugano S. ECG changes during furosemide-induced hypokalemia in the rat // J. Electrocardiol. – 1998. – Vol. 31, № 1. – P. 45-49.
14. Aroney G.M., Bett J.H.N., Ayward P.G. Between-country differences in hospital treatment of patients with acute myocardial infarction admitted to LATE // Austral. and N.Z. J. Med. – 1994. – Vol. 24, № 5. – P. 661.
15. Baglin A., Boulard J.C., Hanslik T., Prinseau J. Metabolic adverse reactions to diuretics. Clinical relevance to elderly patients // Drug Saf. – 1995. – Vol. 12, № 3. – P. 161-167.
16. Bhattacharya S.S., Jackson A., Flear C.T.G. Actions of

- ethacrynic acid and amiloride on transmembrane Na/K exchange in frog skeletal and heart muscles // *Med. Sci.* - 1981. - Vol. 9, № 6. - P. 501-502.
17. Borchgrevink P.C., Jynge P. Prolonged diuretic administration and myocardial tolerance to ischaemia // *Pharmacol. Toxicol.* - 1987. - Vol. 61, № 4. - P. 254-259.
 18. Borchgrevink P.C., Jynge P. Direct effects of furosemide and amiloride on the perfused and ischaemic heart // *Pharmacol. Toxicol.* - 1989. - Vol. 64, № 1. - P. 100-106.
 19. Brilla C.G., Weber K.T. Reactive and reparative myocardial fibrosis in arterial hypertension in the rat // *Cardiovasc. Res.* - 1992. - Vol. 26, № 7. - P. 671-677.
 20. Brilla C.G., Matsubara L.S., Weber K.T. Antifibrotic effects of spirinolactone in preventing myocardial fibrosis in systemic arterial hypertension // *Am. J. Cardiol.* - 1993. - Vol. 71, № 3. - P. 12A-16A.
 21. Brilla C.G., Schencking M., Scheer C., Rupp H. Spirinolactone: renaissance of anti-aldosterone therapy in heart failure? // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.* - 1997. - Vol. 86, № 14. - P. 566-574.
 22. Brucato A., Bonati M., Gaspari F. et al. Tetany and rhabdomyolysis due to surreptitious furosemide - importance of magnesium supplementation // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* - 1993. - Vol. 31, № 2. - P. 341-344.
 23. Chandiramani B.R., Verma S.C. Positive inotropic responses to furosemide on isolated frog heart // *Indian J. Exp. Biol.* - 1981. - Vol. 19, № 6. - P. 558-560.
 24. Chipperfield A.R., Davis J.P.L., Gittins C.M. et al. The effect of loop diuretics on pacemaker activity in the isolated rat heart // *J. Physiol.* - 1992. - Vol. 446. - P. 436.
 25. Chvilicek J.P., Hulbert B.J., Hill G.E. Diuretic induced hypokalaemia inducing torsades de pointes // *Can. J. Anaesth.* - 1995. - Vol. 42, № 12. - P. 1137-1139.
 26. Cocco G., Iselin H.U., Strozzi C. et al. Magnesium depletion in patients on long-term chlorthalidone therapy for essential hypertension // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* - 1987. - Vol. 32, № 4. - P. 335-338.
 27. Cohen L., Kitzes R., Shnaider H. The myth of long-term thiazide-induced magnesium deficiency // *Magnesium.* - 1985. - Vol. 4, № 4. - P. 176-181.
 28. Dagli A.J., Moos J.S. Sudden death following injection of frusemide. Case report // *Indian J. Med. Sci.* - 1983. - Vol. 37, № 3. - P. 49-50.
 29. Dorup I. Magnesium and potassium deficiency. Its diagnosis, occurrence and treatment in diuretic therapy and its consequences for growth, protein synthesis and growth factors // *Acta Physiol. Scand.* - 1994. - Suppl. 618. - P. 1-55.
 30. Dyckner T., Wester P.O. Intracellular magnesium loss after diuretic administration // *Drugs.* - 1984. - Vol. 28, Suppl. 1. - P. 161-166.
 31. Dyckner T., Wester P.O. Potassium/magnesium depletion in patients with cardiovascular diseases // *Am. J. Med.* - 1987. - Vol. 82, № 3A. - P. 11-17.
 32. Freis E.D. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension // *Ann. Intern. Med.* - 1995. - Vol. 122, № 3. - P. 223-226.
 33. Funder J.W. Aldosterone, salt and cardiac fibrosis // *Clin. Exp. Hypertens.* - 1997. - Vol. 19, № 5-6. - P. 885-899.
 34. Goto K., Yasue H., Okumura K. et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris // *Am. J. Cardiol.* - 1990. - Vol. 65, № 11. - P. 709-712.
 35. Grimm R.H. Thiazide diuretics and selective alpha blockers comparison to use in antihypertensive therapy, including possible differences in coronary heart disease risk reduction // *Am. J. Med.* - 1987. - Vol. 82, № 1A. - P. 20-30.
 36. Grobbee D.E., Hoes A.W. Non-potassium-sparing diuretics and risk of sudden cardiac death // *J. Hypertens.* - 1995. - Vol. 13, № 12, Pt. 2. - P. 1539-1545.
 37. Guzzini F., Baroffio R., Coppetti D., Gasparini R. Severe ventricular arrhythmia secondary to indapamide-induced hypopotassemia // *Clin. Ter.* - 1990. - Vol. 135, № 4. - P. 283-287.
 38. Hannedouche T. Risques cardio-vasculaires des diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle // *Néphrologie.* - 1987. - Vol. 8, № 5. - P. 247-252.
 39. Harper A.A., Chipperfield A.R. Chronotropic action of Na⁺, K⁺, Cl⁻ cotransport inhibition in the isolated rat heart // *Eur. J. Pharmacol.* - 1995. - Vol. 286, № 3. - P. 299-305.
 40. Heidbreder E., Schafferhans K., Kirsten R., Heidland A. Effect of diuretics and calcium antagonists on circulatory parameters and plasma catecholamines during mental stress // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* - 1983. - Vol. 25, № 1. - P. 19-22.
 41. Hildebrandt P.R., Tuxen C.D., Kjeldsen S.E. et al. Are newer antihypertensive agents better than the older ones? Results of trials (CAPPP, STOP-2, NORDIZ, INSIGHT and ALLHAT) with newer antihypertensive agents // *Ugeskr. Laeger.* - 2001. - Vol. 164, № 1. - P. 18-21.
 42. Hirota M., Ohtani H., Hanada E. et al. Effects of hypokalemia on arrhythmogenic risk of quinidine in rats // *Life Sci.* - 1998. - Vol. 62, № 24. - P. 2159-2169.
 43. Hoes A.W., Grobbee D.E. Diuretics and risk of sudden death in hypertension - evidence and potential implications // *Clin. Exp. Hypertens.* - 1996. - Vol. 18, № 3-4. - P. 523-535.
 44. Hoes A.W., Grobbee D.E., Peet T.M., Lubsen J. Do non-potassium-sparing diuretics increase the risk of sudden cardiac death in hypertensive patients? Recent evidence // *Drugs.* - 1994. - Vol. 47, № 5. - P. 711-733.
 45. Hoes A.W., Grobbee D.E., Lubsen J. et al. Diuretics, beta-blockers, and the risk for sudden cardiac death in hypertensive patients // *Ann. Intern. Med.* - 1995. - Vol. 123, № 7. - P. 481-487.
 46. Hoes A.W., Grobbee D.E., Lubsen J. Sudden cardiac death in patients with hypertension. An association with diuretics and beta-blockers? // *Drug. Saf.* - 1997. - Vol. 16, № 4. - P. 233-241.
 47. Holland O.B. Diuretic-induced hypokalaemia and ventricular arrhythmias // *Drugs.* - 1984. - Vol. 28, Suppl. 1. - P. 86-92.
 48. Holland O.B. Potassium loss, ventricular irritability, and risk of sudden death in hypertensive patients // *Drugs.* - 1986. - Vol. 31, Suppl. № 4. - P. 78-84.
 49. Hollenberg N.K. Cardiovascular therapeutics in the 1980s: «an ounce of prevention...» // *Am. J. Med.* - 1987. - Vol. 82, № 3A. - P. 1-3.
 50. Hollifield J.W. Magnesium depletion, diuretics, and arrhythmias // *Am. J. Med.* - 1987. - Vol. 82, № 3A. - P. 30-37.
 51. Hubbell F.A., Weber M.A., Winer R.L., Rose D.E. Biochemical cardiac risk factors during diuretic therapy // *Arch. int. pharmacodyn. et ther.* - 1982. - Vol. 256, № 1. - P. 123-133.
 52. Ikram H., Espiner E.A., Nicholls M.G. Diuretics, potassium and arrhythmias in hypertensive coronary disease // *Drugs.* - 1986. - Vol. 31, Suppl. № 4. - P. 101-108.
 53. Inoue H. Drug-induced arrhythmias // *Nippon Rinsho.* - 1996. - Vol. 54, № 8. - P. 2220-2226.
 54. Jick H., Vasilakis C., Derby L.E. Antihypertensive drugs and fatal myocardial infarction in persons with uncomplicated hypertension // *Epidemiology.* - 1997. - Vol. 8, № 4. - P. 446-448.
 55. Johnson B.F., Saunders R., Hickler R. et al. The effects of thiazide diuretics upon plasma lipoproteins // *J. Hypertens.* - 1986. - Vol. 4, № 2. - P. 235-239.
 56. Karmazyn M., Sostaric J.V., Gan X.T. The myocardial Na⁺/H⁺ exchanger: a potential target for the prevention of myocardial ischaemic and reperfusion injury and attenuation of postinfarction heart failure // *Drugs.* - 2001. - Vol. 61, № 3. - P. 375-389.
 57. Khedun S.M., Maharaj B., Naicker T. The effect of a low dose versus a conventional dose of hydrochlorothiazide on ventricular fibrillation threshold and electrolyte levels in laboratory rats // *Braz. J. Med. Biol. Res.* - 1996. - Vol. 29, № 10. - P. 1373-1378.
 58. Khoyi M.A., Pousti A., Powic G., Zarrindast M.R. Tachyphylaxis to ethacrynic acid in the isolated atrium of guinea-pig and its relation to noradrenaline // *Brit. J. Pharmacol.* - 1978. - Vol. 63, № 1. - P. 191-196.
 59. Kihara H., Terai H., Kihara Y. et al. Pheochromocytoma of the left retroperitoneal paraganglion associated with torsade de pointes: a case report // *J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 30, № 1. - P. 37-44.
 60. Knauf H., Verwiebe R., Philipp Th. Diuretika bei diabetischer Nephropathie // *Verdauungskrankheiten.* - 1996. - Bd. 14, № 4. - S. 146-149.
 61. Kolata G. Heart study produces a surprise result // *Science.* - 1982. - Vol. 218, № 4567. - P. 31-32.
 62. Kostis J.B., Lacy C.R., Hall W.D. et al. The effect of chlorthalidone on ventricular ectopic activity in patients with isolated systolic hypertension. The SHEP Study Group // *Am. J. Cardiol.* -

1994. – Vol. 74, № 5. – P. 464-467.

63. Kramer B.K., Endemann D. Cardiac risks of hypokalemia and hypomagnesemia // *Ther. Umsch.* – 2000. – Vol. 57, № 6. – P. 398-399.

64. Leary W.P., Reyes A.J. Prophylaxis and treatment of magnesium depletion // *S. Afr. Med. J.* – 1983. – Vol. 64, № 8. – P. 281-282.

65. Lengyel C., Varkonyi T., Fazekas T. Erythromycin-induced «torsade de pointes» ventricular tachycardia // *Orv. Hetil.* – 1997. – Vol. 138, № 16. – P. 1003-1006.

66. Lumme J.A.J., Jounela A.J. Cardiac arrhythmias in hypertensive outpatients on various diuretics // *Am. Clin. Res.* – 1986. – Vol. 18, № 4. – P. 186-190.

67. Martin B.J., Milligan K. Diuretic-associated hypomagnesemia in the elderly // *Arch. Intern. Med.* – 1987. – Vol. 147, № 10. – P. 1768-1771.

68. Masuyama Y., Ueno Y., Suruda H., Mohara O. Changes of plasma and cerebrospinal fluid noradrenaline during frusemide administration and acute renal artery constriction in dogs // *Clin. Sci.* – 1982. – Vol. 63, Suppl. № 8. – P. 343-345.

69. Monane M., Gurwitz J.H., Bohn R.L. et al. The impact of thiazide diuretics on the initiation of lipid-reducing agents in older people: A population-based analysis // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1997. – Vol. 45, № 1. – P. 71-75.

70. Morgan T.O. Diuretics and myocardial infarction or sudden death // *Drugs.* – 1986. – Vol. 31, Suppl. № 4. – P. 132-134.

71. Mouallem M., Friedman E., Shemesh Y. et al. Cardiac conduction defects associated with hyponatremia // *Clin. Cardiol.* – 1991. – Vol. 14, № 2. – P. 165-168.

72. Myers M.G. Diuretic therapy and ventricular arrhythmias in persons 65 years of age and older // *Am. J. Cardiol.* – 1990. – Vol. 65, № 9. – P. 599-603.

73. Myers M.G., Parsons P.A. Diuretic therapy and ventricular arrhythmias in the elderly // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1989. – Vol. 45, № 2. – P. 132.

74. Narayan P., Papademetriou V. Effect of hydrochlorothiazide therapy on cardiac arrhythmias in African-American men with systemic hypertension and moderate to severe left ventricular hypertrophy // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – Vol. 78, № 8. – P. 886-889.

75. Nicoletti A., Hendes D., Hinglais N. et al. Left ventricular fibrosis in renovascular hypertensive rats. Effect of losartan and spironolactone // *Hypertension.* – 1995. – Vol. 26, № 1. – P. 101-111.

76. Northridge D. Frusemide or nitrates for acute heart failure? // *Lancet.* – 1996. – № 9002. – P. 667-668.

77. Ochotny R., Mitkowski P. Ventricular arrhythmia in patients treated with diuretics // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 1993. – Vol. 90, № 3. – P. 211-217.

78. Pajak A. Myocardial infarction-risk and procedures. Longitudinal observation of a population of 280,000 women and men – Project POL-MONICA Krakow. IV: Prognosis of non-invasive treatment in myocardial infarction within 28 days since its onset // *Przegl. lek.* – 1996. – Vol. 53, № 11. – P. 779-784.

79. Papademetriou V. Effect of diuretics on cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in hypertension // *Cardiology.* – 1994. – Vol. 84, Suppl. 2. – P. 43-47.

80. Papademetriou V., Notargiacomo A., Freis E.D. Diuretic therapy and exercise in patients with systemic hypertension // *J. Hypertens.* – 1989 a. – Vol. 7, Suppl. № 2. – P. 248-249.

81. Papademetriou V., Notargiacomo A., Heine D. et al. Effects of diuretic therapy and exercise-related arrhythmias in systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* – 1989 b. – Vol. 64, № 18. – P. 1152-1156.

82. Pousti A., Lorjani M. Effect of indacrinone on spontaneous contractions of isolated guinea pig atria // *J. Med. Cell. Cardiol.* – 1989. – Vol. 21, Suppl. № 2. – P. 100.

83. Psaty B.M., Heckbert S.R., Koepsell T.D. et al. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies // *J.A.M.A.* – 1995. – Vol. 274, № 8. – P. 620-625.

84. Rasmussen A.S., Swenson M., Mc Nair P. et al. Magnesium infusion reduces the incidence of arrhythmias in acute myocardial infarction. A double-blind placebo-controlled study // *Clin. Cardiol.* – 1987. – Vol. 10, № 6. – P. 351-356.

85. Reyes A.J., Leary W.P. Diuretic therapy, magnesium deficiency and lipid metabolism // *S. Afr. Med. J.* – 1983. – Vol. 64, № 10. – P. 355-356.

86. Reyes A.J., Leary W.P. Cardiovascular toxicity of diuretics related to magnesium depletion // *Hum. Toxicol.* – 1984. – Vol. 3, № 5. – P. 351-371.

87. Schroll A. Die Bedeutung von Magnesium für Herz und Kreislauf-Beiträge zur Therapie // *Vitamine, Mineralst., Spurenelem.* – 1987. – Bd. 2, № 2. – S. 51-62.

88. Schwinger R.H.G., Antoni D.H. Herzinsuffizienz: Elektrolytstörungen (Magnesium, Kalium) und deren Beeinflussung durch Diuretikatherapie. Welchen wert haben intrazelluläre Elektrolytanalysen? // *Therapiewoche.* – 1991. – Bd. 41, № 5. – S. 250, 252, 254-256, 259-260.

89. Sella R.H., Banach S., Namey T. et al. Cardiac effect of diuretic drugs // *Am. Heart. J.* – 1975. – Vol. 89, № 4. – P. 493-500.

90. Singh R.B., Sircar A.R., Rastogi S.S., Gard V. Magnesium and potassium administration in acute myocardial infarction // *Magnesium and Trace Elem.* – 1990. – Vol. 9, № 4. – P. 198-204.

91. Siscovick D.S., Raghunathan T.E., Psaty B.M. et al. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest // *New Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330, № 26. – P. 1852-1857.

92. Struder R., Reinecke H., Muller B. et al. Increased angiotensin I converting enzyme gene expression in the failing human heart // *J. Clin. Invest.* – 1994. – Vol. 94. – P. 301-310.

93. Stubbs D.J. Positive synergism between diuretics and methylprednisolone following acute myocardial infarction // *J. Int. Med. Res.* – 1986. – Vol. 14, Suppl. № 1. – P. 21-24.

94. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Snapinn S. For the CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril and neuroendocrine activation on prognosis in severe congestive failure (Follow Up of the CONSENSUS Trial) // *Am. J. Cardiol.* – 1990 a. – Vol. 66. – P. 40D-45D.

95. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality // *Circulation.* – 1990 b. – Vol. 82. – P. 1730-1736.

96. Warram J.H., Laffel L.M., Valsania P. et al. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus // *Arch. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 151, № 7. – P. 1350-1356.

97. Whang R. Magnesium deficiency causes and clinical implications // *Drugs.* – 1984. – Vol. 28, Suppl. № 1. – P. 143-150.

98. Whelton P.K., Watson A.J. Diuretic-induced hypokalemia and cardiac arrhythmias // *Am. J. Cardiol.* – 1986. – Vol. 58, № 2. – P. 5-10.

99. Whyte K., Whitesmith R., Reid J.L. The effect of diuretic therapy on adrenaline-induced hypokalaemia and hypomagnesaemia // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* – 1988. – Vol. 34, № 4. – P. 333-337.

100. Wilson N.J., Adderley R.J., McEniery J.A. Supraventricular tachycardia associated with continuous furosemide infusion // *Can. J. Anaesth.* – 1991. – Vol. 38, № 4, Pt. 1. – P. 502-505.

101. Wirkstrand J., Warnold I., Olsson G. et al. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension: mortality results from the MAPHY study // *J. Hypertens.* – 1988. – Vol. 6, Suppl. № 4. – P. 744.

102. Witchitz S., Paillard F., Gryner S., Coste V. Diuretics, potassium depletion and ventricular hyperexcitability // *Therapie.* – 1993. – Vol. 48, № 3. – P. 249-253.

103. Young M., Head G., Funder J. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states // *Am. J. Physiol.* – 1995. – Vol. 269, № 4, Pt. 1. – P. E657-E662.

Поступила в редакцию 09.04.2002 г.

© И.В.Мухин, 2002
УДК 616.61-002.78-08

И.В. Мухин

ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПОДАГРИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

I. V. Mukhin

BASIC APPROACHES TO TREATMENT OF GOUTY NEPHROPATHY

Кафедра терапии Донецкого государственного медицинского университета им. М.Горького, Украина

Ключевые слова: лечение, подагрическая нефропатия.
Key words: gouty nephropathy, treatment.

Заболеваемость подагрой за последнее десятилетие неуклонно увеличивается, а подагрическая нефропатия диагностируется почти у 100% больных подагрой [13].

Как правило, возникший до начала систематического лечения подагры патологический процесс в почках является необратимым [30]. В редких случаях наблюдается обратное развитие начальных признаков почечной недостаточности при длительном непрерывном лечении аллопурином [1].

Базисное лечение подагрической нефропатии остается до настоящего времени сложной и до конца нерешенной проблемой. С одной стороны вовлечение в патологический процесс почек даже при сохранной их функции существенно затрудняет возможности патогенетического и симптоматического лечения. С другой – требует назначения дополнительных препаратов для лечения нефропатии.

Термин «подагрическая нефропатия» является собирательным понятием, включающим 3 клинко-морфологических типа заболевания – уролитиазный, протеинурический и латентный. Уролитиазный тип характеризуется развитием преимущественно уратной мочекаменной болезни примерно у 20-80% больных подагрой, частыми почечными коликами, присоединением вторичного пиелонефрита и артериальной гипертензии. Протеинурический тип нефропатии характеризуется умеренной, но стойкой протеинурией, реже достигающей нефротического уровня. Наиболее серьезный прогноз имеет место именно при этом типе нефропатии. Примерно у 10% пациентов может наблюдаться трансформация латентного или уролитиазного типа в протеинурический. Морфологически протеинурический тип характеризуется преиму-

щественным поражением клубочкового аппарата и интерстиция. При светооптической микроскопии изменения напоминают примерно в 80% случаев первичный мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Как считают О.В. Синяченко и Э.Ф. Баринов [1], у 20% пациентов встречаются морфологические изменения, сходные с первичным мезангиокапиллярным гломерулонефритом. Это позволило авторам высказаться в пользу существования подагрического гломерулонефрита как самостоятельной нозологической единицы гломерулярного поражения почек при подагре. Для латентного типа характерен преходящий характер мочевого синдрома.

Патогенетическое лечение подагрической нефропатии вне зависимости от ее типа базируется на подавлении синтеза мочевой кислоты. Среди гипоурикемических препаратов первенство занимают урикодепрессанты. Наибольшее распространение из препаратов данной группы получил аллопуринол, обладающий способностью подавлять фермент ксантиноксидазу, участвующий в превращении гипоксантина в ксантин, а затем – в мочевую кислоту [2]. В настоящее время выпускаются многочисленные аналоги аллопуринола: милурит, цилорик, цилоприм, гранумет, апури и др. Каждая таблетка аллопуринола в зависимости от производителя содержит от 100 до 300 мг препарата. Начало действия препарата приходится на 2-е сутки от начала приема, а период полувыведения составляет до 22 часов, что дает возможность принимать его единожды в течение суток – в утренние часы, когда концентрация мочевой кислоты в крови достигает максимальных значений [10]. Средняя суточная доза составляет 400-800 мг в сутки.

Первоначальная доза аллопуринола зависит от уровня мочевой кислоты и оксипуринола в крови, а также показателей функции почек. Лечение, как правило, начинают с минимальной дозы (100-200 мг/сутки утром за один прием), увеличивая ее до нормализации урикемии [10]. У больных с урикемией, не превышающей 0,450 ммоль/л, аллопуринол можно назначать через день по 100-200 мг/сутки. При повышении мочевины крови до 10 ммоль/л, креатинина до 200 мкмоль/л и оксипуринола до 130 мкмоль/л дозу уменьшают на 30-50% от исходной.

После прекращения приема препарата концентрация мочевой кислоты в крови уже через 4-6 дней вновь восстанавливалась до исходных цифр, поэтому назначенное лечение должно проводиться длительно и непрерывно, поскольку только такая тактика позволяет предотвратить развитие нефропатии и может служить средством первичной профилактики поражения почек при подагре [22]. Эффективность урикодепрессивной терапии зависит от сроков начала лечения, поэтому назначение аллопуринола целесообразно сразу после распознавания подагры [6]. Начало систематического лечения уже после развития нефропатии выполняет в большей степени роль вторичной профилактики нефросклероза и тормозит развитие почечной недостаточности.

Среди побочных эффектов аллопуринола следует отметить лихорадку, гематологические расстройства, поражение кожи [28]. Как считают, к развитию гиперчувствительности к аллопуринолу предрасполагает прием диуретиков и развитие почечной недостаточности. При ХПН период полувыведения препарата превышает 10 суток, что зачастую приводит к развитию токсических проявлений со стороны печени и кожи [20, 24].

Мнения исследователей по вопросу целесообразности длительного лечения разделились. Как считает N.W.McGill, назначать аллопуринол необходимо только до тех пор, пока не будет достигнута нормализация уровня мочевой кислоты в крови [29]. Э.Г. Пихлак и В.Г. Пиляев [9] настаивают на непрерывной терапии, так как в случае ее прекращения урикемия и урикозурия возвращаются к исходному уровню уже на 3-4-й день. Такой подход, по мнению К.Тода и J.Нирошима более рациональный, поскольку увеличивает выживаемость в группе больных, получавших длительное и непрерывное лечение низкими дозами аллопуринола по сравнению с пациентами, которые получали урикодепрессивное лечение только во время обострения суставного либо почечного синдромов [35].

Учитывая определенный риск развития осложнений в результате применения аллопуринола, не рекомендуется назначать одинаковое лечение всем больным подагрой [34]. Более оправданным считается применять препарат только при гиперурикемии свыше 0,531 ммоль/л [37]. При небольшой концентрации мочевой кислоты в крови аллопуринол можно использовать прерывисто, что позволит избежать токсических эффектов [20, 38].

Сходным с аллопуринолом механизмом действия обладает тиопуринол, который является ингибитором глутаминфосфорибозилтрансферазы и назначается в дозах, аналогичных аллопуринолу [30].

Определенным урикодепрессивным действием обладает оротовая кислота [23]. Она является одним из предшественников нуклеотидов, входящих в состав нуклеиновых кислот. Гипоурикемическое действие оротовой кислоты объясняется тем, что каждая ее молекула необратимо извлекает из клеточного обмена молекулу фосфорибозилпирофосфата. Кроме того, препарат обладает слабым противовоспалительным действием. Оротовая кислота, которая применяется в виде калиевой соли (более известная в нашей стране как оротат калия), не только уменьшает урикемию, но и потенцирует гипоурикемические свойства аллопуринола. Сочетанное применение аллопуринола и оротата калия в большинстве случаев позволяет уменьшить суточную дозу первого. Влияние оротата калия на процесс в почках при подагре практически не изучен. Среди препаратов оротовой кислоты наибольшее распространение получили оротурик, оротат калия, диодорон, ороцид. Суточная доза составляет 2-4 г курсами по 20-30 дней, 3-5 курсов в год. Абсолютные противопоказания к назначению оротовой кислоты неизвестны, за исключением почечной недостаточности и гиперкалиемических состояний в случае применения оротата калия [10, 23].

Урикозурические препараты (бенемид, антуран, бензбромарон, кетазон, бензиодарон, бенетазон и др.) при лечении нефропатии не применяются [10]. Они тормозят реабсорбцию мочевой кислоты в почечных канальцах и способствуют выведению ее с мочой, вследствие чего уменьшается урикемия, однако это способствует потенцированию формирования почечных конкрементов и учащению приступов почечной колики, поэтому эта группа лекарственных средств может быть рекомендована только при суставной подагре [2]. К.Тода, J.Нирошима [35]

вообще не рекомендуют назначать их больным с любым типом подагрической нефропатии. Вместе с тем имеются и альтернативные мнения. Так, А. Masbernard и С.Р. Gindicelli [27] считают, что применение урикозурических средств при уролитиазной форме нефропатии допустимо только на фоне приема большого количества жидкости и ощелачивания мочи либо с одновременным использованием небольших доз аллопуринола.

Тиниловая кислота (дифлюрекс), обладающая урикемическим действием, используется у больных подагрой с артериальной гипертензией, поскольку обладает гипотензивным и диуретическим действием, в связи с чем может применяться при нефропатии уролитиазного или протеинурического типов. Назначается по 250 мг в сутки в 1-2 приема на протяжении нескольких месяцев или лет [8, 15]. Широкомасштабные исследования препарата у пациентов с подагрическим поражением почек отсутствуют, что не дает возможности оценить отдаленные результаты лечения.

В нефрологической практике часто приходится использовать мочегонные препараты, в первую очередь тиазидные диуретики [19]. Однако они вызывают гиперурикемию, поэтому применение их при подагрической нефропатии противопоказано [23, 31]. У таких пациентов может даже возникнуть острая почечная недостаточность [7]. Желательно применять в этой ситуации антагонисты альдостерона, которые не способствуют возникновению гиперурикемии.

Действие ферментных препаратов при подагре основано на способности разрушать мочевую кислоту. Урикозим оказывает окисляющее действие на мочевую кислоту, переводя ее в неактивный аллантаин, который быстро растворяется в воде и с мочой выводится из организма [25]. Применяется по 1000-2000 ЕД в сутки на протяжении 2-х недель. Нормализация уровня мочевой кислоты наблюдается уже на 2-е – 3-и сутки от начала его приема. Он может применяться и у больных в компенсированной стадии почечной недостаточности.

Одним из вспомогательных методов лечения является энтеросорбция. Принцип лечебного действия сорбентов заключается в том, что до 30% мочевой кислоты реабсорбируется через желудочно-кишечный тракт и вновь поступает в кровяное русло. Прием сорбентов приводит к фиксации уратов на поверхности препарата, благодаря чему предотвращается их дальнейшее всасывание в кровь, что ведет к понижению урикемии. Такой метод лечения в большей сте-

пени оправдан при развитии почечной недостаточности [39].

Колхицин остается средством первой помощи при купировании острого подагрического артрита и не может рассматриваться с позиции длительного лечения нефропатии [36]. При развитии почечной недостаточности его применение следует избегать.

При лечении больных подагрой незаменимы нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), причем если больным с хронической формой артрита их назначают длительно, то наличие нефропатии является существенным ограничением для их приема. Нельзя обойти стороной препарат сулиндак, который помимо противовоспалительного действия обладает способностью усиливать выведение уратов с мочой [3]. В то же время НПВП отрицательно влияют на обмен электролитов, вызывая выраженный антинатрийуретический эффект, задержку жидкости и канальцевый ацидоз [2, 3], что способствует развитию либо усугублению имеющейся почечной патологии. Известны самые разнообразные варианты поражения почек в процессе лечения больных НПВП: от острого интерстициального нефрита до тубулярного некроза и почечной недостаточности [21, 40]. Особо неблагоприятно влияют на почки индометацин и фенилбутадиион, поскольку вызывают снижение скорости клубочковой фильтрации и повышение уровня креатинина крови особенно при постоянном приеме [21].

Между тем, интерстициальный нефрит – одна из наиболее распространенных форм нефропатии – при подагре дополнительно усугубляется действием НПВП. Длительный прием НПВП может привести к развитию тубулярной дисфункции, которая у каждого пятого пациента проявляется гиперурикемией, способствующей снижению функции почек [4, 7]. Длительное использование НПВП в сочетании с аллопуринолом снижает их метаболизм в печени. Доказан риск применения НПВП при почечной недостаточности [33], а это требует существенного ограничения длительности приема и снижения суточной дозы препаратов.

Морфологическое сходство нефропатии при подагре с первичным гломерулонефритом дало возможность использовать средства патогенетической терапии, которые нашли достаточно широкое применение в лечении протеинурического типа нефропатии. Для этой цели рекомендуют использовать антимаболиты – азатиоприн и 6-меркаптопурин, которые тормо-

зят синтез нуклеиновых кислот [10, 21], повышают клубочковую фильтрацию, уменьшают протеинурию, отложения иммунных комплексов на базальных мембранах капилляров и гломерулярную пролиферацию [11]. Иммунодепрессанты противопоказаны при развитии почечной недостаточности. Обоснование применения антимабоцитов при протеинурическом типе нефропатии основано на активном включении их в пуриновый обмен. Азатиоприн представляет собой структурный аналог аденина и гипоксантина, быстро расщепляется на метилнитротимидазол и 6-меркаптопурин. Меркаптопурин тормозит включение гипоксантина и гуанина в нуклеотиды, переводит гипоксантин, гуанин и аденин в риботид-форму посредством реакции с фосфорибозилпирофосфатом, а затем подавляет превращение инозинмонофосфата в соответствующие гуанил- и аденил- соединения, препятствует синтезу пуриннуклеотида. Через конкуренцию с коэнзимами происходит торможение превращения пуринов, в клетке снижается уровень аденин- и гуанинсодержащих нуклеотидов и таким образом подавляется синтез ДНК и РНК [11].

Возможность тормозить синтез нуклеиновых кислот и пуринов антимабоцитами легло в основу применения их у больных протеинурическим типом нефропатии, при наличии нефротического синдрома, выраженных морфологических изменениях почечной ткани, либо высокой степени активности иммуно-воспалительного процесса [30]. При использовании азатиоприна у добровольцев в дозе 100 мг/сутки на протяжении 3 недель установлено достоверное подавление урикемии, в среднем с 0,345 до 0,295 ммоль/л [26]. Эти данные согласуются с результатами обследования реципиентов почечного трансплантата, получавших циклоспорин. При этом было обнаружено значительное повышение в крови концентрации мочевой кислоты и креатинина, содержание которых быстро нормализовалось после замены циклоспорина на азатиоприн [16]. Угнетая синтез ДНК и пуринов, азатиоприн и меркаптопурин способны вмешиваться во взаимодействие иммунокомпетентных клеток, подавлять синтез антител, клеточные иммунные реакции и реакции антиген-антитело. Как отмечают О.В. Синяченко и Э.Ф. Баринев [11], применение азатиоприна у крыс с экспериментальным подагрическим нефритом способствовало уменьшению степени пролиферации мезангиальных, эндотелиальных, эпителиальных клеток клубочков и выраженности лимфогистиоцитарных инфильтратов в ин-

терстиции почек, а в ряде случаев препарат тормозил процессы склерозирования почечной паренхимы. Азатиоприн назначают обычно в дозах 50-100 мг/сутки.

У больных уролитиазным типом подагрической нефропатии в комплексе с аллопуринолом могут использоваться цитратные смеси – магурлит, уролит, блемарен, солуран, солимок [5]. Принцип действия их заключается в создании такой щелочной реакции рН мочи, при которой происходит интенсификация растворения уратных конкрементов, а магурлит в отличие от других средств этой группы оказывает влияние еще и на камни, состоящие из щавелевокислого кальция [14]. Контроль рН мочи осуществляется при помощи индикаторных полосок бумаги и шкалы цветности. Существенным ограничением длительного применения цитратных смесей является артериальная гипертензия, поскольку ежедневный прием больших объемов жидкости (в некоторых случаях до 1,5-2 литров) является существенным препятствием при высокой, плохо поддающейся коррекции гипертензии.

При конкрементах, содержащих кальций и магний, применяют фитин, а при оксалатных камнях – версен (препарат этилендиаминтетрауксусной кислоты). Во время почечной колики помимо миотропных спазмолитиков и анальгетиков целесообразны и препараты растительного происхождения – ависан (по 100 мг трижды в день), экстракт марены красильной, олиметин (по 1 г 3-4 раза в сутки), уролесан (по 20 капель на кусочек сахара трижды в день), оказывающие спазмолитическое действие на мускулатуру мочевых путей и способствующие отхождению конкрементов.

Артериальная гипертензия значительно ухудшает прогноз подагрической нефропатии, способствуя более быстрому наступлению почечной недостаточности [32]. Для коррекции артериального давления используют симпатолитики, а также – антагонисты кальция пролонгированного действия и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Бета-адреноблокаторы и тиазидные диуретики для коррекции гипертензии не применяются в связи с их гиперурикемическим эффектом и опасностью образования новых конкрементов.

Применение мочегонных средств у больных подагрой имеет ограничение. Как известно, салуретики (фуросемид, гипотиазид и др.) могут вызывать приступ почечной колики, усиливать гиперурикемию, а иногда резко ухудшать функцию почек, вплоть до развития ОПН [19]. В этой

связи желателно применять антагонисты альдостерона (спиронолактон, верошпирон), которые не способствуют повышению уровня мочевой кислоты крови.

Уролитоазный тип подагрической нефропатии нередко осложняется пиелонефритом [17]. Это требует назначения антибактериальных средств. Показаниями к их использованию являются выраженная бактериурия, лейкоцитурия, рентгенологические и сонографические признаки уролитоаза и пиелонефрита. Помимо антибиотиков, целесообразно использовать нитрофурановые производные (фурагин, пимидель, палин), препараты оксоновой и налидиксовой кислот (невиграмон, неграм, грамурин, нитроксолин), не обладающие нефротоксичным влиянием и проявляющие наибольшее действие именно в кислой среде [11]. Суточная доза фурагина составляет 200-400 мг, фурадонина – 300-600 мг. Невиграмон целесообразно назначать при грамотрицательной флоре в дозе 2000-4000 мг/сутки, грамурин и нитроксолин при грамотрицательной и грамотрицательной микрофлоре (соответственно в дозах 4500 мг/сут и 400-500 мг/сут) [18].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Баятова К.В. Влияние длительной базисной терапии на клинику подагры // Тер. архив. -1981.-№2.-С. 87-91.
- Джавад-заде М.Д., Исмаилов К.А., Агаев М.М. Лечение почечной недостаточности, обусловленной мочекишечным нефролитоазом // Азербайджанский мед. журнал.-1985.-№ 7.-С. 3-8.
- Дзяк Г.В., Викторов А.П., Гришина Е.И. Нестероидные противовоспалительные препараты.- Киев.: Морион, 1999.-112с.
- Ким-Джен-ги, Козлова В.Н. Изменение функции почек у больных подагрой // Вопросы ревматизма.-1980.-№ 1.-С. 43-45.
- Мухин Н. А., Балкаров И. М., Лебедева М. В. и др. Уратная нефропатия – от бессимптомной гиперурикозурии до хронического гемодиализа // Нефрология.-1997.-№ 3.-С. 7-10.
- Насонова В.А. Диагностика и лечение подагры // Тер. архив.-1987.-№ 4.-С. 3-5.
- Ненашева Т. М. Клиника и диагностика подагрической нефропатии // Современные проблемы медицинской науки : Материалы науч.-практ. конф. Саратов, 1994, С. 107-109.
- Ненашева Т. М. Подагрические висцеропатии // Воен.-мед. журнал.-1995.-№ 2.-С. 30-32.
- Пихлак Э.Г., Пиляев В.Г. К механизму действия аллопуринола // Сов. медицина.-1981.-№10.-С. 111-114.
- Синяченко О.В. Патогенетические аспекты микрокристаллических артритов // Архив клинической и экспериментальной медицины.-1992.-№ 1.-С. 52-55.
- Синяченко О.В., Баринев Э.Ф. Подагра.- Донецк: Донеччина, 1994.- 246с.
- Синяченко О.В., Дядык А.И., Николенко Ю.И. и др. Эффективность лечения аллопуринолом больных подагрической нефропатией // Врачебное дело.-1991.-№7.-С. 98-101.
- Сура В.В., Борисов И.А., Камаева О.И., Филиппова В.Г. (1995) Диабетическая и подагрическая нефропатии (некоторые аспекты) // Тер. архив.-1995.-№ 8.-С. 3-5.
- Asplin J.R. Uric acid stones // Semin. Nephrol.-1999.-Vol. 16, № 5-P. 412-424.
- Bosmansky K., Trnavsky K., Pullmann R. Tienilic acid in the treatment of gout // Xth European Congress of Rheumatology. Abstracts. – Moscow, 1983.- P.516-516.
- Chapman J.R., Harding N.G.L., Griffiths D., Morris D.J. Reversibility of cyclosporin nephrotoxicity after three months treatment // Lancet.-1985.-№ 1.-P.128 – 129.
- Darmawan J., Lutalo S.K. Gout and hyperuricaemia // Baillieres. clin. Rheumatol.-1995.-Vol.9, N1.-P. 83-94.
- Flikweert S., Thomas S. Gout: current viewpoint on etiology, diagnosis and therapy // Ned. Tijdschr. Geneesk.-1996.-Vol. 140, N15.-P. 857-858.
- Gurwitz J.H., Kalish S.C., Bohn R.L. et al. Thiazide diuretics and the initiation of anti-gout therapy // J. Clin. Epidemiol.-1997.-Vol. 50, N8.-P. 953-959.
- Hande E.R., Noone R.M., Stone W.J. Severe allopurinol toxicity: description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency // Amer. J. Med.-1984.-Vol. 76.-P. 47-51.
- Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia // Am. Fam. Physician.-1999.-Vol. 59, N4.-P. 925-934.
- Hill J. Gout: its causes, symptoms and treatment // Nurs Times.-1999.-Vol. 95, N47.-P. 48-50.
- Keitel R., Keitel W. Therapy of gout. Management of an acute attack – secondary prevention // MMW Fortschr. Med.-2000.-Vol. 142, N12.-P. 48-50.
- Kong L.D., Cai Y., Huang W.W. et al. Inhibition of xanthine oxidase by some Chinese medicinal plants used to treat gout // J. Ethnopharmacol.-2000.- №1-2.-P. 199-207.
- Lopez Jimenez M. Treatment of gout // Rev. Clin. Esp.-1999.-Vol. 199, N12.-P. 840-846.
- Maly J., Nadvornikova H., Schuck O. The effect of prednisone and azathioprine (Imuran) on renal excretion of uric acid // Int. J. clin. Pharmacol.-1982.-Vol. 20.-P. 44 -46.
- Masbernard A., Gindicelli C.P. Ten years experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia // S.Afr. med. J.-1981.-Vol. 59.-P. 701 – 706.
- Matsushita K., Ikegami K., Fukui H. Aplastic anemia in a patient with end-stage renal disease caused by allopurinol // Jap. J. Nephrol.-1985.-Vol. 27.-P. 1333-1335.
- McGill N.W. Gout and other crystal-associated arthropathies // Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.-2000.-Vol. 14, N3.-P. 445-460.
- Nakamura T. Gout and hyperuricemia // Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi.-1996.-Vol. 85, N9.-P. 1520-1527.
- Pascual E. Gout update: from lab to the clinic and back // Curr. Opin. Rheumatol.-2000.-Vol. 12, N3.-P. 213-218.
- Perazella M.A. Lead and the kidney: nephropathy, hypertension, and gout // Conn. Med.-1996.-Vol. 60, N9.-P. 521-526.
- Reeves B.W., Foley R.J., Weinman E.J. Renal dysfunction from nonsteroidal anti-inflammatory drugs // Arch. Intern. Med.-1984.-Vol. 144.-P. 1943-1944.
- Smith P., Karlson N., Nair B.R. Quality use of allopurinol in the elderly // J. Qual. Clin. Pract.-2000.-Vol. 20, N1.-P. 42-43.
- Toda K., Hiroshima J. Subjective sensation of heaviness in gout patients // Med. Sci.-2000.-Vol. 49, N2.-P. 101-103.
- Van Doornum S., Ryan P.F. Clinical manifestations of gout and their management // Med. J. Aust.-2000.-Vol. 172, N10.-P. 493-497.
- Vinciullo C. Hypersensitivity to allopurinol // Med. J.Austr.-1984.-Vol. 29.-P. 449 – 450.
- Wallach S.L. The side effects of allopurinol // Hosp. Pract.-1998.-Vol. 33, N9.-P. 22-22.
- Wyndham M. Gout // Practitioner.-1998.-Vol. 242, N1588.-P. 546-546.
- Yamanaka H., Kamatani N. Physiopathology and treatment of gout and hyperuricemia // Nippon. Naika. Gakkai. Zasshi.-1999.-Vol. 88, N4.-P. 718-723.

Поступила в редакцию 03.12.2001 г.

© А.В.Папаян, Н.А. Лисовая, 2002
УДК 616.61:547.96

А.В.Папаян, Н.А. Лисовая

РОЛЬ БЕЛКА ТАММА-ХОРСФАЛЛА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

A.V. Papayan, N.A. Lisovaya

ROLE OF TAMM-HORSFALL PROTEIN IN RENAL DISEASES

Кафедра факультетской педиатрии с курсом детской нефрологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

Ключевые слова: Тамм-Хорсфалл протеин, протеинурия, заболевания почек.

Key words: Tamm-Horsfall protein, proteinuria, renal diseases.

Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся на сегодняшний день представлений о физиологической и патофизиологической роли белка Тамма-Хорсфалла в патогенезе некоторых нефрологических и урологических заболеваний.

Белок Тамма-Хорсфалла – основной гликопротеин мочи. Впервые описанный как уромуконид Morner в 1895 г. [58] и выделенный впоследствии из мочи I.Tamm и F.L.Horsfall гликопротеин, который ингибировал вирусную гемагглютинацию [108], был назван в честь авторов Тамм-Хорсфалл протеином (ТХП). Хотя в ряде исследований было показано присутствие ТХП в поджелудочной железе, слюнных железах, подвздошной кишке и глиальных клетках человеческого мозга [20], мРНК данного белка была обнаружена только в почечной ткани [101]. В последующем было доказано, что ТХП имеет исключительно почечное происхождение и синтезируется эпителиальными клетками толстого восходящего отдела петли Генле и начального сегмента дистальных извитых канальцев за исключением macula densa [94, 101].

Белок Тамма-Хорсфалла относится к семейству гликозилфосфатидилинозитолсцепленных (GPI) мембранных протеинов, которое включает GPI мембранный протеин спермы [14, 70], протеин GP 2 – предшественник ферментов поджелудочной железы [27], вета-гликан [14, 63] и др. [31, 70]. Белки данного семейства лишены трансмембранных и цитоплазматических доменов и связываются с клеточными мембранами ковалентной связью через GPI, высвобождаясь из мембран под действием специфических фосфолипаз [17, 18, 19, 90].

Было показано, что ТХП идентичен уромо-

дулину, выделенному из мочи беременных женщин [74, 77, 81], и является количественно преобладающим белком мочи здоровых людей (составляя более 50% уропротеинов). При этом в норме его суточная экскреция с мочой по данным разных авторов колеблется в широких пределах – от 9 до 200 мг/сут [32, 50, 109]. Обнаружено, что содержание ТХП в обеих почках составляет около 40 мг. Отсюда следует, что суточная экскреция данного белка с мочой равна или даже превышает его содержание в почечной ткани [97]. Необходимо отметить, что, независимо от используемого метода определения, экскреция гликопротеина сильно варьирует как у одного индивидуума, так и в пределах популяции [65]. При этом величина его экскреции не зависит от диуреза и не подвержена циркадным ритмам [41], но зависит от возраста, пола, площади поверхности тела, функции почек, экскреции с мочой цитратов и потребления поваренной соли [32, 121]. У женщин экскреция ТХП выше, чем у мужчин [32], а выделение этого белка с мочой (при расчете на 1 м² поверхности тела) прогрессивно увеличивается с рождения до 30 лет [78].

Структура и физико-химические свойства.

Этот мембранный гликопротеин имеет несколько необычные физико-химические свойства, которые и определяют его «поведение» как в норме, так и при патологических состояниях. Молекулярная масса (ММ) мономера ТХП составляет около 80-100 000 дальтон (Да) [12, 25, 117]; на 2/3 он состоит из белка и на 1/3 – из углеводов. Отличительной особенностью белка является очень высокое содержание остатков цистина [25, 48]. Каждая субъединица ТХП содержит приблизительно 50 остатков цистина,

которые участвуют в образовании дисульфидных связей. Такие мощные перекрестные дисульфидные связи могут быть причиной значительной жесткости структуры субъединиц белка Тамма-Хорсфалла. При электронной микроскопии мономеры гликопротеина представлены неразветвленными волокнами различной длины с регулярной зигзагообразной структурой. Наличие таких волокон свидетельствует о спиралеобразной организации белка. В более концентрированном солевом растворе между спиралями появляются боковые связи, что способствует образованию полимеров [48, 117]. Высокая склонность к полимеризации с образованием высокомолекулярных полимеров (ММ до 7 000 000 и 28 000 000 Да) приводит к тому, что изменения ионного состава внутриканальцевой жидкости даже в физиологических пределах вызывают значительные изменения его физических свойств [117]. В то же время обратимость агрегации ТХП указывает на то, что межмолекулярные взаимодействия не являются прочными. Так, агрегация ТХП при снижении рН является следствием очень низкой изоэлектрической точки белка (около 3,5). В свою очередь низкая изоэлектрическая точка обусловлена высоким содержанием остатков сиаловой кислоты и избытка других кислых аминокислот [25]. К факторам, способствующим агрегации ТХП, относятся также: повышенная концентрация самого белка или сывороточных белков при протеинурии, высокая концентрация электролитов (Ca^{++} и Na^{+}), повышение ионной силы раствора, снижение почечного кровотока, а также введение некоторых рентгеноконтрастных препаратов [13, 84, 99].

Физиологическая функция. Ген, кодирующий ТХП, обнаружен у всех классов плацентарных позвоночных, что свидетельствует о его универсальной функции в физиологии почек [6]; у человека он локализован на хромосоме 16p12.3-16p13.11 [82]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, физиологическая роль ТХП точно не установлена. Его физико-химические свойства и локализация привели к предположению, что он участвует в процессах разведения и концентрирования мочи, снижая проницаемость толстого восходящего отдела петли Генле для воды [48, 49], или участвуя в активном транспорте хлора [36, 89]. Его способность к агрегации и формированию геля в ответ на повышение концентрации электролитов и снижение рН в физиологических пределах может менять проницаемость этого сегмента

для воды. В экспериментальных исследованиях увеличение потребления поваренной соли, а также использование петлевых диуретиков, таких как фуросемид, повышало экспрессию гена ТХП [121], что подтверждает участие белка в функции толстого восходящего отдела петли Генле при изменении водно-солевого баланса. Отсюда следует, что ограничение соли может быть благоприятным при множественной миеломе и рецидивирующем уролитиазе – двух заболеваний, при которых, как будет показано ниже, этот белок играет важную патогенетическую роль.

Клиническое значение ТХП. ТХП является основным компонентом гиалиновых цилиндров в моче [83]. К цилиндрированию ведет преципитация этого белка в гель в просвете извитой (наиболее узкой части) дистальных канальцев. Факторы, способствующие формированию гиалиновых цилиндров в клинических ситуациях, в основном соответствуют факторам, вызывающим агрегацию ТХП и формирование геля *in vitro*. Так, образование цилиндров можно наблюдать при ацидозе, дегидратации и олигурии (в том числе связанной с сильной физической нагрузкой) [98]. Наличие цилиндров в мочевом осадке при нефротическом синдроме коррелирует со степенью протеинурии (сывороточные белки способствуют агрегации ТХП) и снижением диуреза. Сдвигу этого равновесия в сторону агрегации ТХП и формированию цилиндров способствует также взаимодействие белка с некоторыми рентгеноконтрастными веществами, гемоглобином, миоглобином, белком Бенс-Джонса [55], особенно при снижении рН внутриканальцевой жидкости. Следует отметить, что образованию цилиндров в мозговом веществе почек в норме противопоставляются факторы, способствующие дезагрегации гликопротеина, например, высокая концентрация мочевины.

В большинстве случаев условия, необходимые для формирования цилиндров, имеют место лишь в небольшом проценте почечных канальцев, поэтому цилиндры свободно вымываются с мочой. Однако в некоторых ситуациях, например, при сильной дегидратации и развитии острой почечной недостаточности, большая часть канальцев (преимущественно в областях с высокой осмоляльностью) «забивается» цилиндрами, состоящими в основном из белка Тамма-Хорсфалла [116]. Сказанное выше подтверждается достаточно частым развитием острой почечной недостаточности при множе-

ственной миеломе [122], а введение рентгеноконтрастных веществ иногда сопровождается снижением функции почек, особенно у пациентов с предшествующим обезвоживанием. Поэтому необходимо избегать дегидратации перед выполнением экскреторной урографии у больных с множественной миеломой, а также категорий пациентов, склонных к обезвоживанию, например, детей раннего возраста.

Интересно, что при муковисцидозе обнаружено резкое увеличение секреции уромодулин-подобного GP2 гликопротеина [16, 59], который играет роль в образовании густого секрета и нарушении транспорта хлора. Т.е. GP2 белок способствует формированию слизистых пробок и закупорке панкреатических протоков, являясь аналогом уромодулина в патогенезе почечных цилиндров [27].

ТХП при заболеваниях почек. Несомненно, что столь специфическая локализация белка будет отражать функциональное состояние эпителия дистальных отделов нефрона, и, следовательно может служить специфическим маркером повреждения этих отделов. По-видимому, начальные и ишемические повреждения почек способствуют усилению синтеза и секреции ТХП, стимулируя его высвобождение с клеточной поверхности путем активации специфических фосфолипаз [72]. В то же время у большинства пациентов с различными хроническими заболеваниями почек экскреция ТХП снижается [112, 115]. При этом у больных с гломерулонефритом не было выявлено корреляции между степенью протеинурии и величиной экскреции гликопротеина [66], но обнаружена положительная связь между клиренсом креатинина и экскрецией ТХП при уровне клубочковой фильтрации ниже 80 мл/мин [66].

У больных с инсулин-зависимым сахарным диабетом 1 типа и наличием диабетической нефропатии также отмечено снижение экскреции с мочой ТХП по сравнению с пациентами без симптомов нефропатии [8, 111, 113]. Уменьшение экскреции гликопротеина, сопровождающее большинство хронических заболеваний почек, по-видимому, является результатом поражения клеток дистального отдела нефрона [109].

Интересно, что у женщин с патологическим течением беременности (преэклампсией) в отличие от пациенток с нормально протекавшей беременностью и контрольной группы при электрофорезе белков было выявлено отсутствие фракции Тамм-Хорсфалл протеина. При этом исчезновение белка происходило

непосредственно перед или с началом клинической симптоматики, и он вновь обнаруживался в течение 2 недель после родоразрешения. Эти данные отражают транзиторную тубулярную дисфункцию в случаях гестоза [76].

Учитывая канальцевую локализацию белка, большинство исследований посвящено изучению роли ТХП при инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) и мочекаменной болезни (МКБ), поэтому мы более подробно остановимся на этих нозологиях.

Роль ТХП в развитии инфекции мочевыводящих путей. Еще в 1980 г. I.Orskov и соавт. предположили, что ТХП может служить естественным механизмом защиты против инфицирования мочевого тракта [79]. Наличие маннозы в его углеводной цепи способствует связыванию с маннозчувствительными фимбриями *E. Coli*, препятствуя колонизации микроорганизмов на уроэпителии [7, 12, 26, 85]. При этом физиологическая концентрация ТХП полностью предотвращает связывание маннозчувствительных фимбрий *E. Coli* с уроплакинами Ia и Ib, двумя основными уротелиальными рецепторами для 1-го типа фимбрий [80].

Однако последующие клинические исследования не смогли установить связи между величиной экскреции гликопротеина и ИМВП [51, 64]. Кроме того, было показано, что содержащийся в моче белок Тамма-Хорсфалла тормозит не связанный с опсонизацией фагоцитоз кишечной палочки, имеющей фимбрию, чувствительные к маннозе. Конкурируя с полиморфоядерными лейкоцитами за связывание с маннозчувствительными фимбриями *E. Coli*, он значительно снижает их роль как фактора защиты у пациентов с ИМВП [7, 86]. Этим, по-видимому, можно объяснить неадекватно высокую вирулентность условнопатогенных бактерий *E. Coli* при их проникновении в органы мочевой системы [1]. Из вышеизложенного следует, что ТХП, обнаруживаемый в моче, содержит рецепторы, которые распознают 1-й тип фимбрий *E. Coli*, способствуя элиминации микроорганизмов. При определенных патологических состояниях, приводящих к нарушению секреции белка в мочу, этот гликопротеин может накапливаться в почечной паренхиме, что благоприятствует колонизации *E. Coli* и, возможно, снижает фагоцитоз макрофагами [7].

В дальнейших работах было показано, что структурные изменения молекулы гликопротеина Тамма-Хорсфалла в большей степени, чем количественная экскреция, отражают его роль

в развитии ИМВП. Так, во время эпизодов ИМВП количество агрегированного ТХП снижалось и увеличивалось количество дезагрегированной формы белка [87, 88]. Однако не ясно, является ли это результатом инфекции или фактором, предрасполагающим к ее развитию. К тому же повышенная концентрация кальция в моче значительно снижала антиадгезивную активность ТХП (по-видимому, за счет агрегации белка). Отсюда можно предположить, что пациенты с гиперкальциемией будут представлять группу повышенного риска инфицирования мочевых путей [104]. Кроме того, обсуждается значение структурных изменений ТХП в развитии интерстициального цистита [3].

Таким образом, данные литературы указывают на двойственную роль ТХП в патогенезе микробно-воспалительного поражения почек и мочевыводящих путей. С одной стороны, он выступает как фактор защиты, препятствующий адгезии микроорганизмов на клетках уротелия, с другой стороны – как фактор, облегчающий их проникновение. Последнее, возможно, связано с конформационными изменениями молекулы гликопротеина [77] или нарушением секреции его в мочу и накоплением в почечной ткани [7].

Роль ТХП в патогенезе мочекаменной болезни. Важная роль принадлежит белку Тамма-Хорсфалла в процессах кристаллизации и образования камней мочевой системы. Он был первым белком, выделенным из матрикса мочевых конкрементов [15], что послужило толчком для дальнейшего изучения роли ТХП в патогенезе камнеобразования. Однако исследования его количественной экскреции с мочой у больных с оксалатно-кальциевым уролитиазом оказались противоречивыми: она была повышенной [102], сниженной [11, 32, 91] или нормальной [10, 56, 105, 109]. Было показано, что у здоровых людей экскреция ТХП с мочой повышается в ответ на повышение концентрации кальция и оксалатов, тогда как такой протективный механизм отсутствует у больных МКБ [32].

Однако первоначальные исследования влияния ТХП на процессы кристаллизации оксалата кальция (СаОх) также дали неоднозначные результаты. ТХП был представлен как *промотор* нуклеации кристаллов СаОх при использовании модели «выпаривания» [92]. Однако, используя другие модельные системы, он был показан как слабый *ингибитор роста* [56, 119, 123] и сильный *ингибитор агрегации* кристаллов

СаОх [43, 93]. Столь противоречивые результаты отчасти могут быть связаны с различными модельными системами и экспериментальными условиями. В настоящее же время большинство исследователей считают, что белок может действовать и как промотор и как ингибитор процессов кристаллизации СаОх [37, 44, 57, 99]. Склонностью молекулы гликопротеина к полимеризации, по-видимому, и объясняется его способность демонстрировать различное влияние на кристаллизацию СаОх в зависимости от выбранных условий. На ранних фазах кристаллообразования он повышает продукцию кристаллов, т.е. выступает как промотор нуклеации при физиологических условиях [123]. В то же время он является потенциальным ингибитором, препятствуя в основном агрегации и адгезии кристаллов моногидрата СаОх к эпителиальным клеткам канальцев [62]. Считается, что именно эти процессы являются ключевыми моментами камнеобразования, в связи с чем данный белок является предметом интенсивного исследования в течение многих лет.

Известно, что ТХП является полианионной макромолекулой и, как и другие анионные ингибиторы, может связываться с поверхностью кристаллов, блокируя места роста и образуя отрицательный зета-потенциал (ЗР) [42, 99]. Это препятствует формированию крупных кристаллов или их агрегатов, которые в свою очередь могут вызывать обструкцию почечных канальцев и способствовать дальнейшему росту камня [22]. В то же время мелкие кристаллы, сформированные в результате перенасыщения, будут свободно вымываться с током мочи. Известно, что в норме цитрат потенцирует ингибирующее действие ТХП, способствуя образованию более мелких и менее агрегированных кристаллов, а у больных МКБ приводит к тому, что ТХП из промотора становится ингибитором агрегации [45, 46]. К тому же, присутствие цитрата снижает способность самого белка к полимеризации. Интересно, что на фоне ощелачивающей терапии цитратом калия повышение экскреции цитратов с мочой происходило параллельно с повышением экскреции ТХП [30]. Поэтому цитрат необходим (в эквивалентных концентрациях с Са) для того, чтобы предотвращать формирование больших агрегатов СаОх в присутствии аномального ТХП.

Оказалось, что белок Тамма-Хорсфалла, выделенный из мочи больных уролитиазом, отличается по молекулярной конформации от такового у здоровых людей [53] и имеет повы-

шенную склонность к самоагрегации при сравнительно более высоких значениях pH и более низкой ионной силе раствора. Следовательно, он неспособен к эффективному взаимодействию с кристаллами, что снижает его ингибирующую способность [95]. Т.е. ТХП больных с МКБ преципитирует при повышении концентрации NaCl в пределах физиологической нормы, а при повышении концентрации кальция (при гиперкальциурии) такой аномальный ТХП становится мощным промотором агрегации кристаллов, что связано с конформационными изменениями его молекулы [43].

Подтверждением вышеизложенного явились результаты использования инфракрасной спектроскопии, которые позволили установить, что размер молекулы гликопротеина, выделенного от больных МКБ, значительно больше такового у здоровых людей (1354,5 нм и 887,3 нм соответственно) [13]. Причем изменение размера молекулы сопровождалось снижением поверхностного заряда белка. Возможные различия вторичной структуры белка, выделенного от здоровых людей и больных рецидивирующим уrolитиазом, являются результатом более низкой степени гликозилирования последнего, а потеря сиаловых кислот служит первым шагом превращения мукозубстанций в матрикс [5, 38, 57]. Снижение содержания сиаловых кислот может быть результатом наследственных [43] или приобретенных причин, вызывающих дефицит гликозидаз или гликозилтрансфераз [57]. При физиологических условиях сиаловые кислоты являются отрицательно заряженными молекулами, вызывая снижение изоэлектрической точки (pI) белка. Это подтверждается более высокими значениями pI ТХП пациентов с уrolитиазом (4,5-6,0) по сравнению со здоровыми (около 3,5) при использовании изоэлектрического фокусирования [96].

Однако результаты других исследований не смогли подтвердить изменений биохимической структуры и функциональных способностей ТХП при уrolитиазе [34, 114], указывая лишь на атипичное место локализации данного белка – в области почечных сосочков [33, 34].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день литературные данные убедительно доказывают, что белок Тамма-Хорсфалла принимает активное участие в процессах литогенеза. Его роль в камнеобразовании определяется, по-видимому, не столько величиной экскреции, сколько структурными изменениями молекулы, приводящими к снижению его ингибирующей

способности. Знание этих структурных и функциональных особенностей белка дает возможность сочетать *теорию ингибиторов* и *теорию матрицы* как причину возникновения камней мочевой системы. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать более глубокому пониманию механизмов формирования камней и, возможно, помогут обосновать новые лечебные и профилактические мероприятия при уrolитиазе.

Системные эффекты ТХП. Белок Тамма-Хорсфалла удалось обнаружить не только в моче, но и в *сыворотке крови*, причем уровень его в крови зависит от возраста [4]. Сывороточный белок скорее всего имеет почечное происхождение, так как не выявляется у больных, перенесших двустороннюю нефрэктомия, а его содержание повышается после успешной трансплантации почек [21].

У больных с патологией почек концентрация ТХП в крови, как правило, снижена, причем она уменьшается параллельно снижению клиренса по эндогенному креатинину. Это можно объяснить снижением функционирования клеток дистального отдела нефрона. Однако пациенты с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и обструктивной уropатией демонстрируют очень высокие уровни сывороточного ТХП, что может быть связано с обратным забросом мочи [54, 120].

Оказалось, что белок Тамма-Хорсфалла обладает иммунными свойствами. При этом антитела (АТ) к данному протеину обнаруживаются и у здоровых людей, а их содержание значительно возрастает при ряде заболеваний почек, в частности у пациентов с острым пиелонефритом и пузырно-мочеточниковым рефлюксом или обструктивной уropатией [40, 58]. В то же время при развитии рефлюкс-нефропатии и сморщивании почек или в терминальной стадии заболевания титр АТ к белку Тамма-Хорсфалла, как правило, очень низкий [40, 23, 24, 69]. Это позволило высказать предположение о патогенетической роли антител к ТХП в процессе сморщивания почек при развитии рефлюкс-нефропатии или других видах обструкции мочевых путей даже в отсутствие инфекции.

Следует отметить, что у больных циститом и асимптоматической бактериурией титр АТ к белку Тамма-Хорсфалла не отличался от такового в контрольной группе, что, по мнению авторов, может служить дифференциально-диагностическим критерием пиелонефрита и цистита [39, 60].

ТХП может выступать и как медиатор в фун-

кционировании иммунной системы, так как способен связывать и инактивировать цитокины и ингибировать *in vitro* Т-клеточную пролиферацию, индуцированную специфическими антигенами [47, 71, 75, 81, 103]. При этом он стимулирует секрецию как про-, так и противовоспалительных цитокинов, т.е. обладает двойным иммуномодулирующим действием [29, 73, 106, 107]. Так, уромодулин демонстрирует высокую аффинность к фактору некроза опухоли (TNF) и интерлейкину 1 (IL-1) [47, 61, 100, 118], что может быть важным в стимуляции клиренса и/или снижении токсичности TNF и других лимфокинов [28, 100]. Эти данные свидетельствуют о том, что ТХП может включаться в иммунологические события через биodeградацию лимфотоксинов.

Большинство исследователей считают, что патогенетическая роль этого белка при пиелонефрите заключается в стимуляции аутоиммунного ответа с последующим отложением интерстициальных депозитов, содержащих белок Тамма-Хорсфалла в ткани почек в результате перекрестных реакций и поликлональной активации иммунной системы. Но, по-видимому, отложение иммунных комплексов – это не единственный механизм биологической реализации ТХП при пиелонефрите. Этот белок может оказывать влияние на клеточно-опосредованный иммунитет, так как обладает лектиноподобным стимулирующим действием на лимфоциты, увеличивая цитотоксичность и усиливая миграцию сенсibilизированных лимфоцитов [110]. Усиление адгезии нейтрофилов в свою очередь способствует накоплению ТХП в интерстиции, индуцируя повреждение клеточных мембран через реактивные метаболиты кислорода, продуцируемые активированными нейтрофилами [19].

В литературе активно обсуждается возможная патогенетическая роль белка Тамма-Хорсфалла при интерстициальном нефрите, характеризующемся абактериальным интерстициальным воспалением и некрозом канальцев [9]. При иммунизации белком Тамма-Хорсфалла или при введении антисыворотки к этому белку такой вид нефрита развивается с избирательным поражением толстого восходящего отдела петли Генле [68]. При этом наблюдается интенсивный синтез антител к ТХП и отложение иммунных комплексов в почке, которые в виде зернистых депозитов располагаются в основании тубулярных клеток восходящего отдела петли Генле. По-видимому, при нарушении процессов внутриклеточного транспорта

ТХП он может поступать через базолатеральную поверхность клеток в интерстиций. Так как ТХП является сильным антигеном, накопление ТХП в интерстиции может вызывать формирование иммунных комплексов [67]. Обнаружено также, что комплексы ТХП с альбумином, IgG или трансферрином реагируют с АТ против ТХП. Такие комплексы состоят из десилированного и дегликозилированного ТХП, что значительно повышает его реактивность [35].

Возможности использования для диагностики. Используя прямую иммунофлюоресценцию с антителами к Тамма-Хорсфалл протеину для лучшей визуализации матрикса цилиндров, было обнаружено, что некоторые клетки мочевого осадка покрыты белком Тамма-Хорсфалла, а их количество коррелирует с уровнем поражения почек и мочевых путей [2]. Р.М. Janssens и соавт. модифицировали методику, заменив прямой метод иммуноцитохимического окрашивания на непрямой. Они применили непрямую иммунофлюоресцентную и иммунопероксидазную окраску эритроцитов как более удобную для обычной химической лаборатории [52]. В результате было обнаружено, что 87,3% и 89,8% эритроцитов мочи от пациентов с известными ренальными причинами гематурии окрашивались соответственно непрямой иммунофлюоресценцией и иммунопероксидазным методом, тогда как всего 12,9% и 12,4% клеток были окрашены у больных с известной внепочечной гематурией. Иммуноцитохимическое окрашивание эритроцитов обеспечивало более достоверное разграничение ренальных и неренальных причин гематурии, чем морфология эритроцитов. По мнению авторов, этот тест можно использовать для топической диагностики уровня поражения органов мочевой системы при гематурии.

Заключение. На основании анализа литературных данных можно заключить, что белок Тамма-Хорсфалла обладает разнообразными биологическими свойствами, оказывая выраженное воздействие на местные и системные физиологические процессы в организме. Функция ТХП в мочевой системе сравнима с механизмами взаимодействия слизи с трахеальным и интерстициальным эпителием. Поэтому повышенная экскреция ТХП может быть ранним признаком повреждения почек и отражает адаптационные механизмы, тогда как стойкое снижение свидетельствует о более глубоком поражении канальцевой системы.

Имеющиеся на сегодняшний день данные

убедительно доказывают, что белок Тамма-Хорсфалла принимает активное участие в патогенезе микробно-воспалительного поражения почек и мочевыводящих путей, развитии абактериального интерстициального нефрита и сморщивания почек. Важная роль принадлежит белку в поддержании коллоидной стабильности мочи и образовании камней мочевой системы. Однако еще много аспектов остаются неясными и требуют дальнейших клинических и экспериментальных исследований.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Майданник В.Г., Дранник Г.Н. Белок Тамма-Хорсфалла: патогенетическая роль и клиническое значение при урологических и нефрологических заболеваниях // Урология и нефрология. – 1990. – № 5. – С. 49-54.
2. Abrass C.K., Laird C.W. Tamm-Horsfall protein coating of free cells in urine // *Am. J. Kidney Dis.* – 1987. – Vol. 9. – P. 44-50.
3. Akiyama A., Stein P.C., Houshiar A., Parsons C.L. Urothelial cytoprotective activity of Tamm-Horsfall protein isolated from the urine of healthy subjects // *Int. J. Urology.* – 2000. – Vol. 7. – P. 176-183.
4. Alfaham M., Peters T.J., Meyrick S. et al. Serum Tamm-Horsfall protein levels in childhood: relationship with age and glomerular filtration rate // *Nephron.* – 1989. – Vol. 52. – P. 216-221.
5. Aswegen C.H. Van, Van der Merve C.A., Du Plessis D.J. Sialic acid concentration in the urine of men with and without renal stones // *Urol. Res.* – 1990. – Vol. 18. – P. 29-33.
6. Badgett A., Kumar S. Phylogeny of Tamm-Horsfall protein // *Urol. Int.* – 1998. – Vol. 61. – P. 72-75.
7. Bastos A.S., Santos L.B., Tamashiro W.M. et al. Role of Tamm-Horsfall protein in the binding and in vivo phagocytosis of type 1 fimbriated *Escherichia coli* by mouse peritoneal macrophages // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2001. – Vol. 34. – P. 913-917.
8. Below A.A., Chakraborty J., Khuder S.H., Haselhuhn G.D. Evaluation of urinary Tamm-Horsfall protein in post-menopausal diabetic women // *J. Diabetes Complications.* – 1999. – Vol. 13. – P. 204-210.
9. Benkovik J., Jelakovic B., Cikes N. Antibodies to Tamm-Horsfall protein in patients with acute pyelonephritis // *Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1994. – Vol. 32. – P. 337-340.
10. Bichler K.H., Kirchner C., Ideler V. Uromucoid excretion of normal individuals and stone formers // *Br. J. Urol.* – 1975. – Vol. 47. – P. 733-777.
11. Bichler K.H., Mittermuller B., Strohmaier W.L. et al. Excretion of Tamm-Horsfall protein in patients with uric acid stones // *Urol. Int.* – 1999. – Vol. 62. – P. 87-92.
12. Bjugn R., Flood P.R. Scanning electron microscopy of human urine and purified Tamm-Horsfall's glycoprotein // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1988. – Vol. 22. – P. 313-315.
13. Boeve E.R., Cao L.C., De Bruijn W.C. et al. Zeta potential distribution on calcium oxalate crystal and Tamm-Horsfall protein surface analyzed with Doppler electrophoretic light scattering // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 531-536.
14. Bork P., Sander C. A large domain common to sperm receptors (Zp2 and Zp3) and TGF-beta type III receptor // *FEBS Lett.* – 1992. – Vol. 300. – P. 237-240.
15. Boyce W.H., Swanson M. Biocolloids of urine in health and in calculous disease II. Electrophoretic and biochemical studies of a mucoprotein insoluble in molar sodium chloride // *J. Clin. Invest.* – 1955. – Vol. 34. – P. 1581-1589.
16. Bringuir A.F., Seebold-Choqueux C., Moricard Y. et al. T-lymphocyte control of HLA-DR blood monocyte differentiation into neo-fibroblasts. Further evidence of pluripotential secreting functions of HLA-DR monocyte, involving not only collagen but also uromodulin, amyloid-beta peptide, alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen // *Biomed. Pharmacother.* – 1992. – Vol. 46. – P. 91-108.
17. Brown D., Waneek G.L. Glycosyl-phosphatidylinositol-anchored membrane proteins // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1992. – Vol. 3. – P. 895-906.
18. Cavallone D., Malagolini N., Serafini-Cessi F. Mechanism of release of urinary Tamm-Horsfall glycoprotein from the kidney GPI-anchored counterpart // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2001. – Vol. 280. – P. 110-114.
19. Cavallone D., Malagolini N., Serafini-Cessi F. Binding of human neutrophils to cell-surface anchored Tamm-Horsfall glycoprotein in tubulointerstitial nephritis // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55. – P. 1787-1799.
20. Costello C.B., Jasani B., Kumar S. Tamm-Horsfall protein in human renal tumours // *Anticancer Res.* – 1991. – Vol. 11. – P. 2159-2162.
21. Dawney A.B.S.J., Cattell W.R. Serum Tamm-Horsfall glycoprotein levels in health and in renal disease // *Clin. Nephrol.* – 1981. – Vol. 15. – P. 5-8.
22. Edyvane K.A., Hibberd C.M., Harnett R.M. et al. Macromolecules inhibit calcium oxalate crystal growth and aggregation in whole human urine // *Clin. Chim. Acta.* – 1987. – Vol. 167. – P. 329-338.
23. Fasth A., Hanson L.A., Jodal U., Peterson H. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein associated with urinary tract infections in girls // *J. Pediatr.* – 1979. – Vol. 95. – P. 54-60.
24. Fasth A., Bengtsson U., Kaijser B., Wieslander J. Antibodies to Tamm-Horsfall protein associated with renal damage and urinary tract infections in adults // *Kidney Int.* – 1981. – Vol. 20. – P. 500-504.
25. Fletcher A.P., Neuberger A., Ratcliffe W.A. Tamm-Horsfall urinary glycoprotein. The chemical composition // *Biochem. J.* – 1970. – Vol. 120. – P. 417-424.
26. Fowler J.E., Mariano M., Lau J.L. Interaction of urinary Tamm-Horsfall protein with transitional cells and transitional epithelium // *J. Urol.* – 1987. – Vol. 138. – P. 446-448.
27. Freedman S.D., Sakamoto K., Venu R.P. GP2, the homologue to the renal cast protein uromodulin, is a major component of intraductal plugs in chronic pancreatitis // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 92. – P. 83-90.
28. Fukushima K., Watanabe H., Takeo K. et al. N-linked sugar chain structure of recombinant human lymphotoxin produced by CHO cells: The functional role of carbohydrate as to its lectin-like character and clearance velocity // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1993. – Vol. 304. – P. 144-153.
29. Fukushima K., Hara-Kuge S., Ohkura T. et al. Lectin-like characteristics of recombinant human interleukin-1-beta recognizing glycans of the glycosylphosphatidylinositol anchor // *J. Biol. Chem.* – 1997. – Vol. 272. – P. 10579-10584.
30. Fuselier H.A., Ward D.M., Lindberg J.S. et al. Urinary Tamm-Horsfall protein increased after potassium citrate therapy in calcium stone formers // *Urology.* – 1995. – Vol. 45. – P. 942-946.
31. Ge A.Z., Butcher E.C. Cloning and expression of a cDNA encoding mouse endoglin, an endothelial cell TGF-beta ligand // *Gene.* – 1994. – Vol. 138. – P. 201-206.
32. Glauser A., Hochreiter W., Jaeger P., Hess B. Determination of urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in non-selected kidney stone formers and healthy subjects // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1580-1587.
33. Gokhale J.A., Glenton P.A., Khan S.R. Localization of Tamm-Horsfall protein and osteopontin in a rat nephrolithiasis model // *Nephron.* – 1996. – Vol. 73. – P. 456-461.
34. Gokhale J.A., Glenton P.A., Khan S.R. Characterization of Tamm-Horsfall protein in rat nephrolithiasis model // *J. Urol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 1492-1497.
35. Grabska T., Baginski T., Kubiez A. et al. Alterations of Tamm-Horsfall protein immunoreactivity after partial desialylation and deglycosylation // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 1996. – Vol. 44. – P. 241-248.
36. Greven J. Studies of the renal receptors of loop diuretics // *Clin. Exp. Hypertens. A* – 1983. – Vol. 5. – P. 193-208.
37. Grover P.K., Ryall R.L., Marshall V.R. Does Tamm-Horsfall mucoprotein inhibit or promote calcium oxalate crystallization in human urine? // *Clin. Chim. Acta.* – 1990. – Vol. 190. – P. 223-238.
38. Hallson P.C., Choong S.K., Kasidas G.P., Samuell C.T. Effects of Tamm-Horsfall protein with normal and reduced sialic acid content upon the crystallization of calcium phosphate and calcium oxalate in human urine // *Br. J. Urol.* – 1997. – Vol. 80. – P. 533-538.

39. Hanson L.A., Fasth A., Jodal U. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein, a tool for diagnosing the level for urinary tract infection // *Lancet*. – 1976. – Vol. 1. – P. 226-228.
40. Hanson L.A., Ahlstedt S., Fasth A. et al. Immunological aspects of pyelonephritis // *Contrib. Nephrol.* – 1979. – Vol. 16. – P. 16-21.
41. Haugen H., Akesson I., Enger E., Meberg A. Uromucoid in normal urine // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1978. – Vol. 38. – P. 49-51.
42. Hess B., Nakagawa Y., Coe F.L. Inhibition of calcium oxalate monohydrate crystal aggregation by urine proteins // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 257. – P. F99-F106.
43. Hess B., Nakagawa Y., Parks J.H., Coe F.L. Molecular abnormality of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate nephrolithiasis // *Am. J. Physiol.* – 1991. – Vol. 260. – P. F569-F578.
44. Hess B. Tamm-Horsfall glycoprotein – inhibitor or promoter of calcium oxalate monohydrate crystallization processes? // *Urol. Res.* – 1992. – Vol. 20. – P. 83-86.
45. Hess B., Zipperle L., Jaeger P. Effects of citrate and calcium on Tamm-Horsfall glycoprotein as a modifier of calcium oxalate crystal aggregation // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 265. – P. F784-F591.
46. Hess B., Zipperle L., Ettinger E., Giovanoli R. Citrate determines calcium oxalate crystallization kinetics and crystal morphology-studies in the presence of Tamm-Horsfall protein of a healthy subject and a severely recurrent calcium stone former // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 366-374.
47. Hession C., Decker J.M., Sherblom A.P. et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein): a renal ligand for lymphokines // *Science*. – 1987. – Vol. 237. – P. 1479-1484.
48. Hoyer J.R., Seiler M.W. Pathophysiology of Tamm-Horsfall protein // *Kidney Int.* – 1979. – Vol. 16. – P. 279-289.
49. Hoyer J.R., Sisson S.P., Vernier R.L. Tamm-Horsfall glycoprotein. Ultrastructural immunoperoxidase localisation in rat kidney // *Lab. Invest.* – 1979. – Vol. 41. – P. 168-173.
50. Hunt J.S., McGiven A.R., Groufsky A. et al. Affinity-purified antibodies of defined specificity for use in a solid-phase microplate radioimmunoassay of human Tamm-Horsfall glycoprotein in urine // *Biochem. J.* – 1985. – Vol. 227. – P. 957-963.
51. Israele V., Darabi A., Mc Cracken G.H. The role of bacterial virulence factors and Tamm-Horsfall protein in the pathogenesis of *Escherichia coli* urinary tract infection in infants // *Amer. J. Dis. Child.* – 1987. – Vol. 141. – P. 1230-1234.
52. Janssens P.M., Kornaat N., Tieleman R. et al. Localizing the site of hematuria by immunocytochemical staining of erythrocytes in urine // *Clin. Chem.* – 1992. – Vol. 38. – P. 216-222.
53. Jefferson A., Reynolds T.M., Elves A., Wirzbicki A.S. Patients with recurrent renal stones have a physico-chemically altered urinary Tamm-Horsfall glycoprotein profile // *Ann. Clin. Biochem.* – 1996. – Vol. 33. – P. 540-544.
54. Johnstone L.M., Jones C.L., Walker R.G., Powell H.R. Tamm-Horsfall protein: are serum levels a marker for urinary tract obstruction? // *Pediatr. Nephrol.* – 1994. – Vol. 8. – P. 689-693.
55. Kant K.S., Pesce A.J., Clyne D.H., Pollak V.E. Co-precipitation of Tamm-Horsfall protein with myoglobin, hemoglobin, Bence Jones protein and albumin: Effect of pH // *Clin. Res.* – 1977. – Vol. 25. – P. 594A.
56. Kitamura T., Pak C.Y. Tamm and Horsfall glycoprotein does not promote spontaneous precipitation and crystal growth of calcium oxalate in vitro // *J. Urol.* – 1982. – Vol. 127. – P. 1024-1026.
57. Knorle R., Schnierle P., Koch A. et al. Tamm-Horsfall glycoprotein: role in inhibition and promotion of renal calcium oxalate stone formation studied with Fourier-transform infrared spectroscopy // *Clin. Chem.* – 1994. – Vol. 40. – P. 1739-1743.
58. Kokot F., Dulawa J. Tamm-Horsfall protein updated // *Nephron*. – 2000. – Vol. 85. – P. 97-102.
59. Labat M.L., Bringuir A.F., Seebold-Choqueux C. et al. Cystic fibrosis: Production of high levels of uromodulin-like protein by HLA-DR blood monocytes differentiating towards a fibroblastic phenotype // *Biomed. Pharmacother.* – 1991. – Vol. 45. – P. 387-401.
60. Larsson P., Fasth A., Jodal U. et al. Urinary tract infections caused by *Proteus mirabilis* in children. The antibody response to O and H antigens and Tamm-Horsfall protein and bacterial adherence to uro-epithelium // *Acta Paediatr. Scand.* – 1978. – Vol. 67. – P. 591-596.
61. Laughlin Mc P.J., Aikawa A., Davies H.M. et al. Uromodulin levels are decreased in urine during acute tubular necrosis but not during immune rejection after renal transplantation // *Clin. Sci. (Colch.)*. – 1993. – Vol. 84. – P. 243-246.
62. Lieske J.C., Toback F.G. Regulation of renal epithelial cell endocytosis of calcium oxalate monohydrate crystals // *Am. J. Physiol.* – 1993. – Vol. 264, Pt 2. – P. F800-F807.
63. Lopez-Casillas F., Payne H.M., Andres J.L., Massague J. Betaglycan can act as a dual modulator of TGF-beta access to signalling receptors: Mapping of ligand binding and GAG attachment sites // *J. Cell. Biol.* – 1994. – Vol. 124. – P. 557-568.
64. Lose G., Sorensen K., Frandsen B., Nathan E. Excretion of urinary Tamm-Horsfall glycoprotein in girls with recurrent urinary tract infections // *Urol. Res.* – 1987. – Vol. 15. – P. 249-250.
65. Lynn K.L., Shenkin A., Marshall R.D. Factors affecting excretion of human urinary Tamm-Horsfall glycoprotein // *Clin. Sci. (Colch.)*. – 1982. – Vol. 62. – P. 21-26.
66. Lynn K.L., Marshall R.D. Excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in renal diseases // *Clin. Nephrol.* – 1984. – Vol. 22. – P. 253-257.
67. Malogolini N., Cavallonn D., Serafini-Cessi F. Intracellular transport, cell-surface exposure and release of recombinant Tamm-Horsfall glycoprotein // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – P. 1340-1350.
68. Mayrer A.R., Kashagarian M., Ruddle N.H. et al. Tubulointerstitial nephritis and immunologic responses to Tamm-Horsfall protein in rabbits challenged with homologous urine or Tamm-Horsfall protein // *J. Immunol.* – 1982. – Vol. 128. – P. 2634-2641.
69. Mayrer A.R., Minter P., Andriole V.T. Immunopathogenesis of chronic pyelonephritis // *Am. J. Med.* – 1983. – Vol. 75. – P. 59-70.
70. Mendoza L.M., Nishioka D., Vacquier V.D. A GP1-anchored sea urchin sperm membrane protein containing EGF domains is related to human uromodulin // *J. Cell. Biol.* – 1993. – Vol. 121. – P. 1291-1297.
71. Mishra B.B., Fernandes A.M., Blaese R.M., Muchmore A.V. Characterization of T cell ligands for uromodulin: a possible role in costimulation // *Cell. Immunol.* – 1994. – Vol. 159. – P. 113-123.
72. Miyake O., Yoshioka T., Yoshimura K. et al. Expression of Tamm-Horsfall protein in stone-forming rat models // *Br. J. Urol.* – 1998. – Vol. 81. – P. 14-19.
73. Moonen P., Gaffner R., Wingfield P. Native cytokines do not bind to uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) // *FEBS Lett.* – 1988. – Vol. 226. – P. 314-318.
74. Muchmore A.V., Shifrin S., Decker J.M. In vitro evidence that carbohydrate moieties derived from uromodulin, an 85,000 dalton immunosuppressive glycoprotein isolated from human pregnancy urine, are immunosuppressive in the absence of intact protein // *J. Immunol.* – 1987. – Vol. 138. – P. 2547-2553.
75. Muchmore A.V., Sathyamoorthy N., Decker J.M., Sherblom A.P. Evidence that specific high mannose oligosaccharides can directly inhibit antigen-driven T-cell responses // *J. Leukoc. Biol.* – 1990. – Vol. 48. – P. 457-464.
76. Nesselhut T., Rath W., Grospietsch G. et al. Urinary protein electrophoresis profile in normal and hypertensive pregnancies // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 1989. – Vol. 246. – P. 97-105.
77. Olezak T., Olezak M., Kubiez A. et al. Composition of the sugar moiety of Tamm-Horsfall protein in patients with urinary diseases // *Int. J. Clin. Lab. Res.* – 1999. – Vol. 29. – P. 68-74.
78. Ollier-Hartmann M.P., Pouget-Abadie C., Bouillie J., Hartmann L. Variations of urinary Tamm-Horsfall protein in humans during the first thirty years of life // *Nephron*. – 1984. – Vol. 38. – P. 163-166.
79. Orskov I., Ferencz A., Orskov F. Tamm-Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated *E. coli* // *Lancet*. – 1980. – Vol. 1. – P. 887.
80. Pak J., Pu Y., Zhang Z.T. et al. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin 1a and 1b receptors // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 9924-9930.
81. Pennica D., Kohr W.J., Kuang W.-J. et al. Identification of human uromodulin as the Tamm-Horsfall urinary glycoprotein // *Science*. – 1987. – Vol. 236. – P. 83-88.
82. Pook M.A., Jeremiah S., Scheinman S.J. et al. Localization of the Tamm-Horsfall glycoprotein (uromodulin) gene to chromosome 16p12.3-16p13.11 // *Ann. Hum. Genet.* – 1993. – Vol. 57 (Pt 4). – P. 285-290.

83. Queen E.G. The nature of urinary casts // *J. Clin. Pathol.* – 1962. – Vol. 15. – P. 367-373.
84. Queen E.G., Engel G.B. Factors determining the aggregation of urinary mucoprotein // *J. Clin. Pathol.* – 1966. – Vol. 19. – P. 392-396.
85. Reinhart H.H., Obedeau N., Sobel J.D. Quantitation of Tamm-Horsfall protein binding to uropathogenic *Escherichia coli* and lectins // *J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 162. – P. 1335-1340.
86. Reinhart H.H., Obedeau N., Merzbach D., Sobel J.D. Effect of Tamm-Horsfall protein on chemoluminescence response of polymorphonuclear leukocytes to uropathogenic *Escherichia coli* // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 164. – P. 404-406.
87. Reinhart H.H., Obedeau N., Robinson R. et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein in elderly women // *J. Urol.* – 1991. – Vol. 146. – P. 806-808.
88. Reinhart H.H., Spencer J.R., Zaki N.F., Sobel J.D. Quantitation of urinary Tamm-Horsfall protein in children with urinary tract infection // *Eur. Urol.* – 1992. – Vol. 22. – P. 194-199.
89. Richet G. The mechanism of acting of some loop diuretics – role of a binding to Tamm-Horsfall protein // *Clin. Nephrol.* – 1983. – Vol. 19. – P. S 42-44.
90. Rindler M.J., Naik S.S., Li N. et al. Uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein/uromucoid) is a phosphatidylinositol-linked membrane protein // *J. Biol. Chem.* – 1990. – Vol. 265. – P. 20784-20789.
91. Romero M.C., Nocera S., Nesse A.B. Decreased Tamm-Horsfall protein in lithiasic patients // *Clin. Biochem.* – 1997. – Vol. 30. – P. 63-67.
92. Rose G.A., Sulaiman S. Tamm-Horsfall mucoproteins promote calcium oxalate crystal formation in urine: quantitative studies // *J. Urol.* – 1982. – Vol. 127. – P. 177-179.
93. Ryall R.L., Harnett R.M., Hibbert C.M. et al. Effects of chondroitin sulphate, human serum albumin and Tamm-Horsfall mucoprotein on calcium oxalate crystallization in undiluted human urine // *Urol. Res.* – 1991. – Vol. 19. – P. 181-188.
94. Schenk E.A., Schwartz R.H., Lewis R.A. Tamm-Horsfall mucoprotein. Localization in the kidney // *Lab. Invest.* – 1971. – Vol. 25. – P. 92-95.
95. Schnierle P., Sialm F., Seiler H.G. et al. Investigations on macromolecular precipitation inhibitors of calcium oxalate // *Urol. Res.* – 1992. – Vol. 20. – P. 7-11.
96. Schnierle P., Hering F., Seiler H. Isoelectric focusing of Tamm-Horsfall glycoproteins: a simple tool for recognizing recurrent calcium oxalate renal stone formers // *Urol. Res.* – 1996. – Vol. 24. – P. 79-82.
97. Schoel B., Pfeleiderer G.F. The amount of Tamm-Horsfall protein in the human kidney, related to its daily excretion // *J. Chem. Clin. Biochem.* – 1987. – Vol. 25. – P. 681-682.
98. Schrier R.W., Hano J., Keller H.J. et al. Renal, metabolic, and circulatory responses to heart and exercise. Studies in military recruits // *Ann. Intern. Med.* – 1970. – Vol. 73. – P. 213-223.
99. Scurr D.S., Robertson W.G. Modifiers of calcium oxalate crystallization found in urine. III. Studies on the role of Tamm-Horsfall mucoprotein and of ionic strength // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 136. – P. 505-507.
100. Sherblom A.P., Decker J.M., Muchmore A.V. The lectin-like interaction between recombinant tumor necrosis factor and uromodulin // *J. Biol. Chem.* – 1988. – Vol. 263. – P. 5418-5424.
101. Sikri K.L., Foster C.L., MacHugh N., Marshall R.D. Localisation of Tamm-Horsfall glycoprotein in human kidney using immunofluorescence and immunoelectron microscopical techniques // *J. Anat.* – 1981. – Vol. 132 (Pt 4). – P. 597-605.
102. Singhal G.D., Singh D.N., Gopal S.C. et al. Urinary mucoprotein in pediatric urolithiasis // *J. Pediatr. Surg.* – 1987. – Vol. 22. – P. 218-222.
103. Smagula R.M., Van Hallbeek H., Decker J.M. et al. Pregnancy-associated changes in oligomannose oligosaccharides of human and bovine uromodulin (Tamm-Horsfall glycoprotein) // *Glycoconj J.* – 1990. – Vol. 7. – P. 609-624.
104. Sobota A.E., Apicella L.L. Reduction of the anti-adherence activity of Tamm-Horsfall protein with increasing concentration of calcium // *Urol. Res.* – 1991. – Vol. 19. – P. 177-180.
105. Sophasan S., Chatasingh S., Thanaphaichitr P., Dhanamitta S. Tamm-Horsfall mucoprotein in urine of potential bladder stone formers // *J. Urol.* – 1980. – Vol. 124. – P. 522-524.
106. Su S.J., Chang K.L., Lin T.M. et al. Uromodulin and Tamm-Horsfall induce human monocytes to secrete TNF and express tissue factor // *J. Immunol.* – 1997. – Vol. 158. – P. 3449-3456.
107. Su S.J., Ye T.M. The dynamic responses of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines of human mononuclear cells induced by uromodulin // *Life Sci.* – 1999. – Vol. 65. – P. 2581-2590.
108. Tamm I., Horsfall F.L. A mucoprotein derived from human urine which reacts with influenza, mumps, and newcastle disease viruses // *J. Exp. Med.* – 1952. – Vol. 95. – P. 71-97.
109. Thornley C., Dawnay A., Cattell W.R. Human Tamm-Horsfall protein: urinary and plasma levels in normal subjects and patients with renal disease determined by a fully validated radioimmunoassay // *Clin. Sci.* – 1985. – Vol. 68. – P. 529-535.
110. Toma G., Bates J.M., Kumar S. Uromodulin (Tamm-Horsfall protein) is a leukocyte adhesion molecule // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1994. – Vol. 200. – P. 275-282.
111. Torffvit O., Agardh C.D. Tubular secretion of Tamm-Horsfall protein is decreased in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients with diabetic nephropathy // *Nephron.* – 1993. – Vol. 65. – P. 227-231.
112. Torffvit O., Jorgensen P.E., Kamper A.L. et al. Urinary excretion of Tamm-Horsfall protein and epidermal growth factor in chronic nephropathy // *Nephron.* – 1998. – Vol. 79. – P. 167-172.
113. Torffvit O., Agardh C.D., Thulin T. A study of Tamm-Horsfall protein excretion in hypertensive patients and type 1 diabetic patients // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 1999. – Vol. 33. – P. 187-191.
114. Trewick A.L., Rumsby G. Isoelectric focusing of native urinary uromodulin (Tamm-Horsfall protein) shows no physicochemical differences between stone formers and non-stone formers // *Urol. Res.* – 1999. – Vol. 27. – P. 250-254.
115. Tsai C.Y., Wu T.H., Yu C.L. et al. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis // *Nephron.* – 2000. – Vol. 85. – P. 207-214.
116. Wangsiripaisan A., Gengaro P.E., Edelstein C.L., Schrier R.W. Role of polymeric Tamm-Horsfall protein in cast formation: oligosaccharide and tubular fluid ions // *Kidney Int.* – 2001. – Vol. 59. – P. 932-940.
117. Wiggins R.C. Uromucoid (Tamm-Horsfall glycoprotein) form different polymeric arrangements on a filter surface under different physicochemical conditions // *Clin. Chim. Acta.* – 1987. – Vol. 162. – P. 329-340.
118. Winkelstein A., Muchmore A.V., Decker J.M., Blaese M. Uromodulin: A specific inhibitor of IL-1-initiated human T cell colony formation // *Immunopharmacology.* – 1990. – Vol. 20. – P. 201-205.
119. Worcester E.M., Nakagawa Y., Wabner C.L. et al. Crystal adsorption and growth slowing by nephrocalcin, albumin, and Tamm-Horsfall protein // *Am. J. Physiol.* – 1988. – Vol. 255 (Pt 2). – P. F1197-F1205.
120. Yamamoto T., Miyata H., Fujiyama T. et al. Serum Tamm-Horsfall glycoprotein level in children with various renal diseases // *Nephron.* – 1991. – Vol. 59. – P. 440-444.
121. Ying W.Z., Sanders P.W. Dietary salt regulates expression of Tamm-Horsfall glycoprotein in rats // *Kidney Int.* – 1998. – Vol. 54. – P. 1150-1156.
122. Ying W.Z., Sanders P.W. Mapping the binding domain of immunoglobulin light chains for Tamm-Horsfall protein // *Am. J. Pathol.* – 2001. – Vol. 158. – P. 1859-1866.
123. Yoshioka T., Koid T., Utsunomia M. et al. Possible role of Tamm-Horsfall glycoprotein in calcium oxalate crystallization // *Br. J. Urol.* – 1989. – Vol. 64. – P. 463-467.

Поступила в редакцию 18.04.2002 г.

© Б.В.Третьяков, С.В.Калашников, 2002
УДК [616.61-008.64-085.38:546.32]-06:616.12-008.318-073.97

Б.В.Третьяков, С.В.Калашников

ПРОФИЛИРОВАНИЕ КАЛИЯ ВО ВРЕМЯ ДИАЛИЗА И АРИТМОГЕННАЯ НАПРАВЛЕННОСТЬ ИЗМЕНЕНИЯ ЭКГ

B. V. Tretiyakov, S. V. Kalashnikov

PROFILING POTASSIUM DURING DIALYSIS AND ARHYTHMOGENIC CHARACTER OF CHANGES IN ECG

Медицинский центр Центрального Банка России

РЕФЕРАТ

В представленной работе анализируются данные сравнительного исследования влияния ступенчатого профилирования калия в диализате на изменение длительности интервала QT и дисперсии QT в ходе гемодиализа. Обследовано десять стабильных пациентов, получающих программный амбулаторный гемодиализ. Проведено две серии по 20 исследований в два этапа. Содержание калия в диализате было различно на разных этапах исследования. На первом этапе использовался диализат со стандартным содержанием калия – 2,0 ммоль/л. На втором этапе в ходе процедуры гемодиализа использовались три варианта диализата: с содержанием калия 3,0 ммоль/л, 2,5 ммоль/л и 2,0 ммоль/л. Проведенное профилирование калия в диализате в ходе ГД по представленной методике позволяет предупредить увеличение исходно расширенного интервала QT, величины дисперсии QTd, а у ряда пациентов даже уменьшить величину дисперсии QTd. Использование при анализе ЭКГ величин интервалов, скорректированных относительно частоты сердечных сокращений, более точно отражает динамику электрофизиологических процессов у пациентов с терминальной ХПН.

Ключевые слова: гемодиализ, калий, профилирование, интервал QT, дисперсия QT.

ABSTRACT

The work analyzes the data of a comparative investigation of the influence of the stepped profiling of potassium in dialysate on a change of duration of the QT interval and QT dispersion during hemodialysis. Under examination there were 10 stable patients on programmed out-patient hemodialysis. There were two series with 20 investigations in two stages. The content of potassium in the dialysate was different at different stages of the investigation. The dialysate with a standard content of potassium — 2.0 mmol/l — was used in the first stage. The second stage of the procedure included three variants of dialysates: containing potassium 3.0 mmol/l, 2.5 mmol/l and 2.0 mmol/l. The profiling of potassium in the dialysate during hemodialysis by the proposed method allowed to prevent the increase of the initially extended QT interval, of the size of QTd dispersion, and in a number of patients even to reduce the value of QTd dispersion. The use in an analysis of ECG of the size of the intervals corrected in relation to the heart rate gives a more exact picture of the dynamics of electrophysiological processes in patients with terminal CRF.

Key words: hemodialysis, potassium, profiling, QT interval, QT dispersion.

ВВЕДЕНИЕ

По своему относительному весу среди причин смерти диализных пациентов смертность от сердечно-сосудистых заболеваний значительно превышает смертность от этих заболеваний по всей популяции. Наиболее значимой патологией является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ), электрическая дисфункция миокарда и ИБС [1,18]. К факторам, приводящим к быстрому развитию и прогрессированию сердечно-сосудистой патологии в популяции больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (тХПН), относится уремия, гипергидратация с артериальной гипертензией, гиперпаратиреоз, хронический ацидоз и электролитный дисбаланс [1, 6]. Наряду с мероприя-

тиями по лечению и профилактике ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, вторичного гиперпаратиреоза у больных с тХПН всё большее внимание необходимо уделять механизмам фатальных нарушений ритма сердца [3, 14].

В оригинальных исследованиях и обзорах указывается на аритмогенную направленность изменений электрической активности сердца у пациентов на гемодиализе (ГД): исходное удлинение интервала QT и дальнейшее его удлинение в ходе гемодиализа, удлинение дисперсии интервала QT (QT d) к окончанию гемодиализа и ближайший последиализный период. В исследованиях выявлена зависимость удлинения интервала QT, увеличение QTd и степени ги-

пертрофии миокарда левого желудочка – индекса массы левого желудочка сердца (ИМЛЖ). Выявлены зависимости частоты эпизодов экстрасистолии, концентрации калия до и после диализа, разности концентрации калия в сыворотке крови и в диализате, т.е. градиента калия (ГК), скорости снижения концентрации калия в сыворотке крови [7, 11, 12, 17, 15, 23, 24]. Однако динамика патологических изменений интервала QT и величины QTd при проведении ГД со снижением концентрации калия в диализате в ходе процедуры (профилирование калия) не исследовалась.

В представленной работе анализируется ИМЛЖ и продолжительность интервала QT, QTd и производных от них скорректированных величин исходно перед диализом и зависимость между ними, а также динамика продолжительности интервала QT, QTd и производных от них скорректированных величин в ходе проведения ступенчатого профилирования калия в диализате.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Наблюдалось десять стабильных пациентов, получающих программный амбулаторный гемодиализ. Из них семь женщин и трое мужчин. Средний возраст – 54,6 года (28 – 74 года). Средняя продолжительность диализной терапии – 16 мес. (6 – 56 мес.). Диализ всем пациентам проводился на аппаратах фирмы Фрезениус, модели 2008 и 4008. Скорость потока диализата стандартная, 500 мл/мин. Сосудистый доступ – первичная артериовенозная фистула на предплечье. Скорость кровотока в пределах 280 – 320 мл/мин. Использовались диализаторы F 6 – полисульфон, площадь поверхности 1,3 м². Продолжительность процедуры гемодиализа 4 – 4,5 часа 3 раза в неделю. Гепаринизация инфузионная. Состав диализата: бикарбонат 32-34 ммоль/л, ацетат 3,0 ммоль/л, натрий 132-136 мм, кальций 1,75 ммоль/л, магний 0,5 ммоль/л, хлор 110 ммоль/л, глюкоза 5,5 ммоль/л.

Проведено две серии по 20 исследований в

два этапа. Содержание калия в диализате было различно на разных этапах исследования. На первом этапе использовался диализат со стандартным содержанием калия – 2,0 ммоль/л. На втором этапе в ходе процедуры гемодиализа использовалось последовательно три варианта диализата: с содержанием калия 3,0 ммоль/л, 2,5 ммоль/л и 2,0 ммоль/л. Изменение концентрации калия в диализате достигалось добавлением к стандартному кислотному диализному концентрату навесок хлорида калия.

При оценке степени ГМЛЖ использовали величину индекса массы левого желудочка (ИМЛЖ), полученную в ходе двухмерного эхокардиологического исследования.

Концентрацию калия сыворотки крови измеряли до диализа.

В ходе процедуры проводился контроль ЭКГ. С помощью прикроватного кардиомонитора фиксировалось отсутствие или наличие нарушений ритма сердца. Кардиограмма регистрировалась перед началом процедуры гемодиализа (точка 0) и каждый час в ходе процедуры в течение 4-х часов (точки 1, 2, 3, 4). Запись ЭКГ проводилась на электрокардиографе фирмы Suzuken Co, модели «Kenz ECG-107». Величину интервалов RR и QT определяли во втором отведении по ЭКГ, записанной со скоростью 50 мм/сек в течение 15 сек. Для измерения средней продолжительности средней величины интервала использовали отрезок из пяти последовательных сокращений с минимальным колебанием интервала RR [9]. Определялось максимальное (QTmax) и минимальное (QTmin) значение QT. На основании полученных данных проводился расчёт производных величин от интервала QT: QTc (скорректированное с учётом продолжительности интервала RR по формуле Базетта:

$$QT_c = QT_m / \sqrt{R - R},$$

QTd (дисперсия, разность между QTmax и QTmin), QTmax c (максимальное скорректированное), QTd c (дисперсия, разность между скорректированными QTmax и QT min). Интервал QT и QTc считали удлинённым, если он превышал 420 мсек. [7, 8], за верхнюю границу нормы величины QTd и QTd c принято 45 мсек. [10].

В зависимости от развития или отсутствия аритмий в ходе ГД все наблюдения были разделены на 4 группы (табл.1).

Обработку материала проводили с исполь-

Таблица 1

Группы наблюдения в зависимости от наличия или отсутствия аритмий во время диализа на первом и втором этапах исследования

Группы наблюдений	Обозначение
Без профилирования калия, аритмии развились	A
Без профилирования калия, аритмии не развились	B
С профилированием калия, аритмии развились	C
С профилирования калия, аритмии не развились	D

зованием пакета стандартных программ Microsoft Excel. Проводился дисперсионный анализ исходных величин указанных выше интервалов и их изменение в ходе ГД. После проверки нормальности распределения использовали расчёт критерия Стьюдента для парных сравнений и для множественных сравнений с поправкой Бонферрони. Проводился корреляционный анализ индекса массы левого желудочка, исходных величин калия сыворотки крови и измеряемых интервалов ЭКГ. Корреляцию признаков оценивали с помощью расчёта критерия Пирсона [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты измерения интервала QT, QTd и их скорректированных производных представлены в таблицах 2 – 5. При сопоставлении продолжительности интервалов QT, QTc, величины QTd и QTdc с верхним порогом допустимой продолжительности этих интервалов выявлены следующие данные. В группе А среднее значение интервала QT на исходной ЭКГ допустимой продолжительности, однако удлиняется более 420 мсек. уже после первого часа гемодиализа. В группе С удлинение среднего значения интервала QT определяется как на исходных ЭКГ, так и на протяжении всего гемодиализа (табл. 2).

Продолжительность среднего значения интервала QTc исходно во всех группах, кроме группы D, превышала принятый порог допустимой продолжительности и оставалась выше этого порога в течение всего гемодиализа. В группе D произошло увеличение продолжительности интервала QTc выше допустимого порога после второго часа диализа (табл. 3).

Средние значения дисперсия интервала QTd и QTdc выше допустимого порога отмечались в группе А исходно и в конце диализа. В группе С средние величины QTd и QTdc, на исходных ЭКГ не превышающие допустимый порог, к середине и окончанию диализа удлиняются более критической величины (табл. 4 и 5).

При оценке достоверности различия длительности интервалов QT и QTc, величины QTd и

Таблица 2

Изменение интервала QT в ходе ГД по группам наблюдения, мсек ($\bar{X} \pm SD$)

Группы наблюдения	Период наблюдения				
	0	1	2	3	4
A	396 ± 44*	424 ± 57	448 ± 56	468 ± 44	487 ± 47*
B	410 ± 37	405 ± 41	403 ± 43	397 ± 41	396 ± 32
C	450 ± 57	429 ± 55	435 ± 44	443 ± 52	456 ± 71
D	382 ± 40	387 ± 38	389 ± 37	392 ± 29	394 ± 26

* p < 0,05

Таблица 3

Изменение интервала QTc в ходе ГД по группам наблюдения, мсек ($\bar{X} \pm SD$)

Группы наблюдения	Период наблюдения				
	0	1	2	3	4
A	444 ± 30*	454 ± 32	479 ± 46	496 ± 27	502 ± 28*
B	447 ± 24	454 ± 29	454 ± 25	458 ± 39	452 ± 28
C	491 ± 29*	429 ± 34	441 ± 35	435 ± 22	445 ± 24*
D	423 ± 43*	432 ± 34	436 ± 33	442 ± 31	449 ± 24*

* p < 0,05

Таблица 4

Изменение интервала QTd в ходе ГД по группам наблюдения, мсек ($\bar{X} \pm SD$)

Группы наблюдения	Период наблюдения				
	0	1	2	3	4
A	49 ± 16	34 ± 15	43 ± 21	37 ± 14	53 ± 14
B	40 ± 10	36 ± 17	31 ± 15	29 ± 15	37 ± 14
C	40 ± 0	20 ± 0	30 ± 14	50 ± 14	50 ± 14
D	41 ± 13*	32 ± 10	31 ± 10	26 ± 14	29 ± 10*

* p < 0,05

Таблица 5

Изменение интервала QTdc в ходе ГД по группам наблюдения, мсек ($\bar{X} \pm SD$)

Группы наблюдения	Период наблюдения				
	0	1	2	3	4
A	55 ± 21	37 ± 15	46 ± 22	40 ± 15	56 ± 26
B	44 ± 11	40 ± 19	35 ± 16	33 ± 17	42 ± 17
C	44 ± 3	20 ± 1	31 ± 15	50 ± 18	49 ± 9
D	45 ± 14*	36 ± 11	35 ± 12	30 ± 17	33 ± 12*

* p < 0,05

QTdc по группам при проведении множественного сравнения получены следующие результаты.

В начале диализа продолжительность QT в группе С достоверно больше, чем в группе D. В конце процедуры диализа величина QT в группах А и С достоверно больше, чем в группах В и D; в группах А и С, В и D продолжительность QT достоверно не различалась.

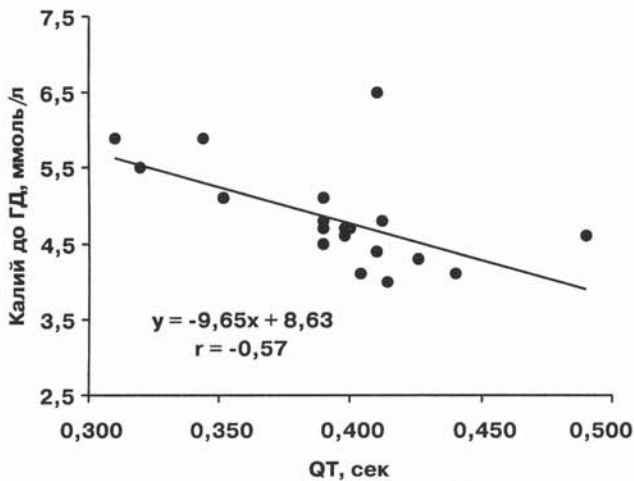


Рис. 1. Зависимость между концентрацией сывороточного калия до диализа и QT.

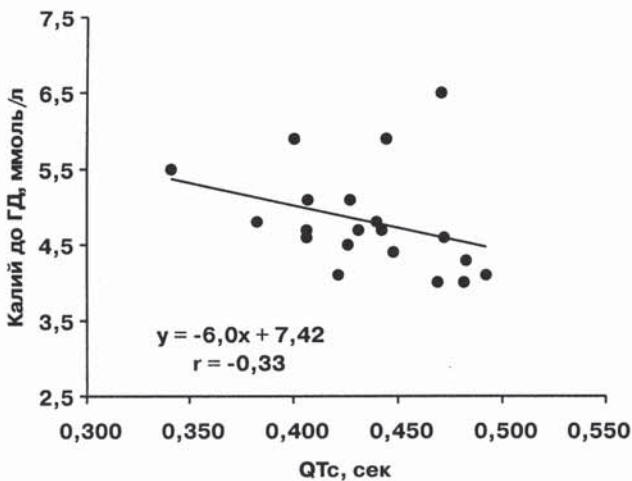


Рис. 2. Зависимость между концентрацией сывороточного калия до диализа и QTc.

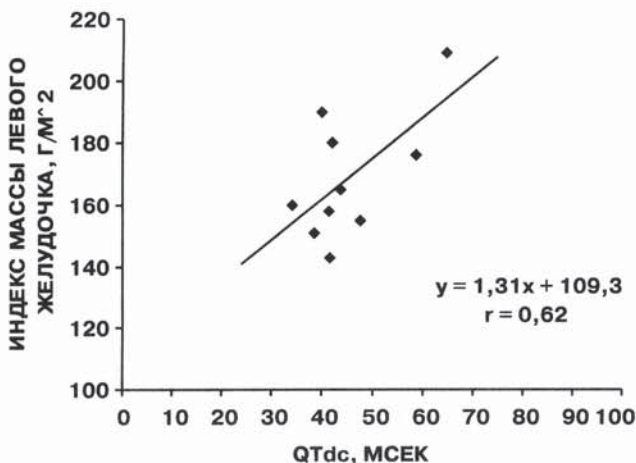


Рис. 3. Зависимость между концентрацией сывороточного калия до диализа и QTd.

В начале диализа продолжительность QTc в группе С достоверно больше, чем в группах А, В и D. В конце процедуры гемодиализа интервал QTc в группе А достоверно продолжительнее QTc в группах В, С и D; в группах В, С и D продолжительность QTc достоверно не различалась.

Различия в величинах QTd и QTdc перед диализом по группам недостоверны (хотя значения QTd и QTdc в группе А превышают допустимый порог). На момент окончания ГД значение QTd в группе D было достоверно ниже, чем в группах А и С; значение QTdc в группе D было также достоверно ниже, чем в группах А и С.

При оценке различия длительности интервалов QT и QTc, величены QTd и QTdc в ходе анализа повторных изменений выявлено достоверное изменение величин до - после гемодиализа: в группе А - увеличение интервалов QT и QTc; в группе С - уменьшение QTc; в группе D увеличение интервала QTc, уменьшение QTd и QTdc.

При оценке корреляционной зависимости величин интервалов QT и QTc, дисперсии интервала QT (QTd и QTdc) и концентрации калия сыворотки крови (K_s) перед гемодиализом по всей совокупности наблюдений получены следующие результаты. Между величиной интервала QT и K_s выявлена обратная корреляция умеренной степени ($r = -0,43$; с уравнением регрессии $y = -7,13x + 7,76$). Между величиной интервала QTc и K_s выявлена обратная корреляция слабой степени ($r = -0,10$). Между величиной QTd и K_s выявлена прямая корреляция слабой степени ($r = 0,13$). Между величиной QTdc и K_s также выявлена прямая корреляция слабой степени ($r = 0,23$).

При оценке корреляционной зависимости величин интервалов QT и QTc, дисперсии интервала QTd и QTdc и концентрации калия сыворотки крови (K_s) перед гемодиализом отдельно по группам наблюдений с развитием и без развития аритмий в ходе диализа получены следующие результаты. В группе наблюдения с возникновением аритмий в ходе диализа между величиной интервала QT и K_s выявлена обратная корреляция умеренной степени¹ ($r = -0,28$; с уравнением регрессии $y = -4,95x + 7,23$); между величиной интервала QTc и K_s выявлена прямая корреляция умеренной степени ($r = 0,28$; с уравнением регрессии $y = 6,68x + 2,19$); между величиной QTd и K_s выявлена прямая корреляция слабой степени ($r = 0,14$); между величиной QTdc и K_s выявлена прямая корреляция умеренной степени ($r = 0,24$).

В группе наблюдения без аритмий в ходе

¹ Редакция рекомендует не пользоваться условной шкалой оценки силы корреляционной связи (слабая, умеренная и т.д.), а приводить уровень значимости (p) коэффициента корреляции в зависимости от его величины и числа степеней свободы (числа наблюдений).

диализа между величиной интервала QT и K_s выявлена обратная корреляция умеренной степени ($r = -0,57$; с уравнением регрессии $y = -9,65x + 8,63$; рис. 1). Между величиной интервала QTc и K_s выявлена обратная корреляция умеренной степени ($r = 0,33$; с уравнением $y = -6,0x + 7,42$; рис. 2). Между величиной QTd и K_s выявлено отсутствие корреляции ($r = 0,05$); между величиной QTdc и K_s выявлена прямая корреляция слабой степени ($r = 0,14$).

При оценке корреляционной зависимости величин интервалов QT и QTc, дисперсии интервала QTd и QTdc и индексом массы левого желудочка (ИМЛЖ) пациентов получены следующие результаты. Между величиной QT и ИМЛЖ выявлена обратная корреляция слабой степени ($r = -0,26$). Между величиной QTc и ИМЛЖ выявлена обратная корреляция слабой степени ($r = -0,10$). Между величиной QTd и ИМЛЖ выявлена прямая корреляция умеренной степени ($r = 0,47$; уравнение регрессии $y = 1,22x + 117,8$). Между величиной QTdc и ИМЛЖ выявлена прямая корреляция сильной степени ($r = 0,62$; уравнение регрессии $y = 1,31x + 109,3$; Рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от степени возбудимости клетки электрическая систола сердца делится на три периода. В фазе быстрой деполяризации, начальной и медленной реполяризации клетки являются абсолютно рефрактерными к внешним воздействиям. До середины периода быстрой реполяризации, т.е. до достижения порогового потенциала, клетки находятся в периоде относительной рефрактерности. В этот период при достаточно сильном воздействии может произойти деполяризация мембраны клетки. В конечной части периода быстрой реполяризации, в момент достижения потенциала покоя клетка находится в периоде повышенной возбудимости. Деполяризация мембраны клетки может произойти даже при субпороговом воздействии [4, 5, 21, 25].

При снижении коронарного кровотока формируются условия кислородной и энергетической недостаточности. Снижается эффективность функционирования энергозависимых клеточных механизмов, в том числе калий-натриевого насоса клеточной мембраны. [13]. Это приводит к снижению скорости выхода ионов натрия из клетки и входа ионов калия в клетку в фазу реполяризации. В результате происходит удлинение фазы реполяризации, удлинение

электрической систолы миокарда, что проявляется на ЭКГ, в том числе и удлинением интервала QT. Длительно существующая ишемия приводит к развитию дистрофии клеток и нарушению барьерной функции клеточной мембраны. В фазу электрической диастолы мембрана клетки остаётся проницаема для спонтанного входа ионов натрия в клетку. В совокупности со сниженной эффективностью работы калий-натриевого насоса формируется спонтанная диастолическая деполяризация. Сократительные клетки миокарда приобретают патологические свойства автоматизма, а свойство автоматизма клеток дистальных отделов проводящей системы сердца увеличиваются. Возникают очаги спонтанной эктопической активности [25].

Быстрое снижение концентрации калия в сыворотке крови и межклеточной жидкости происходит в ходе первых часов гемодиализа, что сопровождается замедленным или отсроченным соответствующим снижением концентрации калия во внутриклеточной жидкости. В этих условиях количество ионизированного калия, который в единицу времени поступает в клетку против градиента концентрации, уменьшается. Формируется состояние функциональной или относительной гипокалиемии. Это приводит к увеличению потенциала покоя, длительности реполяризации и удлинению интервала QT [19]. Увеличение потенциала покоя удлиняет время спонтанной деполяризации до порогового уровня, за которым следует развитие быстрой деполяризации. Происходит одновременное удлинение периода повышенной возбудимости и приближение его по времени к моменту формирования нового импульса [5].

Гипертрофия левого желудочка сердца у пациентов с терминальной формой ХПН выявляется в 87% случаев. Длительное проведение гемодиализа сопровождается прогрессированием гипертрофии миокарда. Увеличение массы миокарда происходит в результате увеличения объёма миоцитов и расширением объёма межклеточного интерстициального пространства с развитием его фиброза. В совокупности это приводит к удлинению потенциала действия, уменьшению мембранного потенциала и потенциала действия [1, 13, 15]. В литературе приводятся данные о наличии слабой корреляционной связи между величиной индекса массы левого желудочка и длительностью QT [7]. По результатам представленного исследования выявлена слабая прямая корреляция между величиной QT, QTc, QTd и силь-

ная прямая корреляция ($r = 0,62$) между ИМЛЖ и QTdc, что по данным литературы превышало аналогичный показатель ($r = 0,30$) в группе пациентов с гипертонической болезнью без ХПН [16].

Таким образом, терминальная ХПН и сама процедура гемодиализа имеют теоретические предпосылки для изменения формирования электрических потенциалов клеточной мембраны. Наличие у пациента ИБС и предшествующих эпизодов нарушения ритма закономерно приводит к развитию в ходе диализа и в последиализный период проаритмических изменений ЭКГ и появление аритмий. Это было продемонстрировано проведенными исследованиями, которые выявили удлинение интервала QT и дисперсии QT у пациентов перед диализом и дальнейшее удлинение в ходе процедуры гемодиализа [7, 11, 12, 17, 15, 23]. Отмечена также большая частота эпизодов нарушения ритма в ходе диализа [22].

Как уже отмечалось, наиболее существенное снижение калия в ходе диализа происходит в первые 1,5 – 2 часа диализа. Этот период является наиболее неблагоприятным в отношении нарушения мембранных потенциалов и развития проаритмических изменений ЭКГ. Создаются предпосылки для развития подобных эффектов и в оставшееся время диализа.

Количественной величиной, характеризующей скорость снижения концентрации калия в сыворотке крови в ходе диализа можно считать градиент калия, т.е. разницу между концентрацией калия в сыворотке крови и диализате. Показано влияние величины градиента калия на прогностически неблагоприятное удлинения интервала QT в ходе диализа [24, 20]. Условием для предотвращения развития аритмогенных изменений в электрической активности сердца и уменьшения риска развития нарушений ритма сердца является поддержание относительно постоянной величины градиента концентрации в ходе диализа. Однако точная величина неясна. Без снижения дозы гемодиализа и количества удаляемого калия эффекта относительно постоянного градиента калия можно добиться, проводя профилирование концентрации калия в диализате. Задача подобного профилирования: уменьшить аритмогенный эффект быстрого снижения калия сыворотки крови в первую половину диализа. Предполагаемое действие профилирования калия в диализате: - уменьшение или предупреждение нарушения мембранного потенциала, что отражается в отсутствие

удлинения интервала QT; - уменьшение эктопической активности сердца и уменьшение частоты развития аритмий в ходе диализа. Проведенное на большой группе больных исследование с созданием плавного снижения концентрации калия в диализате и поддержанием постоянного значения градиента калия 1,5 ммоль/л в ходе диализа показало достоверное уменьшение эпизодов желудочковой экстрасистолы по сравнению со стандартным диализом [20].

Наблюдения, проведенные в ходе процедуры диализа у группы пациентов нашего Центра, позволяет отметить, что:

1. Популяция пациентов на гемодиализе неоднородна относительно продолжительности интервала QT, QTd и их скорректированных производных до ГД и в ходе проведения ГД при использовании как стандартного диализата, так и с профилированием калия в ходе ГД.

2. Величина скорректированного интервала QTс превышала 420 мсек. до диализа и к концу диализа во всех группах наблюдения, достоверно не изменяясь в группе без аритмий в ходе ГД без профилирования калия в диализате и в группах с профилированием калия в диализате.

3. У пациентов с использованием профилирования калия в диализате и без развития аритмий величина QTd и QTdc была достоверно ниже, чем в других группах к окончанию ГД, а сама величина изменения была достоверна, хотя различия этих величин по группам до диализа были недостоверны.

4. ИМЛЖ во всей группе пациентов наиболее тесно положительно коррелирует с величиной QTdc перед процедурой ГД и отражает степень электрической неоднородности миокарда при увеличении степени гипертрофии миокарда.

5. Величина калия сыворотки крови слабо коррелирует с величиной дисперсии QT и её скорректированной производной перед процедурой ГД как в целом по группе пациентов, так и при раздельном рассмотрении групп наблюдений с развитием аритмий в ходе диализа с профилированием калия в диализате и без него. Умеренная обратная корреляция между калием сыворотки крови и величиной интервала QT и скорректированного QTс перед диализом выявлена только в группе наблюдений без аритмий в ходе ГД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное профилирование калия в диализате в ходе ГД по представленной методике

позволяет предупредить увеличение исходно расширенного интервала QT, величины дисперсии QTd, а у ряда пациентов даже уменьшить величину дисперсии QTd. Использование при анализе ЭКГ величин интервалов, скорректированных относительно частоты сердечных сокращений, более точно отражает динамику электрофизиологических процессов у пациентов с тХПН. Остаются открытыми вопросы о возможном упрощении схемы профилирования калия в диализате, влиянии других параметров ГД на динамику изменений ЭКГ, выявлении ключевых показаний для профилирования калия в диализате.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Волгина Г.В. Клиническая эпидемиология кардиоваскулярных нарушений при хронической почечной недостаточности // Нефрология и гемодиализ. – 2000. – Т.2, № 1-2. – С. 25-31.
2. Гланц С. А. Медико-биологическая статистика – Москва: «Практика», 1999.
3. Иванов Г.Г., Сметнев А.С., Сыркин А.П. и др. Основные механизмы, принципы прогноза и профилактики внезапной сердечной смерти // Кардиология. – 1998. № 12. – С.64-73.
4. Исаков И.И. Общие сведения о потенциалах миокардиальных клеток // Клиническая электрокардиография / Исаков И.И., Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. – Л.: Медицина. – 1994. – С. 22-28.
5. Исаков И.И. Характеристика перемещения отдельных ионов через клеточную мембрану // Клиническая электрокардиография / Исаков И.И., Кушаковский М.С., Журавлёва Н.Б. – Л.: Медицина. – 1994 – С. 29-48.
6. Михеева Ю.С. Нарушение ритма у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом // Нефрология. – 2000. – Т 4, №3. – С. 27-39.
7. Михеева Ю.С., Астраханцева С.С. Увеличение интервала Q – T как фактор риска аритмии у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом // Нефрология. – 2000. №4. – С. 35-40.
8. Мурашко В.В., Струтынский А.В. Нормальная электрокардиограмма // Электрокардиография. – М.: МЕДпресс. – 1998. – С. 60-75.
9. Соколов Е.И., Старкова Н.Т., Давыдов А.В. и др. Синдром удлиненного интервала Q – T при диабетической нейропатии // Кардиология – 1998. №1. – С.39-42.
10. Степура О.Б., Остроумова О.Д., Курильченко М.Г. и др. Клиническая значимость изучения вариабельности процессов реполяризации по данным ЭКГ (по материалам XVII и XVIII конгрессов Европейского общества кардиологов) // Кардиология. – 1997. – № 7. – С. 73-76.
11. Cupisti A., Galetta F., Morelli E. et al. Effect of hemodialysis on the dispersion of the Q—Tc interval // Nephron. — 1998. — Vol.78, №4. — P. 429-432.
12. Erem C., Kulan K., Goldeli O. et al. Impact of hemodialysis on QT interval // Acta Cardiologica. - 1995. - Vol. 50, № 3. - P. 177-185.
13. Ganz P., Braunwald E. Coronary blood flow and myocardial ischemia // Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine. / Ed. E. Braunwald – Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1997. - P. 1161 - 1183.
14. Kimura K., Tabei K., Asano Y. et al. Cardiac arrhythmias in hemodialysis patients. A study of incidence and contributory factors // Nephron. - 1989. - Vol. 53, № 3 - P. 201-207.
15. Lorincz I., Matyus J., Zilahi Z. et al. QT dispersion in patients with end-stage renal failure and during hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10, № 6 - P. 1297-1301.
16. Mayet J., Shahi M., McGrath K. et al. Left ventricular hypertrophy and QT dispersion in hypertension / Hypertension. – 1996. - Vol. 28. – P. 791-796.
17. Morris S.T., Galiatsou E., Stewart G.A. et al. Q—T dispersion before and after hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10, № 1. — P. 160-163.
18. Nicollas A. J. Heart and circulation // Handbook of Dialysis, 3rd ed. – Ed. J. T. Daugirdas, P.G. Blake, T.S. Ing. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, – 2001. – P. 593-598.
19. Palmer B.F. Individualizing the dialysate in the hemodialysis patient // Seminars in Dialysis. – 2001. – Vol. 14, № 1. – P. 41-49.
20. Redaelli B., Locatelli F., Limido D. et al. Effect of a new model of hemodialysis potassium removal on the control of ventricular arrhythmias // Kidney Int. – 1996. – Vol.50, № 2. – P. 609-617.
21. Ross J. Electrical impulse formation and conduction in the heart // Physiological basis of medical practice / Ed. J. B. West – Baltimore: Williams & Wilkins. - 1990. – P.27 - 30.
22. Shapira O.M., Bar-Khayim Y. ECG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis // J. Electrocardiology. - 1992. - Vol. 25, № 4. - P. 273-279.
23. Suzuki R., Tsumura K., Inoue T. et al. QT interval prolongation in the patients receiving maintenance hemodialysis // Clinic. Nephrol. - 1998. - Vol. 49, №4. - P. 240-244.
24. Yetkin E. Increased QT interval dispersion after hemodialysis: role of peridialytic electrolyte gradients // Angiology. – 2000. - Vol. 51, №6. – P. 499-504.
25. Zipes D.P. Genesis of cardiac arrhythmias: electrophysiological considerations // Heart Disease, a Textbook of Cardiovascular Medicine / Ed. E. Braunwald – Philadelphia: W.B. Saunders Company. - 1997. - P. 548 – 591.

Поступила в редакцию 27.11.2001 г.

© А.М.Шутов, Е.С.Куликова, Н.И.Кондратьева, 2002
УДК 616.61-008.64-036.92:616.12-072.7

А.М.Шутов, Е.С.Куликова, Н.И.Кондратьева

ЦВЕТНОЕ М-МОДАЛЬНОЕ ДОППЛЕРЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СКОРОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ РАННЕГО ДИАСТОЛИЧЕСКОГО ПОТОКА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ДИАГНОСТИКЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.M.Shutov, E.S.Kulikova, N.I.Kondratieva

FLOW PROPAGATION VELOCITY OF EARLY DIASTOLIC FLOW ASSESSED BY COLOR M-MODE DOPPLER ECHOCARDIOGRAPHY IN DIAGNOSTICS OF DIASTOLIC DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY

Кафедра госпитальной терапии Ульяновского государственного университета и Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска, Россия

РЕФЕРАТ

Целью исследования явилось уточнение роли цветного М-модального доплерэхокардиографического исследования в диагностике диастолической дисфункции у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Обследовано 40 больных (мужчин-20, женщин-20, возраст 51 ± 11 года) с додиализной ХПН, не связанной с сахарным диабетом. Креатинин сыворотки крови составлял $209,3 \pm 117,4$ мкмоль/л. 19 больных имели хроническую сердечную недостаточность (ХСН) I-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА). Фракция выброса (ФВ) у всех больных была сохранена ($ФВ > 45\%$). Проведено доплерэхокардиографическое исследование трансмитрального кровотока (ТМК) и цветная М-модальная доплерэхокардиография с определением скорости распространения раннего диастолического потока левого желудочка (V_p) с расчетом показателя E/V_p . Трудности при оценке ТМК встретились у 16 (40,0%) больных. Цветная М-модальная доплерэхокардиография с определением V_p позволила уточнить состояние диастолической функции у 15 из них. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между V_p и ФК ХСН ($r = -0,39$; $p = 0,013$) и положительная связь между E/V_p и ФК ХСН ($r = 0,45$; $p = 0,004$). Больные, у которых отношение E/V_p превышало 1,5, имели более высокий ФК ХСН ($2,00 \pm 0,86$ и $0,53 \pm 0,94$, соответственно, $p < 0,001$).

Таким образом, исследование скорости распространения раннего диастолического потока левого желудочка в режиме цветного М-модального доплерэхокардиографического исследования улучшает диагностику диастолической дисфункции у больных с додиализной ХПН.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, доплерэхокардиография, хроническая почечная недостаточность, эхокардиография.

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the significance of the flow propagation velocity of early diastolic flow (V_p) assessed by color M-mode Doppler echocardiography in estimation of the diastolic function in patients with chronic renal insufficiency (CRI). Forty non-diabetic pre-dialysis patients (20 males and 20 females, mean age 51 ± 11 years) were studied. Serum creatinine was 209.3 ± 117.4 mmole/l. Nineteen patients had chronic heart failure (CHF) (I-III class, NYHA). M-mode echocardiography and Doppler echocardiography were performed. V_p was assessed by color M-mode Doppler echocardiography and ratio of peak E-wave velocity of transmitral flow to V_p (E/V_p) was calculated. All patients had preserved systolic function (ejection fraction $> 45\%$). The interpretation of transmitral flow was difficult in 16 (40.0%) patients. The flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography improved the estimate of diastolic function in 15 patients. The negative correlation was revealed between NYHA class and V_p ($r = -0.39$; $p = 0.013$) and positive correlation was with E/V_p ($r = 0.45$; $p = 0.004$). Mean NYHA class of CHF was higher in patients with $E/V_p > 1.5$ than in patients with $E/V_p < 1.5$ (2.00 ± 0.86 vs 0.53 ± 0.94 , respectively, $p < 0.001$). These data showed that the flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography improved the diagnostics of diastolic dysfunction in patients with chronic renal insufficiency.

Key words: chronic renal insufficiency, diastolic dysfunction, Doppler echocardiography, echocardiography.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из основных причин смерти больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) [30]. Согласно рекомендациям экспертной группы Европейского общества кардиологов диагноз ХСН возможен только при наличии клинических признаков сердечной недостаточности и объективных доказательств дисфункции сердца в покое [5]. Между тем, трактовка одышки и утомляемости – ранних клинических симптомов ХСН – при ХПН затруднена, так же как и оценка функционального состояния сердца [8]. Систолическая дисфункция при додиализной ХПН наблюдается нечасто, в отличие от диастолической дисфункции, которая имеет место у большинства больных [10].

В клинической практике для оценки диастолической функции чаще всего используется исследование трансмитрального кровотока (ТМК). Однако зависимость его параметров от возраста, числа сердечных сокращений и условий нагрузки создает трудности при разграничении нормального и псевдонормального типов ТМК [12]. Использование пробы Вальсальвы [25], дополнительное исследование венолегочного кровотока [26] полностью не решают проблему. Продолжаются поиски эхокардиографических критериев, не зависящих или мало зависящих от преднагрузки.

В последние годы привлекает внимание исследование потока наполнения левого желудочка в раннюю диастолу с помощью цветного М-модального доплеровского картирования [20,21]. Имеются данные о том, что скорость распространения раннего диастолического потока левого желудочка не зависит от преднагрузки [20]. Это обстоятельство представляется важным для нефрологии, так как при заболеваниях почек нередко увеличена преднагрузка левого желудочка, что связано с задержкой натрия и воды и увеличением объема циркулирующей плазмы. Целью настоящей работы явилось исследование возможности использования цветного М-модального доплерэхокардиографического исследования скорости распространения раннего диастолического потока левого желудочка для диагностики диастолических нарушений у больных с ХПН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 40 больных (мужчин – 20, женщин – 20, средний возраст 51 ± 11 лет) с додиа-

лизной ХПН, не связанной с сахарным диабетом. Основными причинами ХПН были хронический гломерулонефрит – у 17 (42,5%), гипертоническая болезнь – у 8 (20,0%), поликистоз почек – у 6 (15,0%), прочие заболевания – у 9 (22,5%) больных. 30 больных имели артериальную гипертензию ($> 140/90$ мм рт.ст.). Средний уровень систолического артериального давления в день эхокардиографии составлял $162,9 \pm 32,1$ мм рт.ст., диастолического – $95,6 \pm 16,1$ мм рт.ст. Креатинин сыворотки крови составлял $209,3 \pm 117,4$ мкмоль/л, гемоглобин – $123,1 \pm 18,1$ г/л. Девятнадцать больных имели сердечную недостаточность I-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Фракция выброса (ФВ) у всех больных была сохранена ($>45\%$).

Из исследования исключены больные с клапанными пороками сердца, диффузными болезнями соединительной ткани.

Эхокардиографию выполняли на аппаратах «Aloka SSD-2000» и «Aloka SSD-5500» в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измерения проводили согласно рекомендациям американского эхокардиографического общества [27,28]. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка. Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле L. Teichholz. Определяли ударный объем (УО), фракцию выброса (ФВ). Для расчета массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) использовали формулу R.V. Devereux и соавт. [14]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 134 г/ м^2 и более у мужчин и 110 г/ м^2 и более у женщин [11]. Относительную толщину стенки (ОТС) левого желудочка рассчитывали по формуле: $\text{ОТС} = 2 \times \text{ЗСЛЖ} / \text{КДР}$. При $\text{ОТС} < 0,45$ и нормальном ИММЛЖ геометрию левого желудочка считали нормальной, при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и нормальном ИММЛЖ диагностировали концентрическое ремоделирование, при $\text{ОТС} \geq 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ диагностировали концентрическую ГЛЖ, при $\text{ОТС} < 0,45$ и увеличенном ИММЛЖ – эксцентрическую ГЛЖ [17].

Оценку диастолической функции левого желудочка проводили с помощью импульсной доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения в систолу предсердий (А), отношение этих скоростей (Е/А), время изоволюмического расслабления (ВИР), время замедления раннего диастолического потока (Взам). При оценке диастолической функции придерживались рекомендаций Европейской группы по изучению диастолической сердечной недостаточности [16].

Цветная М-модальная доплерэхокардиография проводилась в верхушечной 4-камерной позиции, курсор направляли параллельно притоку в левый желудочек. Изображение подбиралось таким образом, чтобы был виден столб потока наибольшей длины от митрального кольца до верхушки левого желудочка. Курсор М-режима направляли через центр потока. Скорость распространения раннего диастолического потока (Vp) измеряли в полости левого желудочка на глубине 4 см от митрального кольца [18]. По результатам исследования рассчитывали показатель Е/ Vp.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сердечная недостаточность диагностирована у 19 (47,5%) больных. Первый функциональный класс ХСН согласно классификации NYHA имели 6 больных, II ФК – 9, III ФК – 4 больных.

Результаты эхокардиографического и доплерэхокардиографического исследования представлены в таблице.

Гипертрофия левого желудочка выявлена у 33 (82,5%) больных. Концентрический тип ГЛЖ обнаружен у 25 (62,5%), эксцентрический – у 12 (30,0%) больных. У 3 (7,5%) отмечалось концентрическое ремоделирование левого желудочка.

Отношение Е/А было снижено ($< 1,0$) у 22 (55,0%) больных, однако с поправкой на возраст [16], снижение Е/А наблюдалось только у 6 (15,0%) пациентов. ВИР с учетом поправки на возраст превышало норму у 30 (75,0%) больных.

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

Параметры	Единица измерения	Больные с ХПН n = 40
ФВ	%	61,7 ± 7,2
ИММЛЖ	г/м ²	146,3 ± 48,1
Е	см/с	67,1 ± 15,3
А	см/с	67,7 ± 17,0
Е/А	–	1,05 ± 0,37
ВИР	мс	113,2 ± 23,0
Взам	мс	194,1 ± 46,8
Vp	см/с	58,7 ± 13,9
Е/ Vp	–	1,2 ± 0,4

Примечание: ФВ% - фракция выброса, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, Е - максимальная скорость раннего диастолического наполнения, А - максимальная скорость наполнения в систолу предсердий, Е/А - отношение скоростей раннего диастолического наполнения и наполнения в систолу предсердий, ВИР - время изоволюмического расслабления левого желудочка, Взам - время замедления раннего трансмитрального потока. Vp - скорость распространения раннего диастолического потока левого желудочка в цветном М-модальном доплерэхокардиографическом режиме, Е/ Vp - отношение максимальной скорости в пике Е трансмитрального кровотока к скорости распространения раннего диастолического потока левого желудочка в цветном М-модальном доплерэхокардиографическом режиме.

Езам < 140 мс отмечено только у 2 пациентов. На основании анализа ТМК диастолическая дисфункция без затруднений диагностирована у 24 (60,0%) больных. У 22 из них был тип нарушенной релаксации, у 2 – рестриктивный тип ТМК. Показатель Vp < 55 см/с наблюдался у 26 (65,0%), отношение Е/ Vp превышало 1,5 у 10 пациентов. Трудности при интерпретации ха-

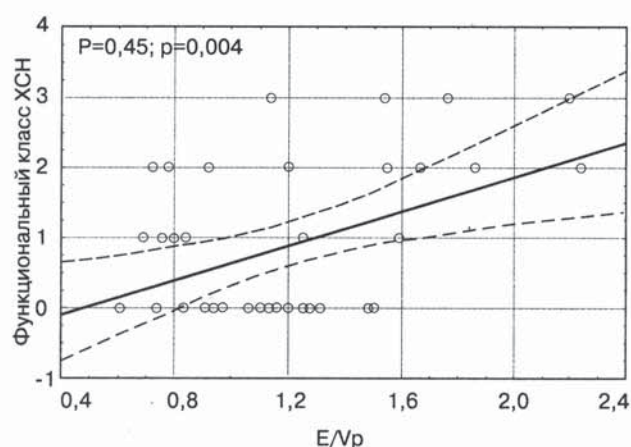


Рисунок. Связь между величиной отношения максимальной скорости в пике Е трансмитрального кровотока к скорости распространения раннего диастолического потока левого желудочка в режиме цветного М-модального доплерэхокардиографического исследования (Е/ Vp) и функциональным классом хронической сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью. По оси ординат: 0 – отсутствие сердечной недостаточности, 1,2,3,4 - функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA.

рактера ТМК (нормальный, псевдонормальный, неклассифицируемый) встретились у 16 (40,0%) больных. У 10 из них с учетом V_p установлен нормальный тип наполнения левого желудочка, у 5 – диагностирована псевдонормализация ТМК. У одного больного сделать заключение о состоянии диастолической функции было невозможно.

Больные с сердечной недостаточностью имели более высокие показатели максимальной скорости в пике А, чем больные без ХСН ($76,3 \pm 18,4$ и $61,0 \pm 14,2$ см/с, соответственно, $p = 0,004$). Обнаружена положительная связь между величиной скорости в пике А и ФК ХСН ($r = 0,51$; $p = 0,001$).

Наблюдалась обратная корреляционная связь между V_p и ФК ХСН ($r = -0,39$; $p = 0,013$) и прямая связь между E/V_p и ФК ХСН ($r = 0,45$; $p = 0,004$; рисунок). Средняя величина ФК ХСН была выше у больных с $E/V_p > 1,5$, чем у пациентов с $E/V_p < 1,5$ ($2,00 \pm 0,86$ и $0,53 \pm 0,94$, соответственно, $p = 0,001$). Все 10 больных с $E/V_p > 1,5$ имели клинические проявления ХСН.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последние годы диастолической дисфункции придается большое значение. Сформировалось представление о диастолической сердечной недостаточности (ХСН с сохранной фракцией выброса), которая составляет 12-30% в структуре ХСН [1,13]. Считается, что в большинстве случаев диастолические нарушения предшествуют систолической дисфункции [7].

Диастолическая дисфункция типа нарушенной релаксации левого желудочка по показателям трансмитрального кровотока выявлена у большинства обследованных больных. Известно, что параметры ТМК в значительной степени зависят от возраста, числа сердечных сокращений и условий нагрузки [12]. Увеличенная преднагрузка при ХПН обусловлена увеличением объема циркулирующей плазмы вследствие задержки натрия и воды, а у больных, находящихся на гемодиализе, – наличием артериовенозной фистулы [2]. Увеличение преднагрузки приводит к росту трансмитрального градиента давления в раннюю диастолу и увеличению отношения E/A , которое у части больных может приобретать значение от 1 до 2 (псевдонормализация ТМК). В таких случаях псевдонормальный ТМК может быть ошибочно расценен как нормальный [4].

К сожалению, до сих пор нет единого мнения о том, что считать псевдонормальным

ТМК. Приводятся разные величины диагностических критериев [6,12,22,31]. Ряд авторов предпочитают говорить о рестриктивном и нерестриктивном типах ТМК [24,25]. При ХПН сложности интерпретации ТМК усугубляются наличием у многих больных анемии, которая оказывает влияние на ТМК, приводя к увеличению скорости раннего диастолического наполнения и отношения E/A [9].

С трудностями при интерпретации ТМК мы встретились у 40% больных. У большинства из них определение V_p позволило разграничить нормальный и псевдонормальный ТМК. По мнению ряда авторов, показатель E/V_p не зависит от состояния преднагрузки [29,19], а его величина, превышающая 1,5, ассоциирована с повышением давления наполнения левого желудочка [21]. Обследованные нами больные, у которых величина показателя E/V_p превышала 1,5, имели более высокий ФК ХСН по классификации NYHA. Выявлено наличие связи между V_p , E/V_p и ФК ХСН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с додиализной ХПН исследование трансмитрального кровотока должно дополняться исследованием скорости распространения раннего диастолического потока левого желудочка в режиме цветного М-модального доплера. Эхокардиографическое исследование, что позволяет отличить нормальный трансмитральный кровоток от псевдонормального и тем самым улучшить диагностику диастолической дисфункции. При наличии аппаратуры исследование скорости распространения раннего диастолического потока наполнения в режиме М-модального цветного доплера не вызывает затруднений, полученные результаты легко интерпретируются. Показатель $E/V_p > 1,5$ у больных с хронической почечной недостаточностью строго ассоциирован с наличием хронической сердечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 40-44.
2. Енькина Т.Н., Лукичев Б.Г., Енькин А.А., Гринев К.М. Влияние шунтового кровотока по артериовенозной фистуле на развитие сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью, скорректированной программным гемодиализом // Нефрология. – 2000. – № 1. – С. 48-52.
3. Неласов Ю.Н., Кастанаян А.А. К вопросу о модификации канадской классификации диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 54-55.

4. Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Методические аспекты применения Допплерэхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 66-70.
5. Рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Доклад экспертной группы Европейского общества кардиологов // Сердечная недостаточность. – 2001. – № 6. – С. 251-276.
6. Сумин А.Н. Ранняя реабилитация больных с различными формами хронической сердечной недостаточности (использование электрокардиостимуляции скелетных мышц, статико-динамических нагрузок, поведенческих воздействий) // Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. Новосибирск, 1999.
7. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Александрия Л.Г., Агеев Ф.Т. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – 2000. – № 2. – С. 61-65.
8. Шутов А.М., Кондратьева Н.И., Ивашкина Т.Н. и др. Диастолическая дисфункция и клинические проявления сердечной недостаточности у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью // Нефрология. – 2001. – № 4. – С. 30-34.
9. Шутов А.М., Куликова Е.С., Ивашкина Т.Н. и др. Влияние анемии на диастолическую функцию левого желудочка у больных с хронической почечной недостаточностью // Кардиология. – 2001. – № 5. – С. 60.
10. Шутов А.М., Куликова Е.С., Кондратьева Н.И. и др. Гипертрофия левого желудочка у больных в додиализном периоде хронической почечной недостаточности, не связанной с сахарным диабетом // Нефрология. – 2001. – № 2. – С. 49-53.
11. Abergel E., Tase M., Bohlader J. Which definition for echocardiographic left ventricular hypertrophy? // Amer. J. Cardiol. – 1995. – Vol. 75. – P. 489-503.
12. Cohen G.I., Pietrolungo J.F., Thomas J.D., Klein A.L. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. – 1996. – Vol. 27. – P. 1753-1760.
13. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study // Eur. Heart J. – 1999. – Vol. 20. – P. 421-428.
14. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy comparison to necropsy findings // Amer. J. Cardiol. – 1986. – Vol. 57. – P. 450-458.
15. Dumesnil J.G., Gaudreault G., Honos G.N., Kingma J.G. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension // Am. J. Cardiol. – 1991. – Vol. 68. – P. 515-519.
16. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 990-1003.
17. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19. – P. 1550-1558.
18. Garcia J.M., Ares A.M., Asher C. et al. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 448-454.
19. Garcia M., Palac R., Malenka D. et al. Color M-mode flow propagation velocity is a relatively preload-independent index of left ventricular filling // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 1999. – Vol. 12. – P. 129-137.
20. Garcia M.J., Smedira N.G., Greenberg N.L. et al. Color M-mode Doppler flow propagation velocity is a preload insensitive index of left ventricular relaxation: Animal and human validation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 201-208.
21. Moller J.E., Sondergaard E., Sevard J.B. et al. Ratio of left ventricular peak E-wave velocity to flow propagation velocity assessed by color M-mode Doppler echocardiography in first myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35. – P. 363-370.
22. Nishimura R.A., Tajik A.J. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's rosetta stone // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 30. – P. 8-18.
23. Oxenham H., Sharpe N. Prognostic stratification in heart failure: what's the point? // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21. – P. 1815-1816.
24. Parthenakis F.I., Kanonpakis E.M., Kochiadakis G.E. et al. Left ventricular diastolic filling pattern predicts cardiopulmonary determinations of functional capacity in patients with congestive heart failure // Am. Heart J. – 2000. – Vol. 140. – P. 338-344.
25. Pozzoli M., Traversi E., Coiffi G. et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure // Circulation. – 1997. – Vol. 95. – P. 1222-1230.
26. Rossvoll O., Hatle L.K. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressure // J. Am. Coll. Cardiol. – 1993. – Vol. 21. – P. 1687-1689.
27. Sahn D.S., DeMaria A., Kissio J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements // Circulation. – 1978. – Vol. 58. – P. 1072-1083.
28. Schiller N.B., Shan P.M., Crawford M. et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr. – 1989. – Vol. 2. – P. 358-367.
29. Stugaard M., Smiseth O.A., Risoe C., Ihlen H. Intraventricular early diastolic filling during acute myocardial ischemia: assessment by multigated color M-mode Doppler // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 2705-2713.
30. United States Renal Data System. USRDS 1999 Annual Data Report. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1999.
31. Wachtell K., Smith G., Gerds E. et al. Left ventricular filling patterns in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy (the LIFE study) // Am. J. Cardiol. – 2000. – Vol. 85. – P. 466-472.

Поступила в редакцию 06.04.2002 г.

© В.А. Добронравов, С.В. Фиясь, 2002
УДК [616.379-008.64:616.61:547.96-008.83]-08

В.А. Добронравов, С.В. Фиясь

СУЛОДЕКСИД УСИЛИВАЕТ АНТИПРОТЕИНУРИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ФОСИНОПРИЛА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ С ВЫСОКОЙ ПРОТЕИНУРИЕЙ

V.A. Dobronravov, S.V. Fiyas

SULODEXIDE AMELIORATES THE ANTIPROTEINURIC EFFECT OF FOSINOPRIL IN DIABETIC NEPHROPATHY WITH HIGH PROTEINURIA

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

РЕФЕРАТ

Снижение протеинурии является одной из важных задач при проведении ренопротективной терапии. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и препараты гликозаминогликанов (ГАГ) обладают антипротеинурическим эффектом. Целью исследования была попытка определить, дает ли комбинированная терапия ИАПФ (фосиноприлом) и препаратами ГАГ (сулодексидом) более выраженное снижение протеинурии, чем монотерапия ИАПФ у больных диабетической нефропатией (ДН) с выраженной протеинурией.

В исследование было включено 35 больных сахарным диабетом 1 типа с ДН с суточной протеинурией более 2 граммов, стабильной артериальной гипертензией и креатинином сыворотки крови менее 0,2 ммоль/л. 17 больных получали лечение фосиноприлом (10 мг/сутки) (группа 1). 18 больных получали комбинированную терапию фосиноприлом в той же дозе и сулодексидом (600 ед. внутривенно 1 раз в сутки) (группа 2). Через 30 дней от начала лечения в обеих группах произошло достоверное снижение среднего АД, концентрация креатинина сыворотки крови и его клиренс не изменились. В группе 1 отмечена только тенденция к уменьшению суточной протеинурии (СП) ($3,81 \pm 1,55$ и $2,83 \pm 1,48$ г, $p > 0,1$). В то же время в группе 2 отмечено достоверное снижение СП ($4,32 \pm 1,74$ и $2,51 \pm 1,65$ г, $p = 0,005$), а также снижение уровня общего холестерина сыворотки крови (с $7,31 \pm 1,01$ до $5,95 \pm 0,98$ ммоль/л, $p < 0,001$).

По-видимому, комбинированное применение ИАПФ и сулодексида потенцирует антипротеинурический эффект по сравнению с монотерапией фосиноприлом. Применение сочетания этих препаратов может улучшить прогноз у данной категории больных.

Ключевые слова: гликозаминогликаны, сулодексид, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фосиноприл, диабетическая нефропатия, протеинурия.

ABSTRACT

Lowering proteinuria is one of the most important tasks of renoprotective therapy. Inhibitors of angiotensin-converting enzyme (IACE) and preparations of glycosaminoglycans (GAG) have antiproteinuria effect. The aim of the investigation was an effort to determine if the combined therapy with IACE (fosinopril) and preparations of GAG (sulodexine) induced a more pronounced lowering proteinuria than monotherapy with IACE in patients with diabetic nephropathy and pronounced proteinuria.

The investigation included 35 diabetes mellitus type 1 patients with diabetic nephropathy with a diurnal proteinuria more than 2 gram, stable arterial hypertension and blood serum creatinine less than 0.2 mmol/l. Fosinopril (10 mg/day) was used in treatment of 17 patients (group 1), 18 patients received combined therapy with fosinopril (the same dosage) and sulodexide (600 units i.v. once a day) (group 2). Within 30 days after the beginning of the treatment the both groups demonstrated a reliable lowering of the average arterial pressure, the concentration of blood serum creatinine and its clearance did not change. Group 1 had only a tendency to reduction of diurnal proteinuria (3.81 ± 1.55 and 2.83 ± 1.48 g, $p > 0.1$). At the same time, in group 2 there was a reliable reduction of diurnal proteinuria (4.32 ± 1.74 and 2.51 ± 1.65 g, $p = 0.005$), as well as a reduction of the level of total blood serum cholesterol (from 7.31 ± 1.01 to 5.95 ± 0.98 mmol/l, $p < 0.001$).

The combined treatment with IACE and sulodexide appears to potentiate the antiproteinuric effect as compared to the monotherapy with fosinopril. A combination of these medicines can improve prognosis in these patients.

Key words: glycosaminoglycans, sulodexide, inhibitors of angiotensin-converting enzyme, fosinopril, diabetic nephropathy, proteinuria.

ВВЕДЕНИЕ

Выраженность альбуминурии/протеинурии отражает степень изменений почечной ткани при ДН [16] и прямо связана с прогрессированием данной почечной патологии, так как уровень суточной экскреции белка также является

одним из наиболее важных прогностических факторов [20]. Поэтому редукция протеинурии относится к одной из существенных задач, решаемых при терапии, направленной на замедление темпов прогрессирования ДН.

Вполне определенно показан антипротеину-

рический эффект ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных с ДН [12,28]. Однако снижение экскреции белка с мочой у значительного количества больных происходит относительно медленными темпами, а в ряде случаев бывает недостаточным или отсутствует, особенно при высокой степени протеинурии [6].

Возможностью снижать экскрецию белка с мочой у больных с ДН различной степени выраженности обладают также коммерческие препараты гликозаминогликанов (ГАГ), и в частности сулодексид [7,17,24]. Сулодексид состоит 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 в отношении снижения протеинурии при развитии ДН с микро- и макроальбуминурией у больных с обоими типами сахарного диабета (СД) [1,8,9].

В доступной литературе мы не обнаружили работ, касающихся целенаправленного изучения влияния комбинированной терапии ИАПФ и сулодексидом на экскрецию белка с мочой у больных ДН. Поэтому определение возможности дополнительного антипротеинурического эффекта при сочетании ИАПФ и сулодексида у больных ДН с выраженной протеинурией и стало целью настоящего исследования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 35 пациентов с СД 1 типа и ДН в стадии постоянной протеинурии. Ни один из больных ранее не получал лечение ИАПФ или сулодексидом. Другими критериями включения больных в исследование были: протеинурия более 2 г/сутки, стабильная артериальная гипертензия (АГ) с цифрами диастолического АД не более 110 мм.рт.ст, систолического АД не более 170 мм. рт. ст., креатинин сыворотки крови не более 0,2 ммоль/л и удовлетворительный метаболический контроль, который контролировали по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c). В течение 2 недель больные получили только симптоматическую терапию. В дальнейшем случайным образом пациенты были разбиты на 2 группы. Срав-

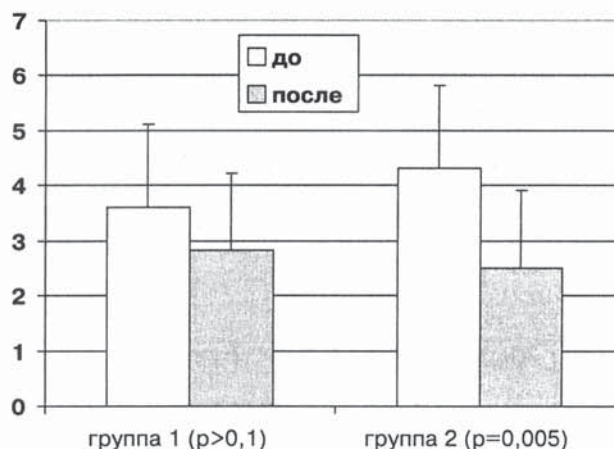


Рисунок. Динамика суточной протеинурии (ордината, г/сут) в группах больных, получавших монотерапию фосиноприлом (группа 1) и комбинированную терапию фосиноприлом и сулодексидом (группа 2).

нительная клиническая характеристика этих групп представлена в табл. 1. Больным в группе 1 (17 человек) было проведено лечение фосиноприлом («Моноприл», Bristol-Mayers-Squibb, США) в дозе 10 мг, 1 раз в сутки. Остальным пациентам (группа 2, 18 человек) была назначена комбинированная терапия фосиноприлом в той же дозе и сулодексидом («Vessel Due F», Alfa Wasserman, Италия) в дозе 600 ед., внутривенно 1 раз в сутки. Непосредственно перед терапией и через 30 дней от начала терапии у всех больных были определены следующие показатели: креатинин сыворотки крови (Cr), его клиренс по пробе Реберга (CCr), суточная протеинурия (СП), общий холестерин сыворотки крови (ОХ) и среднее АД (АДср).

Различия в группах определяли по двустороннему t-критерию, различия в регистрируемых в динамике показателях определяли по парному t-критерию.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных в группе монотерапии фосиноприлом и в группе комбинированной терапии фосиноприлом и сулодексидом ($\bar{X} \pm SD$)

Показатели	Группа 1 (фосиноприл)	Группа 2 (фосиноприл+сулодексид)
Пол М/Ж	9/8	9/9
Возраст, лет	35,3 $\pm$ 16,7	39,4 $\pm$ 12,5
Длительность СД, г	16,1 $\pm$ 5,4	16,8 $\pm$ 5,8
АДср, мм рт. ст.	105 $\pm$ 4	104 $\pm$ 5
СПБ, г/сут	3,61 $\pm$ 1,55	4,32 $\pm$ 1,74
HbA1c, %	9,8 $\pm$ 1,2	9,9 $\pm$ 0,8
Cr, ммоль/л	0,15 $\pm$ 0,11	0,142 $\pm$ 0,1
CCr, мл/мин	46,1 $\pm$ 6,2	49,3 $\pm$ 5,3

Примечание: все различия недостоверны

Таблица 2

Динамика клинических показателей ($\bar{X} \pm m$) в группах больных, получавших монотерапию фосиноприлом и комбинированную терапию фосиноприлом и сулодексидом

Показатели	Группа 1 (фосиноприл)		p	Группа 2 (фосиноприл+сулодексид)		p
	до	после		до	после	
АДср, мм рт. ст.	105±6	98±7	0,023	104±6	99±7	0,032
ОХ, моль/л	7,22±1,45	6,91±1,23	НД	7,31±1,01	5,95±0,98	<0,001
Сг ммоль/л	0,145±0,11	0,149±0,12	НД	0,142±0,13	0,143±0,11	НД
ССг мл/мин	46,1±9,2	50,1±7,2	НД	49,3±5,6	48,1±6,4	НД

Примечание. НД - различия недостоверны.

Для обработки полученных данных использовали пакет статистических программ Statistica for Windows 5.0. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе больных, получавших монотерапию фосиноприлом, также как и в группе больных, находившихся на комбинированной терапии фосиноприлом и сулодексидом, через 1 месяц от начала лечения произошло достоверное снижение АДср (табл.2). На этом фоне в группе 1 была отмечена только тенденция с снижению суточной экскреции белка. В то же время в группе 2 снижение суточной протеинурии было значительным и достоверным (рисунок). Концентрации Сг и ССг оставались неизменными, а содержание ОХ достоверно уменьшилось в группе комбинированной терапии (см. табл.2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Протеинурия является интегральным показателем, отражающим выраженность изменений почечной ткани [14], а также важным прогностическим фактором. На развитие протеинурии влияет как развитие структурных изменений клубочка, гломерулярной базальной мембраны (ГМБ), так и изменения внутриспочечной гемодинамики, связанные с развитием гломерулярной гипертензии/гиперфилтрации [29]. В целом ряде экспериментальных и клинических исследований было показано, что примененные в данном исследовании препараты обладают свойством уменьшать мочевую экскрецию белка и таким образом проявлять ренопротективный эффект [9,15,18,21,23,24,26,29].

Ренопротективные свойства ИАПФ у больных СД 1 типа с различными стадиями ДН, а также поражениями почек другой этиологии, в настоящее время считаются общепризнанными [12,13]. Применение ИАПФ при ДН также при-

водит к редукции микро- и макроальбуминурии. Данная особенность этой группы препаратов может отражать их влияние на кровообращение в почках, структуру подоцитов и пролиферативные процессы [2,3,4]. Однако клинические наблюдения показывают, что не всегда удается достичь снижения протеинурии у больных ДН, особенно в развернутых стадиях болезни. В первую очередь это касается больных с выраженной, зачастую достигающей «нефротического» уровня, протеинурией. В этом случае, ренопротективный эффект ИАПФ снижается, а темпы развития почечной недостаточности увеличиваются [6]. Эти наблюдения подтвердили и представленные нами данные об отсутствии достоверного снижения протеинурии после применения фосиноприла в течение месяца у больных с высокой протеинурией на фоне ДН, несмотря на существенное снижение АДср.

В развитии ДН существенное значение придают ГАГ – гетерогенной группе полисахаридов. ГАГ и, в частности, гепарансульфат протеогликан (ГСПГ) являются важными детерминантами проницаемости гломерулярной базальной мембраны (ГМБ). При развитии ДН, помимо других изменений, отмечают резкое снижение содержания ГСПГ в структуре ГМБ [22]. Это, в свою очередь, приводит к потере структурных свойств, уменьшению отрицательного заряда ГМБ и в результате – к повышению ее проницаемости. Данные изменения являются одним из механизмов, приводящих к развитию и прогрессированию альбуминурии и протеинурии по мере эволюции ДН [25].

Мы полагаем, что полученные нами предварительные данные о потенцировании антипротеинурического эффекта при комбинированном применении ИАПФ и ГАГ могут быть связаны с воздействием этих препаратов на разные пути развития и прогрессирования ДН. Ренопротективный и антипротеинурический эффект ИАПФ мо-

жет быть обусловлен целым рядом механизмов, среди которых: снижение гломерулярной гипертензии, блокада трофических эффектов ангиотензина II в почечной ткани. ГАГ также может оказывать защитное действие на почечную ткань, как за счет частичного восстановления структуры и отрицательного заряда базальных мембран, так и за счет модуляции синтеза компонентов мезангиального матрикса [10].

Кроме того, между продукцией ГАГ в клубочке и активацией почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) также существуют определенные связи. В частности, ангиотензин II снижает продукция ГСПГ, а блокада I типа рецепторов к ангиотензину II дает обратный эффект [27]. Следовательно, в нарушении структуры ГБМ, происходящей вследствие снижения синтеза ГАГ и их сульфатирования, могут играть роль не только предполагаемые генетические дефекты соответствующих ферментных систем, но и активация РАС. Можно предположить, что фармакологическая блокада РАС усиливает связывание экзогенно вводимых ГАГ и потенцирует их эффекты в структурах почечной ткани. На экспериментальных моделях ДН и *in vitro* показано снижение экспрессии м-РНК для TGF- β на фоне применения низкомолекулярных гепаринов и дерматана [5]. Поэтому снижение продукции TGF- β – важного фактора развития гломерулосклероза [30] – может быть другим вероятным механизмом синергического действия ИАПФ и сулодексида [11].

Возможность достаточно быстрого снижения высокой протеинурии у больных ДН на фоне одновременного применения сулодексида и ИАПФ имеет важное практическое значение, поскольку может предотвратить развитие нефротического синдрома или уменьшить его проявления. Кроме того, входящая в состав сулодексида высокоподвижная гепариновая фракция позволяет снижать риск тромботических осложнений на фоне высокой протеинурии, нефротического синдрома и ассоциированной с этими состояниями гиперкоагуляцией. Дополнительной и важной составляющей фармакологического эффекта сулодексида является снижение уровня липидемии, выявленный ранее и подтвержденный и нами на больных с высокой протеинурией [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном исследовании продемонстрировано, что назначение сулодексида вместе с ИАПФ в течение 1 месяца у больных СД I типа и ДН приводит к более выраженно-

му снижению протеинурии (исходно достигавшей нефротического уровня), чем монотерапия ИАПФ. Полученные данные позволяют предположить, что совместная терапии ИАПФ и ГАГ может существенно потенцировать ренопротективный эффект и улучшить прогноз в данной группе больных.

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. Amann K., Nichols C., Tornig J. et al. Effect of ramipril, nifedipine, and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1996. – Vol. 11. – P.1003-1011.
3. Anderson S., Rennke H.G., Garcia D.L. et al. Short and long-term effects of antihypertensive therapy in the diabetic rat // *Kidney Int.* – 1989. – Vol.36. – P. 526-536.
4. Anderson S., Rennke H.G., Brenner B.M. Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomized diabetic rats // *Kidney Int.* – 1992. – Vol. 41. – P. 891-897.
5. Ceol M., Gambaro G., Sauer U. et al. Glycosaminoglycan therapy prevents TGF- β 1 overexpression and pathologic changes in renal tissue of long-term diabetic rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11, N12. – P.2324-2336.
6. Herbert L.A., Bain R.P., Verme D. et al. Remission of nephrotic range proteinuria in type I diabetes // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 1688-1693.
7. Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. et al. Treatment with a glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 797-806.
8. 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.
9. Gambago G., Van der Woude J. Glycosaminoglycans: Use in treatment of diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11. – P.359-368.
10. Gambaro G., Venturini A.P., Noonan D.M. et al. Treatment with a glycosaminoglycan formulation ameliorates experimental diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 1994. – Vol. 46. – P. 797-806.
11. Gambaro G., Weigert C., Ceol M., Schleicher E.D. Inhibition of transforming growth factor- β 1 gene overexpression as a strategy to prevent fibrosis // *Contrib. Nephrol.* – 2001. – Vol. 131. – P.107-113.
12. Kshirsagar A.V., Joy M.S., Hogan S.L. et al. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* – 2000. – Vol.35, N4. – P.695-707.
13. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rodhe R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329. – P. 1456-1462.
14. Mauer S.M., Steffes M.W., Ellis E.N. et al. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy // *J. Clin. Invest.* – 1984. – Vol.74. – P.1143-1155.
15. Mogensen C.E. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy // *Brit. Med. J.* – 1982. – Vol. 285. – P. 685-688.
16. Mogensen C.E. Diabetes mellitus and the kidney. // *Kidney Int.* – 1982. – Vol.21. – P. 673-675.
17. 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.
18. Parving H.H., Hommel E., Smidt U.M. Protection of kidney and decrease in albuminuria by captopril in insulin dependent diabetics with nephropathy // *Brit. Med. J.* – 1988. – Vol. 27. – P. 1086-1091.
19. Parving H.H., Hommel E., Damkjer Nielsen M., Giese J.

Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normotensive insulin dependent diabetics with nephropathy// Brit.Med.J. - 1989. - Vol. 299. - P. 533-536.

20. Peterson J.C., Adler S., Burkart J.M. et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease (The modification of diet in renal disease study)//Ann. Int. Med. - 1995. - Vol. 123. - P. 754-762.

21. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study//Archives of Internal Medicine - 1996. - Vol. 156. - P. 286-289.

22. Shimomura H., Spiro R. Studies of macromolecular components of human glomerular basement membrane and alterations in diabetes: Decreased levels of heparan sulfate proteoglycans and laminin// Diabetes. - 1987. - Vol. 36. - P.374-381.

23. Skrha J., Perusicova J., Pontuch P., Oksa A. Glycosaminoglycan sulfoxide decreases albuminuria in diabetic patients// Diabetes Res. Clin. Pract. - 1997. - Vol.38. - P.25-31.

24. Tamsma 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.

25. Torffvit O., Rippe B. Size and charge selectivity of the

glomerular filter in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: urinary immunoglobulins and glycosaminoglycans// Nephron. - 1999. - Vol. 83, N 4. - P.301-307.

26. 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.

27. Van Det N.F., Tamsma J.T., van den Born J. et al. Differential effects of angiotensin II and transforming growth factor- β on the production of heparine sulfate proteoglycan by mesangial cells *in vitro*// J.Amer.Soc.Nephrol. - 1996. - Vol. 7. - P.1015-1023.

28. Weidmann P., Schneider M., Bohlen M. Therapeutic efficacy of different antihypertensive drugs in human diabetic nephropathy: An updated meta-analysis // Nephrol. Dial. Transplant. - 1995. - Vol. 10, Suppl.9. - P. 39-45.

29. Zatz R., Dunn B.R., Meyer T.V. et al. Prevention of diabetic nephropathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension//J. Clin. Invest. - 1986. - Vol.77. - P.1925-1930.

30. Ziyadeh F.N., Sharma K. Role of transforming growth factor- β in diabetic glomerulosclerosis and renal hypertrophy // Kidney Int. - 1995. - Vol.48, Suppl.51. - P. S34-S36.

Поступила в редакцию 14.05.2002 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, 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 двух страниц 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, Бересневой 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

© А.Ш.Румянцев, Н.Ю.Коростелева, И.А.Васильева, 2002
УДК 616.61-008.64-085.38-072.8-08.825

А.Ш.Румянцев, Н.Ю.Коростелева, И.А.Васильева

ВЗАИМОВЛИЯНИЕ ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК И РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНОЙ ФИЗКУЛЬТУРЫ У ДИАЛИЗНЫХ БОЛЬНЫХ

A.Sh.Rumyantsev, N.Yu.Korosteleva, I.A.Vasilieva

INTERDEPENDENCE OF PSYCHOLOGICAL VARIABLES AND RESULTS OF PHYSICAL REHABILITATION IN HEMODIALYSIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

Обследованы 2 группы больных, получавших лечение хроническим гемодиализом: 26 человек регулярно занимались лечебной физкультурой (ЛФК), 7 – нерегулярно. Показано, что психологические факторы оказывают существенное влияние на результативность занятий: неконструктивные способы совладания с трудностями (копинг-механизмы) препятствуют выполнению врачебных рекомендаций по комплексу физических упражнений. Зарегистрировано и обратное влияние физических тренировок на психологические переменные: в группе больных, занимавшихся ЛФК регулярно в течение 6 месяцев, отмечались существенное снижение уровня депрессии и тревоги и рост основных показателей субъективной удовлетворенности жизнью, в противном случае индексы депрессии и тревоги оставались без изменений, а качество жизни по ряду показателей даже ухудшалось.

Ключевые слова: гемодиализ, лечебная физкультура, копинг-механизмы, качество жизни.

ABSTRACT

The investigation was carried on in two groups of patients with end-stage renal disease treated by chronic hemodialysis: 26 patients fulfilled a physical exercise program regularly and 7 patients - not regularly. It was shown that physical factors substantially influenced the results of the exercise program: non-constructive coping mechanisms prevented the following of the doctor's recommendations on the regimen of physical exercises. The reverse effect of physical exercises on psychological variables was also registered: significant reduction of depression and anxiety levels and increased subjective satisfaction of the patient with the level of his functioning were registered in the group of patients undergoing the exercise program during 6 months. In the group of patients who did not fulfill the exercise program during the period of observation the indices of depression and anxiety remained at the initial level and certain variables of life quality even decreased.

Key words: hemodialysis, physical exercises, coping mechanisms, quality of life.

ВВЕДЕНИЕ

Длительность жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) на гемодиализе (ГД) определяется множеством различных факторов. Не будет большим преувеличением сказать, что ведущим является состояние сердечно-сосудистой системы. Это подтверждается, в частности, тем печальным фактом, что среди всех причин смерти лидирует смерть от сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, поддержание сердечно-сосудистой системы в удовлетворительном состоянии – важная задача, стоящая перед врачами отделений гемодиализа.

Хорошо известно, что дозированные физические нагрузки оказывают корригирующее влияние на деятельность сердца и сосудов, приводя к стабилизации работы вегетативной не-

рвной системы, а также артериального давления, уменьшая выраженность коронарораспазма, увеличивая работоспособность [3, 6]. Вместе с тем, несмотря на индивидуальную работу с больными, убедительных результатов удается достичь далеко не всегда.

Имеются единичные исследования, в которых подобную ситуацию объясняют нерегулярностью тренировок. Однако причины подобной нерегулярности не изучены. Как правило, все объяснения сводятся к тяжелому соматическому состоянию больных или неадекватному ГД. Их важность не подвергается сомнению, но все же представляется вполне логичным влияние психического состояния пациентов и их субъективной удовлетворенности жизнью, создающих предпосылки для формирования установки на

физическую активность в одних случаях и препятствующих регулярным занятиям физкультурой в других.

В доступной нам литературе публикаций на эту тему не встретилось, в связи с чем и принята настоящая работа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 33 больных хроническим гломерулонефритом на стадии ХПН 3 стадии, получающих лечение хроническим ГД. Среди больных было 20 мужчин и 13 женщин в возрасте от 21 до 64 лет. Длительность ГД терапии от 1 до 4 лет. Клинически все пациенты считались стабильными. В связи с тем, что индекс КТ/V превышал 1,1, а степень очищения по мочеvine 65%, процедуры ГД считали адекватными.

Всем больным была рекомендована индивидуальная схема физической активности. Для этого в междиализный день проводилась проба с дозированной физической нагрузкой. Использовали метод компьютерной эргоспирометрии с оценкой показателей вентиляции, легочного газообмена, физической работоспособности, непрерывно регистрировалась ЭКГ. Исследование проводилось на аппарате Exercise testing System фирмы Morgan (Великобритания).

Испытуемый выполнял ступенчато возрастающую (по 30 Вт/мин) нагрузку на велоэргометре при скорости педалирования 60 об/мин под мониторным контролем ЭКГ до достижения субмаксимальной частоты сердечных сокращений (85% от должного максимума) с целью определения максимального потребления кислорода (МПК). Одновременно определяли объем поглощенного кислорода и выделенного углекислого газа, объем поглощенного кислорода в % к должной величине, объем вентиляции в л/мин, выполненную работу в Дж и мощность в Дж/с, кислородный пульс (количество мл O_2 , приходящееся на 1 сердечное сокращение), mets – метаболический индекс, потребление кислорода на кг массы тела, физическую работоспособность по тесту PWC_{150} в кгм/мин. [4].

По результатам исследования больным был рекомендован комплекс лечебной гимнастики в тренировочном зале 2–3 раза в неделю. Использовали в основном упражнения аэробного типа, занятия на велотренажере в режиме 50–60% от полученного МПК с постепенным наращиванием сначала длительности, а затем мощности нагрузки.

Кроме того, во время сеанса ГД с больными проводились занятия лечебной гимнастикой по

специально разработанной методике, которая включала дыхательные упражнения, упражнения для мышц туловища и конечностей по 1а и 1б двигательному режиму. Также использовали упражнения для корригирования уровня артериального давления (статические или с расслаблением). Широко применяли самомассаж. Пациентам было рекомендовано выполнять посильную физическую работу дома, на даче, совершать ежедневные пешие прогулки не менее 5–6 км в день, а также кататься на велосипеде (летом) или лыжах (зимой), плавать в бассейне.

Через 6 месяцев больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли больные, которые занимались нерегулярно (посетили менее 20% занятий ЛФК). Во 2-ю группу вошли пациенты, занимавшиеся ЛФК регулярно.

Для оценки психического состояния больных применяли следующие методики: шкала самооценки депрессии Зунга [8], шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера [5], а также методика «Уровень невротической астении» – для определения степени выраженности астении невротического характера [1]. Механизмы совладания со стрессовыми ситуациями (копинг-механизмы) исследовались с помощью опросника Э. Хейма [2], для оценки субъективной удовлетворенности жизнью применялась методика SF-36 Health Status Survey [7].

Математический анализ полученных данных проводился с использованием общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05. Характеристики выборок представляли в виде средней $\pm$ ошибка средней. Для оценки междугрупповых различий применяли: критерий Манна-Уитни, дисперсионный факторный анализ, парный критерий Вилкоксона. При сравнении частотных величин пользовались χ^2 критерием Пирсона и точным методом Фишера. При изучении взаимосвязей показателей использовали ранговый корреляционный анализ (критерий t Кендела), канонический анализ, множественный пошаговый регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 представлены показатели качества жизни и психического состояния пациентов в баллах в течение 6 месяцев исследования.

Исходно обследуемые обеих групп отмечали значительные изменения в психическом со-

Таблица 1

Сравнение показателей качества жизни и психического состояния больных в процессе физических тренировок (группа 1 – занимались нерегулярно, группа 2 – занимались регулярно; $\bar{X} \pm m$).

Показатель	1-я группа исходно (n=7)	2-я группа исходно (n=26)	1-я группа через 6 мес (n=7)	2-я группа через 6 мес (n=26)
Уровень депрессии	54,33±3,35	49,52±2,16	54,75±1,35	47,19±2,59
Реактивная тревожность	52,67±4,65	45,10±2,20	51,25±4,71	43,63±2,07
Личностная тревожность	54,50±3,94	49,62±1,93	54,75±5,15	44,25±1,75
Уровень невротической астении	-47,50±32,46	16,24±13,59*	-67,25±31,33	21,50±15,35
Вероятность наличия астении	0,68±0,17	0,46±0,07*	0,79±0,14	0,43±0,08
PF	60,83±8,70	62,95±4,61	43,75±11,59	69,38±5,57
RP	50,00±22,36	35,23±7,66	25,00±14,43	48,44±8,81
BP	64,17±11,49	58,14±5,68	47,50±15,08	54,25±5,61
GH	38,67±7,17	39,23±3,40	43,75±5,62	37,63±4,02
VIT	54,17±9,44	54,09±3,87	38,75±5,37	55,94±4,49
SF	62,67±12,88	67,23±4,90	66,00±15,74	71,31±5,20
RE	38,83±20,03	56,05±9,16	50,00±17,60	64,56±10,21
MH	52,67±8,03	62,91±2,99	51,00±4,08	67,44±3,06
NT	3,00±0,63	3,00±0,26	3,50±0,53	2,81±0,27

Примечание: PF – способность выдерживать физические нагрузки; RP – влияние физического состояния на повседневную деятельность; BP – чувствительность к боли; GH – общее состояние здоровья; VIT – общая активность, энергичность; SF – социальное функционирование; RE – влияние эмоционального состояния на повседневную деятельность; MH – психическое здоровье; NT – изменение состояния здоровья за последний год (чем выше показатель, тем хуже динамика состояния здоровья за год). Достоверность различий между 1-й и 2-й группами исходно: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$, *** – $p < 0,001$. Достоверность различий внутри каждой группы за время наблюдения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

стоянии: снижение качества жизни, наличие депрессии и астении. В 1-й группе выраженность астении была наиболее выражена, показатель общего состояния здоровья – снижен, эмоциональное состояние в значительной степени ограничивало повседневную деятельность пациентов. Во 2-й группе выраженность астении была существенно ниже.

В табл. 2 представлены данные эргоспиро-

метрии в течение 6 месяцев наблюдения.

У больных обеих групп исходно было выявлено снижение многих показателей эргоспирометрии: поглощение кислорода, вентиляция, кислородный пульс, максимальное потребление кислорода. Вместе с тем выполненная работа и мощность у пациентов 2-й группы была на 40% ниже по сравнению с 1-й группой.

У пациентов, занимавшихся ЛФК регуляр-

Таблица 2

Сравнение показателей физической работоспособности больных по данным эргоспирометрии в процессе физических тренировок (группа 1 – занимались нерегулярно, группа 2 – занимались регулярно; $\bar{X} \pm m$).

Показатель	1-я группа исходно	2-я группа исходно	1-я группа через 6 мес	2-я группа через 6 мес
Поглощение O_2 , % должной	62,20±8,36	51,02±2,61	56,70±9,06	56,33±2,40
Вентиляция, % должной	41,75±4,38	36,05±1,97	43,98±6,16	44,89±2,47*
Частота дыхания в 1 минуту на высоте нагрузки	26,83±0,87	28,50±1,06	29,50±1,27	31,31±0,82
Объем поглощенного O_2 , мл	1479,83±147,44	1234,73±70,96	1392,50±126,65	1396,13±71,43
Объем выделенного CO_2 , мл	1764,67±179,85	1357,82±108,77	1559,25±223,42	1606,31±96,13
Максимальная произвольная вентиляция, л	46,98±2,78	40,28±2,24	48,63±3,56	49,71±2,55*
Кислородный пульс, мл	11,56±1,18	9,94±0,69	10,64±0,74	10,73±0,54
Метаболический индекс, Ед	6,40±0,89	5,35±0,31	5,83±0,57	6,13±0,28
Максимальное потребление кислорода, мл/кг	22,43±3,12	18,77±1,07	20,39±2,01	21,43±0,98
Физическая работоспособность, Кгм/мин	621,83±90,51	574,59±36,81	610,75±70,82	671,00±38,90*
Мощность, Дж/сек	66,27±13,30	38,04±3,59*	68,38±10,41	59,86±5,86**
Выполненная работа, Дж	32901,33±12145,43	12789,95±1572,60***	39328,00±9829,18	29455,19±5197,77*

Примечание: обозначения междугрупповых и внутригрупповых различий как в табл. 1.

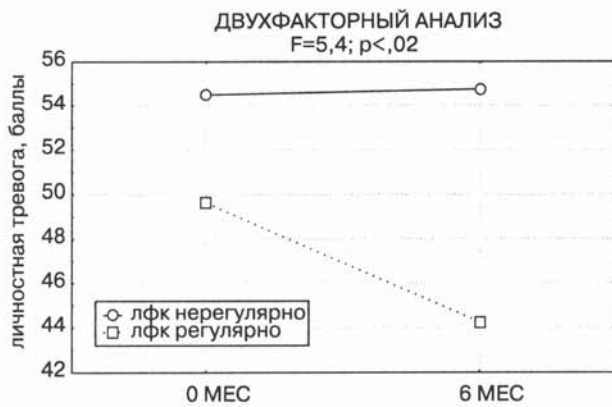


Рис. 1. Влияние ЛФК на личностную тревогу.

но отмечалось увеличение вентиляции (как в абсолютных единицах, так и в % к должной величине) на 20%, физическая работоспособность на 15%, мощность на 55%, а выполненная работа на 130%.

Для 1-й группы между вероятностью наличия астении и поглощением кислорода в % к должной величине была выявлена отрицательная связь: $t=-0,64$, $p<0,005$, и также установлена негативная корреляция между вероятностью наличия астении и выполненной работой: $t=-0,50$, $p<0,05$. Для 2-й группы между вероятностью наличия астении и объемом выделенного CO_2 выявлена отрицательная связь: $t=-0,23$, $p<0,05$.

У всех пациентов, которые не занимались ЛФК, были выявлены неконструктивные способы совладания со стрессовыми ситуациями.

У больных с конструктивными копинг-механизмами уровень реактивной и личностной тревожности, а также вероятности наличия астении оказался ниже ($t=-0,25$, $p<0,01$, $t=-0,26$, $p<0,01$, и $t=-0,28$, $p<0,006$ соответственно), а психическое здоровье — выше ($t=0,29$, $p<0,003$).

На рис. 1–5 представлены результаты двухфакторного дисперсионного анализа, при помощи которого была выявлена зависимость ряда психологических показателей от регулярности занятий ЛФК: выраженности депрессии и тревоги, психического здоровья, энергичности, способности выдерживать физические нагрузки.

При проведении канонического анализа получены следующие результаты. При включении в анализ группы показателей физической работоспособности и группы показателей астении и депрессии достоверной связи не выявлено. В том случае, когда последнюю группу заменили на показатели опросника SF-36 связь была выявлена (коэффициент канонической корреляции $R=0,95$, $c^2=275$, $p<0,002$). Однако при объедине-

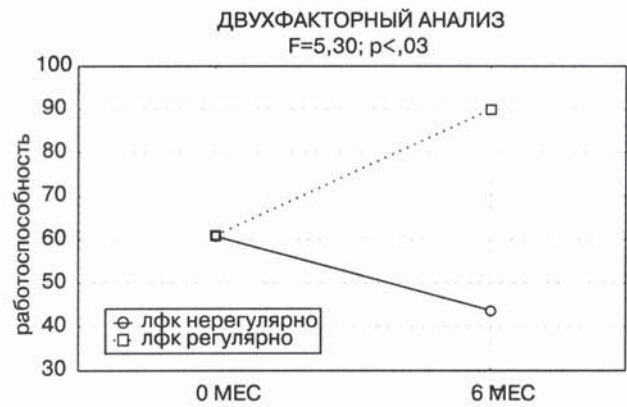


Рис. 2. Влияние ЛФК на способность выдерживать физические нагрузки.



Рис. 3. Влияние ЛФК на энергичность.

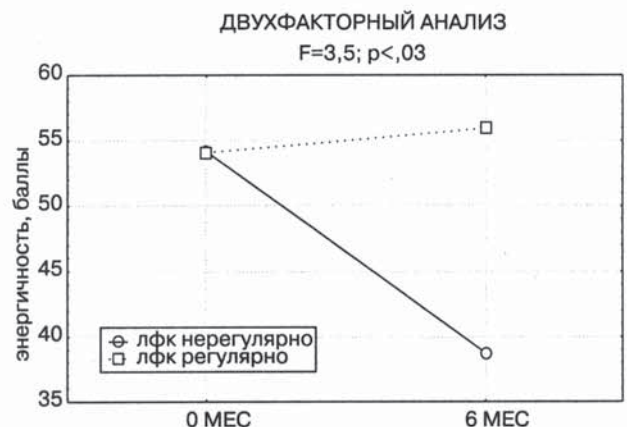


Рис. 4. Влияние ЛФК на психическое здоровье.

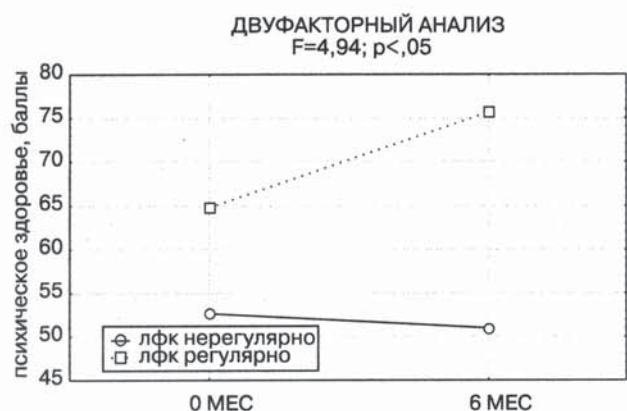


рис. 5. Влияние ЛФК на выраженность депрессии.

нии всех психологических показателей связь с показателями физической работоспособности стала более очевидной: канонический коэффициент корреляции $R=0,95$, $c^2=385$, $p<0,001$.

При включении в множественный пошаговый регрессионный анализ данных эргоспирометрии выявлена следующая зависимость ($R^2=0.33$ $F=11.5$ $p<0.002$):

$$\text{ЛФК}=0,35+0,04r\text{O}_2\text{-KDO},$$

Где ЛФК – деление больных на группы (0 – занимались нерегулярно, 1 – занимались регулярно),

$\text{O}_2\text{-KDO}$ – поглощение кислорода в % к должной величине.

При включении в множественный пошаговый регрессионный анализ данных теста Зунга, шкалы Спилбергера и опросника SF-36 выявлена следующая зависимость ($R^2=0.24$ $F=7.0$ $p<0.01$):

$$\text{ЛФК}=3,4-0,32r\text{НТ},$$

где ЛФК – деление больных на группы (0 – занимались нерегулярно, 1 – занимались регулярно),

НТ – изменение состояния здоровья за последний год.

ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах ГД больных исходно отмечалось снижение большинства показателей физической работоспособности. Однако обращало на себя внимание то, что фоновые показатели работоспособности были достоверно ниже в группе занимавшихся ЛФК регулярно. Напротив, исходные показатели психического состояния и субъективной удовлетворенности жизнью у них были лучше. Отсюда следует важный с практической точки зрения вывод о том, что именно психологические характеристики создавали предпосылки для формирования установки на занятие физкультурой, независимо от соматического состояния этой категории больных.

Занятия ЛФК оказывали благотворное влияние на психическое здоровье и качество жизни в группе регулярно тренировавшихся пациентов. Так, за период наблюдения были отмечены существенное снижение уровня депрессии и тревоги и рост основных показателей субъективной удовлетворенности жизнью, в то время как среди занимавшихся нерегулярно больных

индексы депрессии и тревоги остались без изменений, а качество жизни по ряду показателей даже ухудшилось. Это получило подтверждение и по данным многофакторного регрессионного анализа, при котором между регулярностью занятий психологическими показателями была выявлена взаимосвязь с изменением состояния здоровья за последний год. Подобных данных в реферируемой литературе нам встретить не удалось.

Наличие неконструктивных способов совладания со стрессовыми ситуациями (копинг-механизмов) несомненно препятствовало выполнению врачебных рекомендаций по комплексу физических упражнений. В группе регулярно занимавшихся пациентов преобладали конструктивные копинг-механизмы. По всей вероятности, эффективные механизмы преодоления трудностей вели к росту заинтересованности больных в занятиях физкультурой, создавая тем самым базу для физической реабилитации обследуемых и их успешной психической адаптации к заболеванию и лечению ГД.

Результаты канонического анализа свидетельствовали о взаимосвязи всех показателей психического состояния и качества жизни – с одной стороны, и индексов физической работоспособности – с другой. Это указывает на существование кольцевой зависимости физических и психологических переменных: регулярные физические тренировки снижают депрессию и тревогу и повышают субъективную удовлетворенность жизнью в условиях ГД, а наличие конструктивных копинг-стратегий, отсутствие симптомов астении, депрессии и тревоги способствуют формированию мотивации на физическую активность.

Среди показателей работоспособности у регулярно занимавшихся пациентов в первую очередь отмечалось увеличение вентиляции, максимальной произвольной вентиляции, физической работоспособности, мощности и выполненной работы. Эти данные свидетельствуют о том, что занятия ЛФК улучшали не только выносливость скелетных мышц, но и дыхательной мускулатуры. Вместе с тем, величина кислородного пульса существенно не менялась. Следовательно, для подтверждения тренирующего воздействия на сердечно-сосудистую систему длительность наблюдения была недостаточна.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные позволяют говорить о том, что использованные психологические оп-

росники достаточно объективно отражают работоспособность диализных пациентов.

Рост показателей физической работоспособности в процессе регулярных занятий ЛФК указывает на необходимость включения комплекса физических упражнений в единую программу физической и психологической реабилитации больных на ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.

1. Вассерман Л.И., Вукс А.Я., Иовлев Б.В. Шкала для психологической диагностики уровня невротической астении / Методические рекомендации. - Санкт-Петербург, 1998. - 18 с.
2. Карвасарский Б.Д., Абабков В.А., Васильева А.В. и др. Копинг-поведение у больных неврозами и его динамика под

влиянием психотерапии / Пособие для врачей. - СПб., 1998. - 26 с.

3. Death C. Exercising to fitness on dialysis // Edtna-Erca J. - 1999. - Vol.25, №2. - P.13-15.

4. Kowidi E., Jacovides A., Jordanides P. et al. Exercise renal rehabilitation program: psychological effects // Nephron. - 1997. - Vol. 77, N2. - P. 152-158.

5. Spielberger C.D. et al. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1983.

6. Tawney K.W., Tawney P.J., Hladik G. et al. The life readiness program: a physical rehabilitation program for patients on hemodialysis // Am. J. Kidney Dis. - 2000. - Vol. 36, № 43. - P.581-591.

7. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide. - Boston, 1993. - P. 1-22.

8. Zung W.W.K. A self-rating depression scale // Arch. Gen. Psychiat. - 1965. - №.12. - P.63-70.

Поступила в редакцию 11.03.2002 г.

© А.И.Гоженко, Л.П.Зубкова, С.И.Доломатов, 2002
УДК 612.015.31:577.7

А.И.Гоженко, Л.П. Зубкова, С.И.Доломатов

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ЧЕЛОВЕКА

A.I.Gozhenko, L.P.Zubkova, S.I.Dolomatov

AGE-DEPENDENT PECULIARITIES OF MINERAL METABOLISM IN MAN

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

Целью настоящего исследования было выявление особенностей минерального обмена у здоровых детей и взрослых по данным изучения параметров почечного звена регуляции водно-солевого гомеостаза. В условиях спонтанного диуреза и нагрузки 0,5% раствором хлорида натрия обследовано 12 практически здоровых детей в возрасте 8-14 лет, а также 17 здоровых взрослых в возрасте 21-30 лет. Не выявлено значимых межгрупповых отличий концентрационных показателей в условиях спонтанного диуреза. В то же время, в условиях водно-солевой нагрузки выявлен ряд особенностей функционального состояния почек у детей: более низкие значения экскреции осмотически активных веществ, креатинина, фосфатов и кальция. Более высокие концентрации нитритов и белка в моче при отсутствии существенных межгрупповых отличий экскреции этих веществ. Делается вывод о том, что предлагаемая водно-солевая нагрузка, как способ оценки минерального состава у детей, позволяет получать объективную, стандартизированную информацию о характере минерального обмена.

Ключевые слова: минеральный обмен, человек, возрастные отличия.

ABSTRACT

The aim of the investigation was to reveal peculiarities of mineral metabolism in healthy children and adults by the data of the investigated parameters of the renal link of regulation of the water-salt homeostasis. An examination of 12 practically healthy children aged from 8 to 14 and 17 healthy adults aged from 21 to 30 were examined under conditions of spontaneous diuresis and loading with 0.5% solution of sodium chloride. No considerable inter-group distinctions of the concentration indices were revealed under conditions of spontaneous diuresis. At the same time under conditions of the water-salt loading a number of specific features of the functional state of the kidneys in children were found such as lower parameters of excretion of osmotically active substances, creatinine, phosphates and calcium, higher concentrations of nitrites and protein in urine with the absence of substantial inter-group differences in excretion of these substances. A conclusion is made that the proposed water-salt loading as a means of the assessment of the mineral composition in children allows to get an objective, standardized information about the character of the mineral metabolism.

Key words: mineral metabolism, man, age-dependent differences

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, состояние минерального обмена у человека в значительной мере определяется деятельностью основного эфферентного звена регуляции водно-солевого обмена – почками [3,5]. Не преуменьшая значения таких важных звеньев физиологической регуляции минерального состава водных бассейнов организма, как состояние обменных процессов органов опорно-двигательной системы и процессов реабсорбции минеральных веществ в желудочно-кишечном тракте, мы констатируем, что у человека состояние почечной недостаточности в значительной степени определяет негативную динамику целого ряда параметров водно-солевого обмена, включая деминерализацию костной ткани, а у детей может быть

причиной задержки роста [6]. С другой стороны, внутрипочечные гомеостатические механизмы у млекопитающих характеризуются исключительной сложностью, и их функциональное становление занимает достаточно продолжительный отрезок времени в постнатальном развитии организма [1,8]. Между тем, уместно отметить, что в последнее время некоторые исследователи высказывают мнение о наибольшей эффективности системного подхода к решению практических задач современной теоретической и клинической медицины.

Следовательно, целью настоящего исследования было выявление особенностей минерального обмена у здоровых детей и взрослых по данным изучения параметров почечного звена регуляции водно-солевого гомеостаза.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 12 практически здоровых детей в возрасте 8-14 лет, а также 17 здоровых взрослых в возрасте 21-30 лет. Обследование проводилось по следующей методике: утром натощак, после сбора ночной мочи испытуемый выпивал 0,5% раствор хлорида натрия в объеме 0,5% от массы тела и находился в состоянии покоя в положении сидя в течение 60 мин. Затем, после сбора мочи и измерения объем диуреза, проводили лабораторный анализ полученных образцов ночной мочи и полученной после нагрузочной пробы. Измерялись следующие показатели: осмоляльность, криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрация нитритов фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Россия) по реакции с реактивом Грисса; концентрация фосфатов с

использованием молибденового реактива на фотометре КФК-3 (Россия), концентрация кальция на спектрофотометре СФ-46 с использованием Арсеназо-Ш производства фирмы Bioson (ФРГ). Кроме того, в образцах мочи нами определялась концентрация белка в реакции с сульфосалициловой кислотой и концентрация креатинина в реакции с пикриновой кислотой на КФК-3. По результатам водно-солевой нагрузки мы рассчитывали также величины экскреций определяемых веществ [4]. Статистический анализ полученных результатов проводили по общепринятой методике с использованием критерия t – Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показывают результаты наших исследований (табл.1) минеральный обмен у детей в условиях нагрузки 0,5% раствором хлорида

натрия имеет определенные отличия в сравнении с группой практически здоровых взрослых в возрасте 20-30 лет. Как следует из представленных данных в группе детей в условиях водно-солевой нагрузки объем индуцированного диуреза в 2,3 раза ниже, чем в группе взрослых. Эти отличия наблюдались на фоне меньшей в 2 раза экскреции осмотически активных веществ и в 3 раза меньшей экскреции креатинина. Концентрация белка в моче детей в 2 раза превышает аналогичный показатель в группе взрослых, притом, что показатели экскреции белка не имеют достоверных межгрупповых отличий. Концентрация нитритов в моче детей в 3 раза выше, чем у взрослых, а экскреция нитритов имеет одинаковые значения в исследуемых группах. Концентрации кальция в моче также достоверно не различаются, а экскреция этого катиона у детей в 2 раза меньше. Экскреция фосфатов у детей в 2,5 раза ниже на фоне равных концентрационных показателей в моче. Представляет интерес сравнительный анализ деятельности почек детей и взрослых в пробах мочи, полученных в условиях спонтанного диуреза. Результаты таких исследований предоставлены в табл. 2.

Нам не удалось установить наличия существенных межгрупповых отличий, что дает основание предположить, что

Таблица 1

Показатели деятельности почек взрослых и детей в условиях водно-солевой нагрузки 0,5% раствором хлорида натрия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Взрослые n=12	Дети n=17
Диурез, мл/час	222±36	98±11 $p < 0,01$
Осмоляльность мочи, мосм/кг H_2O	471±64	574±73 $p < 0,01$
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч	92,7±18,2	43,7±4,9 $p < 0,01$
Креатинин мочи, ммоль/л	8,8±1,2	7,4±1,2 $p < 0,01$
Экскреция креатинина, ммоль/ч	1,75±0,37	0,54±0,07 $p < 0,01$
Белок мочи, мг/л	10±2	23±5 $p < 0,05$
Экскреция белка, мг/ч	1,8±0,4	1,6±0,3 $p < 0,01$
Нитриты мочи, мкмоль/л	5,5±0,9	15,5±3,2 $p < 0,01$
Экскреция нитритов, мкмоль/ч	1,1±0,2	1,0±0,1 $p < 0,01$
Кальций мочи, ммоль/л	1,50±0,55	1,68±0,40
Экскреция кальция, ммоль/ч	0,27±0,09	0,12±0,03
Фосфаты мочи, ммоль/л	7,2±1,8	8,1±1,8
Экскреция фосфатов, ммоль/ч	1,2±0,3	0,48±0,1 $p < 0,01$

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

Таблица 2

Показатели деятельности почек взрослых и детей в условиях спонтанного диуреза ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Взрослые n=12	Дети n=17
Креатинин мочи, ммоль/л	14,0±1,3	11,0±1,2
Осмоляльность мочи, мосм/кг	653±43	657±52
Белок мочи, мг/л	17±3	23±3
Кальций мочи, ммоль/л	2,13±0,21	2,66±0,57

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

у взрослых и детей, в данных условиях возрастные особенности регуляции минерального обмена не выявляются. Следовательно, методика исследования минерального обмена в условиях водно-солевой нагрузки является вполне информативной и позволяет более корректно оценивать возрастные особенности состояния минерального обмена у человека.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ современной литературы показывает, что собственно методические вопросы постановки исследований минерального обмена, позволяющих получать стандартизированные объективные сведения о состоянии водно-солевого гомеостаза требуют более пристального внимания, в том числе и со стороны теоретической медицины. Как правило, о балансе минеральных веществ в организме судят по данным анализа минеральных веществ и ряда гормонов в плазме крови пациента. Также, иногда проводят оценку почечной экскреции кальция и фосфатов. Однако, аналитические исследования минеральных компонентов и гормонов в биологических средах не дают полной информации о физиологической эффективности биологически активных веществ. В тоже время, резервные механизмы регуляции минерального гомеостаза способны обеспечивать поддержание ряда параметров водно-солевого обмена даже в условиях грубых токсических повреждений эфферентных звеньев минерального обмена [2]. И наконец, наиболее часто применяемые в клинической практике методы анализа почечной экскреции веществ также не отличаются высокой точностью, поскольку проводятся по результатам исследований образцов мочи, полученной в условиях спонтанного диуреза, что существенно затрудняет стандартизацию изучаемых показателей, а следовательно и интерпретацию полученных данных. Действительно, сравнение показателей ночной мочи не выявило возрастной разницы. Иная картина обнаружена при изучении индуцированного солевого диуреза. Следовательно, предлагаемый нами метод исследования, предусматривающий использование водно-солевой нагрузки, в значительной степени устраняет указанные погрешности. Справедливо отметить, что по данным клинических наблюдений внутривенная инфузия растворов хлорида натрия является достаточно информативным методом исследования

фосфорно-кальциевого обмена [7]. Наряду с этим, исследования показывают, что реакция здорового организма человека на водно-солевую нагрузку в меньшей степени зависит от способа приема растворов хлорида натрия (пероральный или внутривенный) и интенсивности поступления минеральных веществ с пищей [9]. Полученные данные указывают на то, что решающим фактором, инициирующим системные и внутрипочечные реакции, является объем нагрузки и концентрация хлорида натрия.

Таким образом, обследование практически здоровых детей и взрослых показывает, что имеются определенные отличия в состоянии минерального обмена, оцениваемого по реакции почек на водно-осмотическую нагрузку. Судя по близким величинам осмоляльности мочи у взрослых и детей, нами не выявлено существенных отличий концентрирующей способности почки. В тоже время, значительно более низкие, даже с учетом различий в массе тела, показатели индуцированного диуреза у детей свидетельствуют о некоторых особенностях водно-солевого и волемического гомеостаза в детском возрасте. В пользу такого предположения свидетельствуют межгрупповые отличия экскреции осмотически активных веществ, кальция и фосфатов. С одной стороны, более низкие величины экскреции перечисленных веществ можно объяснить меньшей канальцевой загрузкой нефронов минеральными веществами, о чем свидетельствует меньшая величина экскреции креатинина у детей. Тем не менее, показатель экскреции креатинина у детей в 3,5 раза меньше, чем у взрослых, а экскреция минеральных веществ – только в два раза. Следовательно, можно предположить, что способность канальцев нефрона реабсорбировать минеральные вещества у здоровых детей не столь эффективна, как у взрослых. Исходя из этого для детей соблюдение положительного баланса таких важнейших минеральных веществ, как кальций и фосфор является весьма важной практической задачей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Предлагаемая водно-солевая нагрузка, как способ оценки минерального состава у детей, позволяет получить объективную, стандартизированную информацию о характере минерального обмена.

2. Выявлен ряд особенностей минерально-

го обмена у детей исследованной группы, состоящей: в снижении экскреций осмотически активных веществ, кальция и фосфора, что указывает на необходимость более жесткого контроля за состоянием минерального обмена данной категории обследованных, включая оценку почечного звена регуляции водно-солевого гомеостаза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Тошенко А. И., Войтенко А. М., Кухарчик А. Л. и др. Методы изучения почек при токсиколого-гипенических исследованиях. Методические указания.
2. Длоуга Г., Кришечек И., Наточин Ю. Онтогенез почки.- Л.: Наука, 1981.-184с.
3. Клар С., Массри С.Г. Современная нефрология: Пер. с англ. М.: Медицина, 1984,512с.
4. Москалев Ю. И. Минеральный обмен.-М.: Медицина, 1985.-288с.
5. Наточин Ю. В. Физиология почки. Формулы и расчеты.- Л.: Наука, 1974.-68с.
6. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология.- СПб.: Лань, 1997.- 304с.
7. Цюхно З. И., Славнов В. Н., Панченко Н. И. и др. Функциональные методы исследования в эндокринологии.- Киев: Здоров'я, 1981.-240с.
8. Ballevre L., Solhaug M. J., Guignard J. P. et al. Nitric-oxide and the immature kidney// Biology of the neonate.- 1996.- Vol.70, N1.-P.1-14.
9. Signer D.R., Markandu N.D., Buckley M.G. et al. Contrasting endocrine responses to acute oral compared with intravenous sodium loading in normal humans// Am.J.Physiol. Renal Physiol.-1998.-Vol.274, N1.- P. F111-F119.

Поступила в редакцию 14.05.2002 г.

© Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева, 2002
УДК 618.3:616.61.001.5

Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева

ОСОБЕННОСТИ АНТЕНАТАЛЬНОГО НЕФРОГЕНЕЗА У ПОТОМСТВА САМОК КРЫС С КОМПЕНСИРОВАННЫМ НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

E.F. Barinov, O.N. Sulaeva

SPECIFIC FEATURES OF ANTENATAL NEPHROGENESIS IN PROGENY OF RATS WITH THE COMPENSATED IMPAIRMENT OF RENAL FUNCTIONS

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого государственного медицинского университета, Украина.

РЕФЕРАТ

Целью данной работы стало изучение наличия и характера нарушения антенатального нефрогенеза у потомства самок крыс с компенсированным нарушением функции почек. Исследование выполнено на потомстве 70 самок крыс. Контрольную группу составило потомство 10 здоровых самок. Во 2-ю и 3-ю группы вошли крысята, рожденные от 60 самок-крыс, которым удаляли 50% или 65-70% массы почек. Почки новорожденных крысят подвергали комплексному морфометрическому исследованию. Наличие компенсированного нарушения функции почек у матери обуславливало нарушение нефрогенеза у потомства. При этом характер и выраженность нарушений зависели от степени нарушения функции почек у матери и, вероятно, вызванного этим сдвига в нейроэндокринной регуляции. У крыс 2-й группы отмечено ускорение темпов дифференцировки юкстамедуллярных и интракортикальных нефронов и снижение «качества» нефрогенеза. При значительном уменьшении массы почек у матери было зарегистрировано угнетение нефрогенеза, что определило снижение количества функционирующих нефронов.

Ключевые слова: почка, антенатальный нефрогенез, морфометрические критерии.

ABSTRACT

The aim of the work was to investigate morphological characteristics of antenatal nephrogenesis in the progeny of rats with the compensated impairment of renal functions. The research was performed in the progeny of 70 dams. The control group included the progeny of 10 healthy dams. The second and third groups included the rats of 60 dams after ablation in the latter of 50% or 65-70% of the kidney mass. The kidneys of the newborn rats were subject to complex morphometrical investigation. It was shown that the compensated impairment of renal functions in the mothers was responsible for the disorders in nephrogenesis of the progeny, the character and degree of the disorders were dependent on the degree of the mothers' renal dysfunction and the resulting shift in the neuroendocrinal regulation.

Key words: kidney, antenatal development, morphometrical criteria.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из механизмов формирования врожденной патологии почек является нарушение темпов новообразования нефронов [2, 11], что обуславливает нарушение гистоархитектоники и функционирования различных зон почки, развитие вариантов гипопластических нефропатий [11, 21]. Одним из факторов риска нарушения нефрогенеза в антенатальном периоде является наличие экстрагенитальной патологии, в том числе заболеваний почек, у матери [3, 5, 6, 7]. В связи с этим весьма актуальной представляется проблема изучения возможности и характера нарушения антенатального нефрогенеза у потомства матерей с ренальной патологией.

Пролонгирование, по сравнению с человеком, сроков органогенеза вообще и нефрогенеза в частности в онтогенезе крыс позволяет

проследить хронологию развития нефронов разных типов у новорожденных крыс [12]. При этом структурно-функциональное изучение морфогенетических процессов в нефрогенной зоне у крыс позволяет воссоздать картину и выявить механизмы нефрогенеза в метанефрогенной бластеме плодов человека при наличии ренальной патологии у матери.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено на потомстве 70 самок белых беспородных крыс с исходной массой 165 ± 15 г. Крысята были распределены на три группы. Контрольную группу (1-я группа) составило потомство 10 здоровых самок. Во 2-ю и 3-ю группы вошли соответственно крысята, рожденные от 60 самок крыс, которым удаляли 50% или 65-70% массы почек. Оценку

степени компенсации ренальных функций при снижении почечной массы проводили в базальных условиях и после выполнения 3%-й водной нагрузки. В базальных условиях показатели деятельности почки не отличались от таковых у здоровых крыс. При поддержании контрольного уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у самок экспериментальных групп на фоне водной нагрузки было зарегистрировано появление белка в моче, пролонгирование периода выведения введенного объема, особенно у самок 3-й группы, до 4 часов, менее выраженное снижение канальцевой реабсорбции при более низких показателях клиренса осмотически свободной воды, по сравнению с контрольной группой.

Морфологическому исследованию подвергали почки новорожденных крысят. Определяли удельные объемы (УО) зон методом точечного счета на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в продольной и поперечной плоскостях. В каждой группе в почке крысят определяли абсолютный объем отдельной зоны. В нефрогенной зоне оценивали наличие нефронов на разных стадиях развития по Larsson [2], определяли их удельные и абсолютные объемы. Учитывая специфику структурного состава коркового (КВ), наружного (НМВ) и внутреннего (ВМВ) мозгового вещества почки [11] проводили качественный и количественный анализ их морфологических составляющих. С этой целью оценивали удельные зональные объемы (УЗО) различных сегментов нефронов, собирательных трубок (СТ), сосудов, соединительной ткани (отдельно клеток и межклеточного вещества), на основании чего производили расчет абсолютного объема каждой структуры в отдельной зоне или целом органе. Оценивали диаметры поперечных срезов почечных телец (ПТ) и канальцев, рассчитывали суммарное количество нефронов. При оценке процессов роста и дифференцировки канальцев оценивали

абсолютный объем, диаметр поперечного среза, длину канальца. Оценку динамики процессов пролиферации и дифференцировки клеток в ПТ, канальцах нефронов и СТ проводили по показателям митотического индекса (МИ) на 1000 ядер, объема и коэффициента элонгации ядра (КЭЯ), объема или площади среза клетки, ядерно-цитоплазматическому отношению (ЯЦО) [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Численность помета и средняя масса тела новорожденных крыс 2-й группы не имела достоверных различий с контрольной группой. При этом средняя масса почки составляла $38,6 \pm 1,39$ мг, что достоверно превышало контроль на 14,2% ($p < 0,05$). Анализ зонального состава выявил, что УО мозгового вещества в почке новорожденных крыс 2-й группы был выше, чем в контроле, что было обусловлено увеличением УО НМВ, составившего $23,38 \pm 1,32\%$ (по сравнению с $17,7 \pm 1,18\%$; $p < 0,01$ в контроле), а разница абсолютного объема НМВ между 1-й и 2-й группами достигла 50,85%.

В нефрогенной зоне новорожденных крысят 2-й группы было зарегистрировано снижение темпов нефрогенеза, в пользу чего свидетельствовало снижение абсолютного и относительного объема ранних стадий формирования отдельных нефротических единиц (таблица). Увеличение суммарного абсолютного объема поздних стадий развития нефрона, снижение удельного объема васкуляризированных ПТ, а также митотической активности клеток, входящих в их состав, при увеличении удельного и абсолютного объемов канальцев нефронов свидетельствовало об ускорении темпов формирования отдельного нефрона. Снижение митотической активности в клетках стромы, накопление и секреция в межклеточное пространство ШИК-позитивного материала свидетель-

Соотношение между различными стадиями развития нефрона и его структурами в почке новорожденных крыс контрольной и экспериментальных групп ($\bar{X} \pm m$)

Группа	Почечный пузырек	S-образное тело	ПТ1	ПТ2	Канальцы	Всего
2-я	$3,442 \pm 0,149^*$	$2,681 \pm 0,165^{**}$	$3,262 \pm 0,307^{**}$	$15,31 \pm 0,942^*$	$42,686 \pm 1,32$	$67,381 \pm 3,48$
3-я	$2,86 \pm 0,112$	$2,54 \pm 0,165^{**}$	$6,6 \pm 0,32^{**}$	$20,77 \pm 0,923^*$	$24,09 \pm 1,45^*$	$55,46 \pm 3,21$
1-я	$4,246 \pm 0,090$	$3,39 \pm 0,065$	$5,84 \pm 0,45$	$12,561 \pm 0,831$	$38,96 \pm 1,25$	$64,996 \pm 3,183$

Примечание 1. ПТ1 - начальная стадия формирования почечного тельца, напоминающая S-образное тело с ложкообразным изгибом на одном из полюсов, где формируются париетальный и висцеральный листки капсулы почечного тельца. ПТ2 - Почечное тельца на стадии васкуляризации.

Примечание 2. Достоверность различий между группами: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

ствовали о большей, по сравнению с контролем, степени дифференцировки стромальных элементов. При этом ускоренное формирование и рост структурных компонентов нефронов интракортикальной популяции определило увеличение количества функционирующих нефронов в глубокой части КВ. Однако при этом было зарегистрировано снижение «качества» нефрогенеза, проявляющееся дистрофическими изменениями разной степени выраженности в проксимальных канальцах КВ. Не исключено, что один из механизмов данного нарушения заключается в формировании дефицита кровоснабжения паренхимы КВ почки, проявляющегося снижением абсолютного объема сосудов в КВ.

Ускоренное формирование интракортикальных нефронов отражалось также на структурном составе НМВ, где возрастал объем петлевых сегментов. При этом абсолютный объем ВМВ и объемные характеристики петлевых сегментов в ней не отличались от контроля, что может свидетельствовать о различии принципов регуляции роста и дифференцировки петель интракортикальных и юкстамедуллярных нефронов.

Развитие беременности у крыс-матерей 3-й группы в 2% случаев закончилась гибелью матери. Количество крысят в помете снижалось с 6-10 в контроле до 3-6. При этом в 20% случаев регистрировали мертворождение или гибель в течение первых 3 дней постнатального периода. Масса тела новорожденных крысят 3-й группы ($5,9 \pm 0,34$ г) была на $14,3 \pm 0,51\%$ ниже, чем в контроле ($p < 0,05$), что соответствовало 2-й степени гипотрофии, вероятно, являющейся результатом хронической плацентарной недостаточности и гипоксии. Масса почек новорожденных крысят 3-й группы оказалась на $26,54\%$ ниже, чем в 1-й группе ($p < 0,01$). При зональной характеристике почки было отмечено достоверное снижение абсолютных объемов КВ, НМВ и ВМВ на $17,59\%$, $31,76\%$ и $32,9\%$ ($p_1 < 0,05$; $p_2 < 0,01$; $p_3 < 0,01$). Доля нефрогенной зоны оказалась в 1,26 раза выше, чем в контроле, тогда как ее абсолютный объем не имел достоверных отличий от 1-й группы. Удельный объем дифференцированной части коркового вещества снизился до $52,2\%$ в структуре КВ, а ее абсолютный объем на $31,36\%$ был ниже контрольного.

При анализе состава нефрогенной зоны было выявлено снижение суммарного УО нефрогенных структур, который составил $55,46 \pm 2,63\%$, что оказалось на $14,67\%$ ниже, чем

в контроле ($p < 0,05$). При этом на $10,14\%$ ниже контрольного значения оказался их абсолютный объем. Реже выявлялись 1-я и 2-я стадии развития нефрона – почечного пузырька и S-образного тела (соответственно на $32,64\%$, $p < 0,01$, и $25,07\%$, $p < 0,01$; см. таблицу). УЗО структур, соответствующих начальным этапам формирования ПТ, повысился на $13,01\%$ ($p < 0,05$), УЗО васкуляризированных ПТ возрос на $81,29\%$ по сравнению с контролем, а УЗО канальцев формирующихся нефронов снизился на $39,06\%$. По данным кариометрического анализа, было отмечено преобладание в нефрогенных канальцах округлых ядер при среднем объеме $49,24 \pm 2,37\%$, снижение высоты клеток, плотность расположения ядер была ниже контрольных значений на $45,37\%$, а количество фигур митозов в расчете на 1000 ядер оказалось практически в 2 раза ниже, чем в контроле.

Анализ структурного состава глубокой коры продемонстрировал снижение удельного объема ПИК при отсутствии достоверных изменений относительных показателей других структурных элементов. ПТ характеризовались разнообразием размеров и морфологии. В некоторых ПТ наблюдалось расширение мочевого пространства капсулы до 30% от объема ПТ. При отсутствии достоверных различий между удельными объемами почечных телец дифференцированной части КВ, по сравнению с контролем, абсолютный объем ПТ оказался ниже на $25,36\%$. Учитывая отсутствие достоверных различий средних размеров отдельного ПТ, снижение их абсолютного объема можно трактовать как результат снижения количества ПТ, а следовательно и нефронов, в пределах коркового вещества почки новорожденных крыс 3-й группы.

ПИК характеризовался рядом качественных и количественных отличий от контроля. Его УЗО был снижен на $12,11 \pm 1,23\%$ по сравнению с контролем, а абсолютный объем на $37,13\%$ отставал от объема ПИК в КВ почек крыс контрольной группы. При этом в части ПИК обнаруживались выраженные дистрофические изменения в виде вакуолизации апикальной части клеток, набухания эпителиоцитов, в некоторых клетках – кариолизис.

В мозговом веществе было зарегистрировано снижение УЗО паренхиматозных элементов за счет дефицита относительного и абсолютно объема петлевых сегментов. Эти изменения сопровождались аналогичным снижением количества кровеносных сосудов, нарушением со-

отношения интерстициальных клеток и межклеточного вещества.

ОБСУЖДЕНИЕ

Давно не требует доказательств тот факт, что заболевания или стресс, перенесенные беременной женщиной, и воспроизводимые в моделях на лабораторных животных, оказывают влияние на развитие органов и систем потомства. Очевидно, что независимо от органной специфичности висцеральной патологии развитие приспособительных реакций в процессе компенсации патологических изменений находит свое отражение в перестройке системы нейрогуморального контроля гомеостаза в организме не только матери, но и плода [8, 22]. Учитывая, что осуществление данной интеграции прежде всего связывают с сигнальными молекулами, транспортируемыми через фето-плацентарный барьер, не требует объяснения тот факт, что преобладающее количество работ по нейрогуморальной регуляции эмбрионального и постнатального онтогенеза посвящены выяснению закономерностей реакции гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной системы на изменение состояния фето-плацентарной системы [4]. Учитывая эффекты гормонов коры надпочечников (минерало- и глюкокортикоидов) на пролиферацию и дифференцировку клеток большинства сегментов нефронов и собирательных трубок [9, 10, 13, 14], можно предположить, что изменение сроков становления функциональной полноценности реабсорбционного и секреторного аппаратов нефрона может быть связано с изменением концентрации этих гормонов в антенатальном периоде. При этом наблюдаемые дистрофические изменения в ПИК в почке новорожденных крыс 2-й группы может быть результатом дисбаланса между уровнем функциональной нагрузки на сегмент и степенью его внутриклеточной дифференцировки.

Не менее важным системным регулятором нефрогенеза является ренин-ангиотензиновая система (РАС). Как известно ангиотензин II (Анг II) в онтогенезе может оказывать влияние на скорость новообразования нефронов, ангиогенез, дифференцировку и количество клеток стромы, их секреторную активность [10, 12, 20]. Известно, что повышение активности РАС может обуславливать грубые нарушения нефрогенеза. При этом активация РАС может иметь различное происхождение. С одной стороны, стимуляция РАС может быть обусловлена хро-

нической гипоксией, что подтверждается клинико-лабораторными исследованиями, продемонстрировавшими повышение активности ренина плазмы и концентрации Анг II в крови новорожденных, рожденных матерями с ренальной патологией [8, 11]. С другой стороны, мощным стимулятором экспрессии ренина являются ГК (фетального и материнского происхождения) [22]. Вероятно, одним из отражений этого стало пренатальное угнетение нефрогенеза и снижение количества функционирующих нефронов в почках крыс 3-й группы. Интересно, что данная морфологическая характеристика соответствует описанию синдрома «малой почки», наблюдаемому при гиперактивности РАС [11, 21]. В основу одного из механизмов этого явления можно положить сведения о распределении Анг II рецепторов в развивающейся почке [19]. Помимо AT_1 рецепторов, преобладающих в почке взрослых животных, в процессе антенатального и раннего постнатального периода огромную роль играют также AT_2 рецепторы [18]. Посредством активации этого типа рецепторов Анг II запускает апоптоз камбиальных клеток нефрогенной зоны и нефроцитов развивающихся канальцев нефронов, интерстициальных клеток мозгового вещества [13, 16, 17, 18]. Конечным результатом этого является снижение количества формирующихся нефронов и уменьшение количества реномедуллярных клеток, синтезирующих простагландины. Последние, в свою очередь контролируют процессы секреции и миграции клеток, а также рост петлевых сегментов нефронов, установление их взаимоотношений с сосудами, собирательными трубками и интерстициальными клетками. Естественно, что альтерация межтубулярных и тубуло-интерстициальных взаимоотношений в мозговом веществе чревата нарушением становления работы противоточно-множительной системы с последующим нарушением деятельности аппаратов концентрирования и разведения мочи. Кроме того, Анг II известен как важнейший регулятор ангиогенеза [15, 20]. Находясь в реципрокных отношениях с простагландиновой системой, этот пептид прямо или опосредованно через факторы роста способен модулировать процессы пролиферации и апоптоза эндотелиальных клеток, стимулировать дифференцировку гладких миоцитов сосудов, регулировать пролиферацию и секреторную деятельность мезангиальных клеток почечного тельца [11].

Таким образом, наличие ренальной патологии у матери является фактором риска наруше-

ния антенатального органогенеза, а также изменения нейрогуморальной регуляции постнатального развития почек. Последний фактор может лежать в основе нарушения адаптации организма к изменениям водно-солевого обмена, ограничения способности к концентрированию и разведению мочи, нарушения принципов регуляции артериального давления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наличие компенсированного нарушения функции почек у матери обуславливает нарушение нефрогенеза у потомства. При этом характер и выраженность нарушения нефрогенеза зависят от степени нарушения функции почек у матери и, вероятно, вызванного этим сдвига в нейроэндокринной регуляции.

2. При умеренном нарушении функции почек у матери отмечено ускорение темпов дифференцировки как юкстамедуллярных, так и интаракортикальных нефронов. При этом ускорение роста и дифференцировки отдельных структур обуславливают нарушение «качества» нефрогенеза.

3. При значительном снижении массы почек у матери регистрируются угнетение нефрогенеза, что определяет снижение количества нефронов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.:, 1991.
2. Длоуга Г., Кршечек И., Наточин Ю. Онтогенез почки. – Л.: Наука, 1981.
3. Дегтярева Э.М., Шехтман М.М., Карасева А.Н. Заболевания почек у матери как фактор риска в развитии нефропатии у ребенка // Вопр. охраны матер. – 1986, № 7. – С. 12-14.
4. Дыгало Н.Н. Приобретение стероидами гормональных функций в эволюции и их эффекты в раннем онтогенезе // Успехи соврем. биологии. – 1993. – 113, № 2. – С. 162-175.
5. Игнатова М.С., Дегтярева Э.М., Фокеева В.В. и др. Наследственная предрасположенность к заболеваниям органов мочевой системы и почечный дизэмбриогенез – основа развития нефропатий у детей // Педиатрия. – 1993, № 1. – С. 80-84.
6. Махтин Б.И., Цибель Б.Н. Пренатальное развитие почки в норме и при гестозах // Морфология. – 1994. – Т. 102, вып. 7-12. – С. 22-29.
7. Яковцева А.Ф., Сорокина И.В., Наумова О.В. Патоморфология почек плодов от матерей, страдающих поздним гестозом, сахарным диабетом I типа и хроническим гломерулонефритом // Архив патол. – 1998, № 6. – С. 33-36.
8. Antony R.V., Pratt S.L., Liang R., Holland M.D. Placental-fetal hormonal interactions: impact on fetal growth // J. Animal. Sci. – 1995. – Vol.73, №6. – P. 1861-1871.
9. Baum M., Amemiya M., Dwarakanath V., Alpen R.J. Glucocorticoids regulate NHE-3 transcription in OKP cells // Amer. J. Physiol. – 1996. – Vol.39, N 1. – P. F164-F169.
10. Bard J.B., McConnell J.E., Davies J.A. Towards a genetic basis for kidney development // Mech. Dev. – 1994, Vol. 48. № 1. – P. 3-11.
11. Brenner B.M. Kidney development // The Kidney. Ed. B.M. Brenner. – New York. – 1996, Vol. 1. – P. 632-695.
12. Clark A.T., Bertman J.F. Molecular of nephron endowment // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 276, № 4, Pt.2. – P.F485-497.
13. Davies J.A., Davey M.G. Collecting duct morphogenesis // Pediat. Nephrol. – 1999. – Vol. 13, № 6. – P. 535-541.
14. Farman N. Binding sites of mineralo and glucocorticoids along the mammalian nephron // Amer. J. Physiol. – 1982. – Vol. 242, №3, Pt 2. – P. 285-294.
15. Gomez R.A., Norwood V.F. Recent advances in renal development // Curr. Opin. Pediatr. – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 135-140.
16. Herzlinger D. Inductive interactions during kidney development // Semin. Nephrol. – 1995. – Vol. 15, № 4. – P. 255-262.
17. Horster M., Huber S., Tschop J. et al. Epithelial nephrogenesis // Pflugers Arch. – 1997. – Vol. 434, № 6. – P. 647-660.
18. Maric C., Alder G.P., Harris P.J., Alcorn D. Angiotensin II inhibits growth of cultured embryonic renomedullary interstitial cells through the AT2 receptor // Kidney Int. – 1998. – Vol. 53, № 1. – P. 92-99.
19. Norwood V.R., Craig M.R., Harris J.M., Gomes R.A. Differential expression of angiotensin II receptors during early morphogenesis // Am. J. Physiol. – 1997. – Vol. 272, № 2, Pt.2. – P. R662-668.
20. Oliver J.A., Al Awqati Q. An endothelial growth factor involved in rat renal development // J. Clin. Invest. – 1998. – Vol. 102, №6. – P. 1208-1219.
21. Robinson J., Chidzanja S., Kind K., Lok F. Placental control of fetal growth // Reprod. Fertil. Dev. – 1995. – Vol. 7, №3. – P. 333-344.
22. Saxen P. Organogenesis of the kidney. Cambridge, 1987. 534 p.

Поступила в редакцию 14.04.2002 г.

© В.В. Лампатов, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, 2002
УДК [616.61-073.916:611.61]-08.779.931.001.5

В.В. Лампатов, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев

ВЛИЯНИЕ ЛЕВОМИЦЕТИНА НА СЕКРЕТОРНЫЙ ТРАНСПОРТ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ В ПОЧКАХ КРЫС

V.V.Lampatov, V.M.Bryukhanov, Ya.F.Zverev

EFFECTS OF LEVOMYCETIN ON SECRETORY TRANSPORT OF X-RAY CONTRAST AGENTS IN RAT KIDNEYS

Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул, Россия.

РЕФЕРАТ

В опытах на крысах исследовали влияние левомицетина на максимальный секреторный почечный транспорт кардиотраста, верографина и омнипака. Показано, что левомицетин не изменяет максимальную секрецию кардиотраста, тогда как этот показатель для верографина и омнипака увеличивался. Наблюдаемый эффект, возможно, связан с конкуренцией верографина и омнипака с левомицетином за общую систему метаболизма в печени. В результате этого, вероятно, уменьшалось образование гидрофильных метаболитов, хуже секретирующихся почечными канальцами.

Ключевые слова: левомицетин, рентгеноконтрастные средства, печеночный метаболизм, почечная секреция.

ABSTRACT

Effects of levomycetin on the maximum secretory renal transport of cardiostast, verografin and omnipac were investigated in experiments in rats. It was shown that Levomycetin failed to change the maximum secretion of cardiostast while this index for verografin and omnipac increased. The effect observed seems to be associated with the competition of verografin and omnipac with levomycetin for their common system of metabolism in the liver. As a result, the formation of hydrophilic metabolites which were worse secreted by renal tubules appeared to be decreased.

Key words: levomycetin, X-ray contrast agents, renal metabolism, renal secretion.

ВВЕДЕНИЕ

В обеспечении процессов детоксикации и поддержании химического гомеостаза существенная роль принадлежит печени и почкам. Микросомальные ферменты печени, в частности цитохром р-450 и глюкуронилтрансфераза, активно метаболизируют основную массу чужеродных веществ, защищая таким образом организм от химического воздействия последних. Метаболиты ксенобиотиков после прохождения через печень становятся более гидрофильными, что, возможно, создает определенные трудности для пассивного переноса через апикальную мембрану в процессе их выделения из организма путем почечной секреции.

Немногочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что некоторые рентгеноконтрастные средства метаболизируются в печени с образованием глюкуронидов, которые являются высокогидрофильными соединениями [6].

Ранее в нашей лаборатории было показано, что ионные и неионные рентгеноконтрастные средства хуже секретируются в почках, чем кардиотраст, что, как мы предполагаем, может

быть связано с образованием в печени их глюкуронидов, которые с трудом проникают через биологические мембраны [5].

Целью настоящей работы явилось изучение секреторного почечного транспорта кардиотраста, верографина и омнипака в условиях совместного применения с левомицетином. Актуальность данного исследования заключается в том, что часто применяемый в терапии левомицетин метаболизируется в печени только путем образования конъюгатов с глюкуроновой кислотой, что обеспечивает его конкуренцию с веществами, метаболизирующимися аналогичным путем. Поскольку в клинике рентгенологические исследования проводятся часто на фоне терапии другими лекарственными средствами, некоторые из них, и в частности левомицетин, вполне могут изменить фармакокинетику применяемого рентгеноконтрастного средства.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на беспородных крысах обоего пола массой 180-220 г в условиях острого опыта. Животные были разде-

лены на шесть групп. Первые три группы являлись контрольными и служили для определения почечного транспорта кардиотраста, верографина и омнипака в обычных условиях. Крысам оставшихся групп вводили внутрь зондом левомецетин однократно в дозе 50 мг/кг. Через 3 часа после введения левомецетина ставили опыт с определением почечного транспорта кардиотраста, верографина или омнипака. Для этого под нембуталовым наркозом крыс катетеризировали и со скоростью 0,1 мл/мин начинали внутривенную инфузию физиологического раствора, содержащего одно из рентгеноконтрастных средств и инулин, оба в концентрации 1%. Для насыщения транспортной системы инфузию продолжали 40-50 мин, после чего каждые 10 минут собирали мочу. Забор крови осуществляли из хвостовой вены через 20-минутные интервалы времени.

Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по инулину, определяя его в моче и плазме резорциновым методом [2]. Рентгеноконтрастные средства определяли йодометрическим методом. Полученные величины сравнивали с данными крыс, которым левомецетин не вводился. Результаты обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из таблицы, в условиях постоянной инфузии показатели почечной секреции всех рентгеноконтрастных соединений были достаточно стабильны, что позволяет говорить о достижении максимального секреторного транспорта.

Левомецетин не изменял максимального транспорта кардиотраста, хотя индуцировал значимое снижение его концентрации в плазме крови, что, вероятно, можно объяснить усилением скорости клубочковой фильтрации.

В опытах с верографинем левомецетин вызывал достоверное увеличение секреторного транспорта этого контрастного вещества с $0,52 \pm 0,02$ до $0,62 \pm 0,03$ мкмоль/мин, причем данный эффект наблюдался на фоне некоторого снижения показателя клубочковой фильтрации и плазменной концентрации верографина. Похожее влияние левомецетин оказал и на максимальный транспорт омнипака, который возрос более чем на 20%. При этом скорость клубочковой фильтрации и плазменная концентрация омнипака оставались стабильными.

Секреторный почечный транспорт кардиотраста, верографина и омнипака у крыс ($\bar{X} \pm m$)

Вид действия	Показатели											
	кардиотраст				верографин				омнипак			
	диурез мл/мин	Тм мкмоль/мин	СКФ мл/мин	Р мг%	диурез мл/мин	Тм мкмоль/мин	СКФ мл/мин	Р мг%	диурез мл/мин	Тм мкмоль/мин	СКФ мл/мин	Р мг%
Контроль	$0,097 \pm 0,004$	$0,78 \pm 0,035$ (n = 11)	$0,79 \pm 0,026$	$46,1 \pm 4,68$	$0,12 \pm 0,01$	$0,52 \pm 0,02$ (n = 17)	$1,11 \pm 0,07$	$24,3 \pm 3,18$	$0,11 \pm 0,003$	$0,45 \pm 0,015$ (n = 8)	$1,01 \pm 0,043$	$19,31 \pm 1,11$
Левомецетин	$0,09 \pm 0,004$	$0,80 \pm 0,03$ (n = 6)	$1,14 \pm 0,04^*$	$22,5 \pm 1,51^*$	$0,14 \pm 0,01$	$0,62 \pm 0,03^*$ (n = 8)	$0,90 \pm 0,03^*$	$14,1 \pm 1,07^*$	$0,12 \pm 0,01$	$0,55 \pm 0,02^*$	$1,06 \pm 0,05$ (n = 7)	$20,9 \pm 1,63$

Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации. Р – концентрация рентгеноконтрастного вещества в плазме. Тм – максимальная секреция рентгеноконтрастного вещества. В скобках указано количество проведенных опытов. * – достоверные отличия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что левомицетин существенно повышает максимальный транспорт верографина и омнипака, не изменяя данного показателя для кардиотраста.

Общеизвестно, что попавшие в организм субстраты подвергаются биотрансформации в печени. В результате этого чаще всего изменяется первичная структура вещества за счет присоединения остатков глюкуроновой кислоты, с образованием более гидрофильного конъюгата. Для некоторых рентгеноконтрастных соединений образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой является наиболее вероятным путем метаболизма [4].

Глюкурониды, как известно, являются гидрофильными соединениями, а значит они должны труднее секретироваться почечными канальцами, так как выход секретлируемых веществ из клетки через апикальную мембрану в просвет канальца у млекопитающих является пассивным процессом [1].

Не удивительно, что левомицетин, также метаболизирующийся в печени с образованием глюкуронидов, способен конкурировать за этот процесс с другими веществами, подверженными аналогичной биотрансформации [3].

По всей вероятности, в наших исследованиях более высокие показатели максимального транспорта кардиотраста у интактных животных по сравнению с аналогичным показателем для верографина и омнипака следует объяснить более значимым образованием в печени глюкуронидов верографина и омнипака в сравнении с кардиотрастом, что согласуется с вышеприведенными литературными данными. Результаты опытов с введением левомицетина подтверждают именно такую возможность. Образование в печени глюкуронидов левомицетина конкурентно уменьшает образование аналогичных конъюгатов верографина и омнипака. Последние вещества в этих условиях вынуждены секретироваться в почках в неизменном виде, что и приводит к повышению их максимального транспорта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение левомицетина не вызывало изменений секреторного максимального транс-

порта кардиотраста, тогда как секреция верографина и омнипака на этом фоне существенно возрастала. Вероятно, это можно объяснить тем, что верографин и омнипак, в отличие от кардиотраста, в большей степени метаболизируются в печени с образованием глюкуронидов, которые труднее секретироваться в почках в силу выраженной гидрофильности. Левомицетин также подвержен метаболизму с образованием глюкуронидов, причем, метаболизируясь именно таким образом, он конкурирует с другими веществами, потенциально склонными к метаболизму этим же путем. Следовательно, введенный до опыта левомицетин, возможно, конкурирует с верографин и омнипак и уменьшает их метаболизм, в результате чего происходит усиление их секреции за счет выделения неизменяемой фракции из организма. Метаболизируясь в печени, а затем плохо секретироваться в почках, метаболиты верографина и омнипака могут накапливаться в почечной ткани, что и приводит к их известной нефротоксичности. Данное обстоятельство следует иметь в виду, так как оно может быть использовано для снижения нефротоксичности рентгеноконтрастных средств. Предварительно введенный левомицетин или сходные с ним по метаболизму другие препараты могут нивелировать этот процесс, а значит потенциально способны уменьшать нефротоксичность.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Берхин Е.Б. Секреция органических веществ в почке. – Л.: Наука, 1979. – 156 с.
2. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул, 1972. – 199 с.
3. Лакин К.М., Крылов Ю.Ф. Биотрансформация лекарственных веществ. – М.: Медицина, 1981. – 341 с.
4. Сергеев П.В., Свиридов Н.К., Шимановский Н.Л. Контрастные средства. – М.: Медицина, 1993. – 256 с.
5. Ульянов Г.П., Лампатов В.В. Влияние индукторов микросомальных ферментов на почечный транспорт верографина стрииомбаста // Фармакология и токсикология. – 1991. – № 2. – С. 72-73.
6. Jacobsen P.B., Larsen A., Konarboland R., Skotland T. Biotransformation of nonionic X-ray contrast agents in vivo and in vitro // Drug Metab. Dispos. – 1999. – Vol. 27, № 10. – P. 1205-1213.

Поступила в редакцию 11.02.2002 г.

© А.И.Гоженко, В.Ю.Карчаускас, С.И.Доломатов, 2002
УДК [615.732-099:616.61]:612.014.462.1+612.014.461.2.001.5

А.И.Гоженко, В.Ю.Карчаускас, С.И.Доломатов

ВЛИЯНИЕ ВОДНОЙ И ГИПЕРОСМОТИЧЕСКОЙ НАГРУЗОК НА КЛИРЕНС КРЕАТИНИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ НЕФРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ ХЛОРИДОМ РТУТИ

A.I.Gozhenko, V.Yu.Karchauskas, S.I.Dolomatov

THE INFLUENCE OF HYPEROSMOTIC AND WATER LOADING ON THE FUNCTIONAL STATE OF WHITE RAT KIDNEYS WITH EXPERIMENTAL NEPHROPATHY INDUCED BY HYDRARGYRUM CHLORIDE

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

На экспериментальной модели сулемовой нефропатии проведено исследование реакции почек крыс, содержащихся на низко- и высоконатриевом рационе в условиях водной и острой осмотической нагрузки 3% раствором хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. Установлено, что острая гиперосмотическая нагрузка 3% раствором хлорида натрия в условиях сулемовой нефропатии способствует увеличению клиренса креатинина на фоне существенного усиления протеинурии в сравнении с водной нагрузкой. Делается вывод о том, что острая гиперосмолярная нагрузка хлоридом натрия приводит к увеличению клубочковой фильтрации. При этом гипернатриевая диета у крыс с токсической нефропатией по данным острой солевой нагрузки оказывает дополнительное благоприятное влияние на сохранность процессов канальцевой реабсорбции натрия и состояние концентрирующей способности почек, на фоне возрастающей протеинурии.

Ключевые слова: сулемовая нефропатия, белые крысы, пищевое поступление натрия, острая солевая нагрузка

ABSTRACT

The experimental model of hydrargyrum chloride was used to investigate the kidney reaction of rats kept on low- and high-sodium diet under conditions of water and acute osmotic loading with 3% solution of sodium chloride (5% of body mass). It was shown that acute osmotic loading with 3% solution of sodium chloride under conditions of hydrargyrum chloride nephropathy promoted increased creatinine clearance against the background of substantially increased proteinuria as compared to the water loading. A conclusion is made that acute hyperosmotic loading with sodium chloride results in increased glomerular filtration, the hypersodium diet in rats with toxic nephropathy by the data of acute salt loading exerting an additional good effect on retaining the processes of tubular sodium reabsorption and the state of the concentrating ability of the kidneys against the background of growing proteinuria.

Key words: hydrargyrum chloride nephropathy, white rats, alimentary sodium, acute salt loading.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее нами показано, что острая гиперосмотическая нагрузка органическими веществами у крыс в условиях сулемовой нефропатии способствует нормализации функции почек [2]. Данные литературы свидетельствуют о том, что пероральное поступление и внутривенная инфузия органических веществ повышают скорость клубочковой фильтрации у здоровых людей [3]. С другой стороны, основным осмотически активным компонентом внеклеточной жидкости является хлорид натрия. Показано, что гипернатриевый рацион оказывает благоприятное влияние на течение почечной недостаточности в эксперименте [1]. Однако неизвестно о том, как влияет на течение токсической нефропатии острая нагрузка гиперосмолярным раствором хлорида натрия. Целью на-

стоящей работы было исследование функции почек белых крыс при сулемовой нефропатии в условиях острой солевой нагрузки, в зависимости от содержания натрия в рационе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперименте использовались беспородные белые крысы массой тела 100-130 г. Хлорид ртути (сулема) вводили внутрибрюшинно из расчета 1 мг на 1 кг массы тела. После введения сулемы первая группа животных содержалась на обычном пищевом рационе со свободным доступом к воде (n=13), вторая группа (n=23) выпаивалась изотоническим раствором хлорида натрия. Спустя 48 часов после введения хлорида ртути крысам первой группы и 11 животным второй группы проводили острую солевую нагрузку введением

3% раствора хлорида натрия, а 12 животным второй группы – водную нагрузку в объеме 5% от массы тела. Мочу собирали 2 часа и определяли величину диуреза, осмоляльность мочи криоскопически на осмометре 3D3, концентрацию креатинина мочи и плазмы фотометрически на СФ-46, натрий и калий мочи методом фотометрии пламени на пламенном фотометре ФПА-2. Статистический анализ проводили в соответствии с общепринятой методикой с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице представлены показатели функции почек крыс с почечной недостаточностью, вызванной введением хлорида ртути в условиях острой солевой нагрузки. Не выявлено существенных отличий между группами крыс с низко- и высоко натриевым рационом по таким показателям, как абсолютный и относительный диурез. При этом в группе крыс, находящихся на низко натриевом рационе, концентрация креатинина, его экскреция и клиренс были в 3 раза ниже, чем у животных, получавших избыток натрия. Вместе с тем концентрация натрия и калия в моче у животных, содержащихся на высоконатриевом рационе, выше соответственно на 20% и 100%. Осмоляльность мочи не имеет выраженных межгрупповых отличий, в то время, как отношение U_{osm}/P_{osm} на 80% выше в группе крыс с гипернатриевой диетой, так же, как и концентрационный индекс креатинина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение обмена натрия в организме человека и животных является актуальной темой исследования современной медицинской науки. С одной стороны, натрий является основным катионом внеклеточной жидкости организма, который непосредственно участвует в механизмах поддержания концентрационных и электрохимических потенциалов на плазматических мембранах клеток, а незначительные флуктуации концентрационных показателей натрия во внеклеточных секторах жидкости принято рассматривать как адекватный стимул для целого ряда гуморальных систем регуляции [4]. С другой сто-

Функциональное состояние почек у крыс при сулемовой нефропатии после нагрузки 3% раствором хлорида натрия в объеме 5% от массы тела в зависимости от содержания натрия в рационе питания ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Низконатриевый рацион, n=13	Высоконатриевый рацион, n=11
Диурез, мл/2 ч	5,1±0,8	5,8±0,7
Относительный диурез, %	88,3±15,3	93,9±13,1
Концентрация креатинина в моче, ммоль/л	0,80±0,09	2,31±0,21 p<0,01
Экскреция креатинина, мкмоль/кг	35,4±3,7	100,9±10,7 p<0,01
Клиренс креатинина, мл/мин	485±55	1425±285 p<0,01
Концентрация натрия в моче, ммоль/л	166±19	198±17
Экскреция натрия, мкмоль/кг	9123±1250	14030±2680
Реабсорбция натрия, %	91,05±0,95	93,84±1,13
Концентрация калия в моче, ммоль/л	16,4±1,4	34,7±2,7 p<0,05
Экскреция калия, мкмоль/кг	741±125	1225±177 p<0,05
Осмоляльность мочи, мосм/кг H ₂ O	575±21	650±25 p<0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/кг	4,8±0,5	5,6±0,5
Концентрационный индекс креатинина, ед.	11,2±1,9	30,4±4,1 p<0,01
Концентрационный индекс осмотически активных веществ, ед.	1,3±0,1	2,2±0,2 p<0,05

p - показатель достоверности межгрупповых отличий.

n - число наблюдений.

роны почки являются важнейшим эфферентным звеном регуляции гомеостаза натрия в организме, поэтому даже компенсированные патологические процессы почечной локализации создают потенциальную опасность системных нарушений водно-солевого обмена. Согласно данным литературы, помимо сдвигов системных и внутривисцеральных регуляторных механизмов условия низко- и высоконатриевой диеты приводят к существенным отличиям в функциональном состоянии нефроцитов [7]. Возможно, наличие многочисленных, тесно взаимосвязанных механизмов регуляции гомеостаза натрия дает возможность организму точно соотносить интенсивность поступления катиона и скорость его выделения почками, о чем свидетельствует отсутствие значимых изменений показателей водно-солевого и волемического гомеостаза у здоровых людей в условиях гипернатриевой диеты [6]. Показано также, что характер реакции гомеостатических механизмов регуляции водно-солевого обмена в ответ на внутривенную инфузию и пероральное поступление острых солевых нагрузок у здоровых людей в меньшей степени зависит от способа поступления солевой нагрузки, а определяется, главным образом, различными уровнями пищевого потребления натрия до нагрузки [8]. С другой стороны, повышение фракционной экскреции натрия и снижение концентрирующей способности почки являются наиболее универсальными критериями оценки токсической нефропатии в эксперименте [5]. Авторы отмечают, что модуляция натриевого балан-

са и осморегулирующей функции почек диуретиками оказывает существенное влияние на течение токсической ХПН. Согласно ранее полученным нами данным, создание положительного натриевого баланса в условиях гипернатриевой диеты оказывает протекторное действие у крыс с сулемовой нефропатией при спонтанном диурезе [1]. Таким образом, состояние регуляции натриевого баланса и осмотического гомеостаза в условиях хронической почечной недостаточности представляет особый интерес для практической нефрологии. Полученные данные свидетельствуют о том, что низко- и высоконатриевый рацион в меньшей степени оказывают влияние на состояние системы волюморегуляции при острой гиперосмолярной натриевой нагрузке, судя по недостоверным отличиям объема диуреза и относительного индуцированного диуреза. В то же время, показатель клиренса креатинина в группе крыс, содержащихся на гипернатриевой диете, значительно выше, по сравнению с животными, получавшими обедненный натрием рацион. Привлекают внимание более высокие значения относительной реабсорбции натрия и осмоляльности мочи у гипернатриевых крыс. Поскольку у гипернатриевых крыс клиренс креатинина в 3 раза больше, а экскреция натрия возрастает у них незначительно, можно утверждать, что более высокие уровни фильтрационного заряда натрия не приводят к резкому усилению натрийуреза. Уместно отметить, что применение 5% водной нагрузки в высоконатриевой группе крыс с сулемовой нефропатией сопровождается значительным снижением показателей относительного диуреза до $26,5 \pm 11,7\%$ и клиренса креатинина до $123 \pm 0,4$ мкл/мин ($p < 0,01$). Более детальный анализ полученных данных показывает, что у крыс гипернатриевой группы отмечается более высокая осмоляльность мочи, концентрационный коэффициент осмотически активных веществ, повышение концентрации калия в моче и его экскреция. Совокупность приведенных параметров, по нашему мнению, свидетельствует о более высокой скорости тока мочи в дистальных отделах нефрона на фоне эффективной работы систем реабсорбции натрия и концентрирующей способности почки гипернатриевых крыс. Однако в условиях острой солевой нагрузки нами зарегистрировано значительное усиление протеинурии. Так, в группе крыс, содержащихся на низконатриевой диете, экскреция белка составляла $0,15 \pm 0,02$ мг/час в условиях 5% водной нагрузки и $0,84 \pm 0,11$ мг/час при

острой солевой нагрузке 3% раствором хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. Суммируя результаты наблюдений, следует отметить, что острая гиперосмотическая нагрузка 3% раствором хлорида натрия в условиях сулемовой нефропатии способствует увеличению клиренса креатинина на фоне существенного усиления протеинурии. С нашей точки зрения, наблюдаемое в условиях острой солевой нагрузки увеличение экскреции белка обусловлено повреждением канальцевых транспортных систем, вследствие чего восстановление клубочковой фильтрации сопровождается более значительными почечными потерями белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенные исследования показывают, что острая гиперосмолярная нагрузка хлоридом натрия приводит к увеличению клиренса креатинина, при этом гипернатриевая диета у крыс с токсической нефропатией, по данным острой солевой нагрузки, оказывает дополнительное благоприятное влияние на сохранность основных показателей функционального состояния почек: величины клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции натрия и состояние концентрирующей способности почек, хотя и сопровождается более высокой протеинурией.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гоженко А.И. Нефротоксическое действие сулемы на крыс в зависимости от потребления натрия//Межвузовский сб. «Физиология и патофизиология сердечно-сосудистой системы и почек». -Чебоксары, 1982. -С.43-46.
2. Гоженко А.И., Федорук А.С., Оборин О.М. Эффективность применения препарата сорбиллакт при экспериментальной острой почечной недостаточности//Одесский медицинский журнал. -2000. -Т.61, №5. -С.17-21.
3. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей//Нефрология. -1997. -Т.1, №2. -С.79-84.
4. Почечная эндокринология: Пер. с англ., под ред. Дана М.Дж. -М.: Медицина, 1987, 672с.
5. Современная нефрология: Пер. с англ., под ред. Клара С., Массри С.Г. -М.: Медицина, 1984, 512с.
6. Heer M., Baisch F., Kropp J. et al. High dietary sodium chloride consumption may not induce body fluid retention in humans// Am.J.Physiol.: Renal Physiol. -2000. -Vol.278, N4. -P.F585-F595.
7. Loffing J., Pietri L., Aregger F. et al. Differential subcellular localization of EnaC subunits in mouse kidney in response to high- and low-Na diets//Am.J.Physiol.: Renal Physiol. -2000. -Vol.279, N2. -P.F252-F258.
8. Singer D.R.J., Markandu N.D., Buckley M.G. et al. Contrasting endocrine responses to acute oral compared with intravenous sodium loading in normal humans// Am.J.Physiol.: Renal Physiol. -1998. -Vol.274, N1. -P.F111-F119.

Поступила в редакцию 18.03.2002 г.

© А.И.Гоженко, В.Ю.Карчаускас, С.И.Доломатов, Е.А.Доломатова, Д.М.Пыхтеев, 2002
УДК [546.48-099:616.61]:612.014.462.1+612.014.461.2.001.5

*А.И.Гоженко, В.Ю.Карчаускас, С.И.Доломатов,
Е.А.Доломатова, Д.М.Пыхтеев*

ФУНКЦИЯ ПОЧЕК КРЫС ПРИ КАДМИЕВОЙ НЕФРОПАТИИ В УСЛОВИЯХ ВОДНОЙ И СОЛЕВОЙ НАГРУЗКИ

*A.I.Gozhenko, V.Yu.Karchauskas, S.I.Dolomatov,
E.A.Dolomatova, D.M.Pykhteev*

FUNCTION OF KIDNEYS IN RATS WITH CADMIUM NEPHROPATHY UNDER CONDITIONS OF WATER AND SALT LOADING

Кафедра общей и клинической патофизиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

Установлено, что введение хлорида кадмия крысам в количестве 0,1 мг на 1 кг массы тела через 2 суток после введения вызывает нефротоксический эффект, который проявляется на уровне как фильтрации, так и канальцевого транспорта, что сопровождается нарушением ионорегулирующей функции почек. Также установлено, что в зависимости от состояния осмотического гомеостаза (в условиях водной и осмотической нагрузок) функция почек у контрольных и подопытных крыс изменяется. В сравнении с водной нагрузкой, при острой солевой нагрузке отмечается двукратное увеличение клиренса креатинина. Такая закономерность в контрольной группе крыс может интерпретироваться как реализация почечного функционального резерва (ПФР). Эффект повышения клиренса креатинина при использовании осмотической нагрузки сохраняется на фоне введения хлорида кадмия. Однако абсолютные значения прироста существенно меньше, что может быть обусловлено сокращением популяции действующих нефронов. На наш взгляд, уместно отметить, что нефротоксическое действие солей кадмия имеет ряд существенных особенностей в сравнении с сулемовой моделью почечной недостаточности, судя по меньшей степени падения клубочковой фильтрации; сохранности осморегулирующей функции почек, обеспечивающей формирование гипотонической и гиперосмотической мочи, соответственно при использовании водной и солевой нагрузок, что свидетельствует о большей сохранности противоточно-умножительного механизма почек.

Ключевые слова: белые крысы, хлорид кадмия, функция почек, острая солевая нагрузка.

ABSTRACT

It has been found that cadmium chloride (0.1 mg/1 kg of body mass) administered to rats induces nephrotoxic effect in two days, which manifests itself both at the level of filtration and of tubular transport that is accompanied by an impairment of ion regulating function of the kidneys. It has been also shown that function of the kidneys in control and experimental rats alters depending on the state of osmotic homeostasis (under conditions of water and osmotic loadings). A double increase of creatinine clearance was noted under acute salt loading as compared to the water loading. This regulation in the control group of rats can be interpreted as realization of the renal functional reserve. The effects of an increase of creatinine clearance, when using osmotic loading, are retained against the background of administration of cadmium chloride. But the absolute values of the increase is substantially less than that can be due to a cut down population of the acting neurons. It is thought to be reasonable to note that the nephrotoxic action of cadmium salts is rather specific as compared to the hydrargyrum chloride model of renal insufficiency judging by less reduction of glomerular filtration, retained osmoregulating function of the kidneys maintaining the formation of hypotonic and hyperosmotic urine when using water and salt loading respectively.

Key words: white rats, cadmium chloride, kidney function, acute salt loading.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы, техногенно-обусловленное поступление тяжелых металлов в организм человека оказывает существенное влияние на прирост числа ренальных дисфункций [1]. Популяционный анализ показывает, что наибольшую опасность представляют металлы: ртуть, кадмий, свинец. Установлено, что токсическое действие металлов данной группы характеризуется наличием нефротропного эффекта. Следует отметить, что такой металл, как кадмий, является одним из наиболее распространенных матери-

алов, используемых в современном промышленном производстве. При этом патогенетические механизмы нефротоксического действия кадмия и особенно состояние почечных функций при поступлении в организм различных количеств кадмия изучены недостаточно. В то же время, имеются сообщения о том, что кадмий способен оказывать прямой цитотоксический эффект на эндотелий [5] и нейроны головного мозга, угнетая их секреторную активность [4].

Целью данной работы было исследование осморегулирующей функции почек белых крыс,

Таблица 1

Влияние введения хлорида кадмия на показатели водно-солевого обмена в условиях водной нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=12	Через 48 ч. после введения хлорида кадмия (0,1 мг/кг) n=10
Осмоляльность плазмы, мосм/кг H ₂ O	303±1	304±1
Креатинин плазмы, мкмоль/л	85±5	136±11 p<0,01
Кальций плазмы, ммоль/л	2,96±0,09	2,75±0,05
Фосфаты плазмы, ммоль/л	2,5±0,1	2,4±0,1
Хлориды плазмы, ммоль/л	91±4	104±7
Клиренс креатинина, мкл/л	508±23	385±41 p<0,05

Таблица 2

Влияние острой солевой нагрузки 3% раствором хлорида натрия на показатели водно-солевого обмена у крыс после введения хлорида кадмия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=13	Через 48 ч. после введения хлорида кадмия (0,1 мг/кг) n=10
Осмоляльность плазмы, мосм/кг H ₂ O	336±3	338±5
Креатинин плазмы, мкмоль/л	35±4	87±8 p<0,01
Кальций плазмы, ммоль/л	3,00±0,11	2,74±0,14
Фосфаты плазмы, ммоль/л	2,5±0,1	3,0±0,1
Хлориды плазмы, ммоль/л	114±7	103±8
Клиренс креатинина, мкл/мин	1091±51	716±34 p<0,05

получавших хлорид кадмия в дозе 0,1 мг на 1 кг массы тела.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на беспородных крысах-самцах с массой тела 100-130 г. Раствор хлорида кадмия на изотоническом растворе вводили внутрибрюшинно из расчета 0,1 мг на кг массы тела (n=20). Контрольной группе крыс (n=25) вводили изотонический раствор, не содержащий кадмия. После введения крысы содержались в течение 48 часов на стандартном рационе при свободном доступе к воде. Водную нагрузку проводили внутрижелудочным введением отстоявшейся водопроводной воды в объеме 5% от массы тела (10 животных подопытной группы и 12 контрольных крыс). Острую осмотическую нагрузку (10 подопытных крыс, 13 – контрольные) проводили внутрижелудочным введением 3% раствора хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. В течение часа собирали мочу, крыс декапитировали под легкой эфирной анестезией. Кровь стабилизировали гепарином и проводили анализы плазмы крови и мочи. Концентрацию креатинина определяли фотометрически на спектрофотометре СФ-46 (Россия) в реакции с пикриновой кислотой, осмоляльность определяли криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), кон-

центрацию фосфатов, хлоридов, белка и кальция определяли фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46. Показатели функции почек рассчитывали с использованием стандартных формул. Статистический анализ проводили по общепринятой методике с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным, представленным в табл. 1, осмоляльность плазмы крови у крыс, получавших кадмий, достоверно не изменяется в условиях водной нагрузки, однако концентрация плазматического креатинина достоверно увеличивается на 60% на фоне достоверного снижения его клиренса. В то же время в условиях осмотической

нагрузки отмечается равное повышение осмоляльности внеклеточной жидкости в обеих группах и существенное снижение концентрации креатинина относительно животных, которым вводили воду. При этом концентрация креатинина в плазме крови существенно снижается, однако в группе крыс, получавших кадмий, она в 2 раза превосходит контрольные значения. Также зарегистрировано почти двукратное увеличение клиренса креатинина в обеих группах, однако у крыс, получавших кадмий, величина клиренса креатинина на 30% ниже, чем в контроле (табл. 2). Показатели, характеризующие деятельность почек в условиях водной нагрузки (табл.3), указывают, что на фоне неизменных величин абсолютного и относительного диуреза отмечается 10-кратное увеличение протеинурии после введения кадмия. В условиях острой осмотической нагрузки (табл.4) также не отмечено существенных межгрупповых отличий показателей абсолютного и относительного диуреза. В то же время концентрация креатинина в группе крыс, получавших кадмий, в 2 раза выше контрольных величин, а концентрация и экскреция белка увеличивается в 2 раза в обеих группах по сравнению с результатами, полученными при водной нагрузке. В табл. 5 приведены сведения о состоянии осморегулирующей функции почек при водной нагрузке. Следует отметить, что в данных

Таблица 3

Показатели деятельности почек крыс при введении хлорида кадмия в условиях водной нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=12	Через 48 часов после введения хлорида кадмия (0,1 мг/кг) n=10
Диурез, мл/ч	3,0±0,3	2,7±0,5
Относительный диурез, %	59,3±11	62,4±14
Креатинин мочи, ммоль/л	0,74±0,13	1,19±0,19
Белок мочи, мг/л	11±1	133±21 p<0,01
Экскреция белка мг/ч	0,03±0,01	0,32±0,06 p<0,01

Таблица 4

Показатели деятельности почек крыс при введении хлорида кадмия в условиях острой солевой нагрузки 3% раствором хлорида натрия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=13	Через 48 ч. после введения хлорида кадмия (0,1 мг/кг) n=10
Диурез, мл/ч	4,0±0,3	3,2±0,5
Относительный диурез, %	87,7±7,2	85,1±9,3
Креатинин мочи, ммоль/л	0,64±0,06	1,21±0,11 p<0,01
Белок мочи, мг/л	32±2	243±27 p<0,01
Экскреция белка, мг/ч	0,12±0,01	0,73±0,08 p<0,01

условиях в группе крыс, получавших кадмий, отмечается увеличение осмоляльности мочи (в 2 раза), концентрации хлоридов (в 4,5 раза), фосфатов (на 30%) в моче. Также под действием кадмия возрастает экскреция хлора и осмотически активных веществ, существенно увеличиваются концентрационные показатели, рассчитанные для осмотически активных веществ и фосфатов. В условиях солевой нагрузки (табл.6) отмечается снижение концентрации фосфатов, тенденция к увеличению осмоляльности мочи и концентрации хлоридов под действием кадмия, кроме того, в подопытной группе животных имеет место повышение экскреции креатинина (на 50%). При этом концентрационный индекс креатинина в группе контрольных животных значительно выше, а концентрационный индекс для фосфатов также на 30% выше. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что нефротропный эффект кадмия достоверно регистрируется при поступлении достаточно низких его величин в организм животных. Наиболее характерными признаками изменения функции почек при этом, по результатам водной и солевой нагрузок, является протеинурия и снижение клиренса креатинина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные литературы и собственные результаты показывают, что избыточное потребление натрия оказывает существенное влияние на функциональное состояние почек и механизмов гуморальной регуляции водно-солевого обмена [2,6,7]. При этом острая солевая нагрузка стимулирует повышение клубочковой фильтрации, как и в модельных исследованиях патогенеза нефропатий, вызванных солями ртути [2]. Возможно, такая закономерность обусловлена тем, что снижение клиренса креатинина под действием хлорида кадмия допустимо рассматривать, как компенсаторный механизм адаптации почки к снижению активности транспортных систем канальцевого отдела нефрона. Такие рассуждения подтверждаются увеличением показателей экскреции белка, особенно стандартизированными на единицу объема фильтрата, в условиях солевой нагрузки по сравнению с водной, свидетельствующими о повреждении проксимального отдела нефрона.

Наряду с этим, уместно отметить, что нефротропный эффект солей кадмия обладает некоторы-

ми признаками, качественно отличными от результатов наблюдений, полученных при изучении функции почек крыс в условиях сулемовой нефропатии. Например, не обнаружена олигурическая стадия поражения почек при введении кадмия, равно как не выявлено резкого снижения клиренса креатинина и нарушения осморегулирующей функции почек. При анализе величины осмоляльности мочи крыс, получавших кадмий в условиях водной и солевой нагрузки, зарегистрирована достаточно высокая способность почек формировать гипоосмотическую и гипертоническую мочу на фоне двукратного увеличения клиренса креатинина. При этом концентрационный индекс креатинина в условиях водной нагрузки существенно не отличается от контрольных значений, однако при острой осмотической нагрузке в группе крыс, получавших кадмий, данный показатель на 30% ниже контрольных значений. Сравнительный анализ изменения концентрационного индекса осмотически активных веществ у контрольных и подопытных животных в условиях водной и острой осмотической нагрузок показывает, что при водной нагрузке на фоне введения кадмия способность к поддержанию высоких концентрационных градиентов осмотически активных веществ все же достоверно снижается, что подтверждается повышением показателей осмоляльности мочи

Таблица 5

Показатели осморегулирующей функции почек крыс после введения кадмия в условиях водной нагрузки ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контроль n=12	Через 48 ч после введения 0,1 мг/кг CdCl ₂ n=10
Осмоляльность мочи, мосм/кг H ₂ O	132±14	238±21 p<0,01
Хлориды мочи, ммоль/л	10±3	46±7 p<0,01
Фосфаты мочи, ммоль/л	5,9±0,4	7,8±0,5 p<0,05
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,0±0,1	2,9±0,3
Экскреция осмотически активных веществ, мосм/ч	0,35±0,04	0,58±0,06
Экскреция хлоридов, ммоль/ч	0,030±0,002	0,120±0,011 p<0,01
Экскреция фосфатов, ммоль/ч	0,016±0,001	0,017±0,002
Фракционная экскреция белка, мг/мл фильтрата	0,002±0,001	0,017±0,002 p<0,01
Концентрационный индекс креатинина	10,4±0,2	9,0±0,3
Концентрационный индекс осмотически активных веществ	0,43±0,03	0,78±0,05 p<0,05
Концентрационный индекс фосфатов	2,3±0,1	3,1±0,3

Таблица 6

Показатели осморегулирующей функции почек крыс после введения хлорида кадмия в условиях острой солевой нагрузки 3% раствором хлорида натрия ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Контрольная группа n=13	Через 48 ч после введения 0,1 мг/кг CdCl ₂ n=10
Осмоляльность мочи, мосм/кг H ₂ O	606±27	670±19
Хлориды мочи, ммоль/л	196±8	233±5
Фосфаты мочи, ммоль/л	11,1±0,4	9,33±0,5
Экскреция креатинина, мкмоль/ч	2,2±0,2	3,6±0,4 p<0,05
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/ч	2,15±0,08	2,07±0,07
Экскреция хлоридов, ммоль/ч	0,71±0,02	0,74±0,01
Экскреция фосфатов, ммоль/ч	0,037±0,002	0,029±0,002
Фракционная экскреция белка, мг/1 мл фильтрата	0,002±0,001	0,018±0,001 p<0,01
Концентрационный индекс креатинина	21,1±0,4	14,3±0,7 p<0,01
Концентрационный индекс осмотически активных веществ	1,80±0,05	2,14±0,02
Концентрационный индекс фосфатов	4,5±0,3	3,2±0,5 p<0,05

и экскреции хлоридов. Однако в условиях острой осмотической нагрузки мы не наблюдаем статистически значимых межгрупповых отличий показателей концентрационных индексов осмотически активных веществ. Также не выявлено отличий величин осмоляльности плазмы у крыс, получавших кадмий, в сравнении с контрольными значениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сопоставление показателей функционального состояния почек крыс в условиях введения кадмия при водной и осмотической нагрузках показывают, что острое введение гипертонического раствора хлорида натрия приводит к двукратному увеличению клиренса креа-

тинины как в контрольной, так и в подопытной группах крыс, что свидетельствует о реализации почечного функционального резерва [3]. При этом абсолютные показатели скорости клубочковой фильтрации на фоне введения кадмия в среднем на 30% ниже контрольных величин как при водной, так и при гипертонической нагрузках. Отсутствие существенных межгрупповых отличий показателей диуреза и более высокие уровни экскреции осмотически активных веществ после введения кадмия при водной нагрузке в совокупности свидетельствуют, что при меньшей канальцевой загрузке почечные потери осмотически активных веществ увеличиваются вследствие снижения интенсивности канальцевой реабсорбции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. - М.: Медицина, 1991. - 496 с.
2. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.00.16. Киевский государственный медицинский институт. - Киев, 1987. - 38 с.
3. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительным и животным белком на функциональное состояние почек у здоровых людей// Нефрология. - 1997. - Т.1, №2. - С.79-84.
4. Biczyski M., Crechowicz K. Activity of neurosecretory cells in preoptic nuclei (NPO) and of the cells in subcommissural organ (SCO) of hypothalamus in edible frog (*Rana esculenta*) after acute and chronic intoxication with cadmium acetate// Acta biol. - 1992. - Vol.20. - P.79-90.
5. Kishimoto T., Oguri T., Ohno M. et al. Effect of cadmium (CdCl₂) on cell proliferation and production of EDRF (endothelium-derived relaxing factor) by cultured human umbilical arterial endothelial cells// Arch. Toxicol. - 1994. - Vol.68, N9. - P.555-559
6. Loffing J., Pietri L., Aregger F. et al. Differential subcellular localization of EnaC subunits in mouse kidney in response to high- and low-Na diets// Am.J.Physiol.: Renal. Physiol. - 2000. - Vol.279, N2. - P.F252-F258.
7. Singer D.R.J., Markandu N.D., Buckley M.G. et al. Contrasting endocrine responses to acute oral compared with intravenous sodium loading in normal humans// Am.J.Physiol.: Renal. Physiol. - 1998. - Vol.274, N1. - P.F111-F119.

Поступила в редакцию 07.04.2002 г.

© С.В. Лапин, А.А. Тотолян, 2002
УДК 616-018.2:616.61-07

С.В. Лапин, А.А. Тотолян

ДИАГНОСТИКА ПОРАЖЕНИЙ ПОЧЕК ПРИ СИСТЕМНЫХ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

S. V. Lapin, A. A. Totolyan

THE DIAGNOSTICS OF RENAL IMPAIRMENTS IN SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES

Лаборатория клинической иммунологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: системные заболевания соединительной ткани, васкулиты, криоглобулинемии, синдром Гудпасгера, поражения почек, диагностика, иммунологические методы.

Key words: systemic diseases of the connective tissue, vasculites, cryoglobulinemias, goodpasture's syndrome, renal diseases, diagnosis, immunological methods.

Системные аутоиммунные заболевания представляют собой группу орган-неспецифичных аутоиммунных заболеваний, способных поражать разные органы и системы. Их ранняя диагностика особенно важна в нефрологии, так как позволяет раньше начать специфическое лечение, что обычно позволяет сохранить функцию почек. К системным аутоиммунным заболеваниям относятся ревматические заболевания, васкулиты, а также инфекционно-аллергические процессы.

Системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) обладают полиморфной клинической картиной, в которой поражение почек часто стоит на первом месте [3]. Основной при-

чиной гломерулонефритов среди системных заболеваний является системная красная волчанка (СКВ). Это аутоиммунное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся появлением аутоантител ко многим компонентам клеток. В основе патогенеза СКВ, по всей видимости, лежит нарушение процессов апоптоза различных клеточных популяций, прежде всего кератиноцитов и лимфоцитов, что сочетается с иммунным ответом в отношении компонентов апоптотических телец, содержащих большое количество рибонуклеопротеинов и ДНК [5]. Антитела, реагирующие с рибонуклеиновыми кислотами и рибонуклеопротеидами ядра и цитоплазмы, получили название

Таблица 1

Тип свечения при непрямой иммунофлуоресценции и АНА

Тип свечения на Нер-2	Специфичность антитела	Характеристика антигена	Заболевание
Гомогенный/ периферический	ДсДНК	ДНК хроматина	СКВ
Гранулярный	Гистоны Sm	H1, H2A, H2B, H3 и H4 Белки B', B, D, E, F, связанные с U1-U6 RNP	Лекарственная СКВ Маркер СКВ
	RNP PCNA	Белки A и C связанные с U1RNP 36 кДа белок, связанный с ДНК полимеразой	СКВ, с. Шарпа СКВ с поражением почек и ЦНС
	Ro/SS-A La/SS-B Scl-70	52, 60 кДа связанный с Y1-Y5 RNA 48 кДа, связан с РНК полимеразой 3 70 кДа антиген склеродермии	С. Сьегрена, СКВ С. Сьегрена Системная склеродермия
	PCNA	Белок, ассоциированный с ДНК полимеразой δ	СКВ
Центромерный Ядрышковый	Антицентромерный Крупногранулярный	CENP A, B, C Фибриллярин	CREST – синдром Системная склеродермия
Цитоплазматический	анти Jo-1	тРНК синтетазы	Дерматомиозит

антинуклеарных антител. Антинуклеарные антитела (АНА) представляют собой целое семейство, насчитывающее более 200 разновидностей антител, направленных к разным аутоантигенам (табл. 1). Они представляют собой основной серологический маркер группы СЗСТ и встречаются более чем у 90% больных с СКВ, системной склеродермией, синдромом Сьегрена, смешанным заболеванием соединительной ткани, дермато- и полимиозитом.

Спектр конкретных разновидностей АНА, встречающийся у того или иного больного СКВ, связан с особенностями клинической картины заболевания, а у пациентов, имеющих в сыворотке специфический набор АНА, наблюдается особенное течение заболевания, отличное от симптоматики больных, не имеющих этих антител. Так, у больных СКВ с клиникой гломеруло-нефрита выявляются антитела к двуспиральной ДНК, а у больных с преимущественно кожными проявлениями заболевания отмечаются антитела к рибонуклеопротеинам [11]. Это делает серологическую диагностику СКВ чрезвычайно важной не только для постановки диагноза, но и при определении прогноза заболевания.

Основным тестом, используемым в диагностике СКВ и других СЗСТ, является выявление АНА с помощью непрямой иммунофлюоресценции. Тесты по определению АНА стоят в ряду наиболее часто выполняемых серологических тестов и, без сомнения, являются самым часто выполняемым клиническим анализом в практических иммунологических лабораториях во всем мире.

В нашей стране основным методом выявления АНА является выявление антинуклеарного фактора на криосрезах тканей лабораторных животных. Этот метод позволяет получить полуколичественный результат, определяющий максимальный титр разведения сыворотки пациента, при котором сохраняется свечение ядер. Среди недостатков теста можно отметить его низкую чувствительность, кроме того, использование тканей лабораторных животных не позволяет установить присутствие в сыворотке некоторых разновидностей АНА.

Более совершенным методом выявления АНА является тест непрямой иммунофлюоресценции с использованием перевиваемой клеточной линии HEp-2 в качестве субстрата. Он позволяет не только определить титр содержания АНА в сыворотке, но и достоверно описать тип свечения ядра, который несет для клинициста важную информацию. Тип свечения зависит

от присутствия конкретных аутоантител в сыворотке крови больного, на основе чего можно сделать предварительное заключение относительно тех разновидностей АНА, которые имеются в данной сыворотке [1].

В практической работе обычно используется 6 основных типов свечения ядра клетки, определяемых врачом-лаборантом с помощью люминесцентного микроскопа: гомогенный, периферический, гранулярный, ядрышковый, центромерный и цитоплазматический.

Гомогенный тип свечения предполагает наличие антител против нуклеопротеинов или антител к гистонам. Он встречается у больных с СКВ и лекарственной волчанкой, а также у больных со склеродермией. Периферический тип свечения обнаруживается у больных с антителами к двуспиральной ДНК и выявляется преимущественно у больных с СКВ. Высокие титры АНА, дающие гомогенный и периферический типы свечения, часто встречаются у больных СКВ с поражением почек. При выявлении высоких титров АНА требуется дальнейшее обследование больных в отношении наличия антител к двуспиральной ДНК.

Гранулярный тип является наиболее часто встречающимся и, одновременно, наиболее неспецифическим, так как характерен для сыворотки больных, содержащей множество разновидностей АНА, таких как Sm, nRNP, La/SSB, PCNA. Кроме того, гранулярный тип преобладает в сыворотках крови у 5% клинически здоровых лиц. Он отмечается у больных СКВ с преимущественным поражением кожи, и поражение почек у таких больных встречается реже, чем при выявлении гомогенного или периферического типов свечения.

Нуклеолярный (ядрышковый) тип флюоресценции определяется у больных с системным склерозом при наличии антител к компонентам ядрышка, таким как РНК-полимераза 1.

Центромерный тип флюоресценции отмечается при появлении антител к центромерам хромосом, и обнаруживается только в делящихся клетках. Его присутствие характерно при CREST варианте склеродермии.

Более детально спектр выявляемых АНА можно описать с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА). Необходимо отметить иммуноферментные тест-системы, позволяющие проводить скрининговое обследование для обнаружения АНА у ревматологических больных. Отличие тест-систем для скрининга состоит в том, что в инкубационную лунку по-

мещается смесь антигенов (экстрагируемый ядерный антиген), и положительный результат теста указывает на наличие у больного одной или одновременно нескольких разновидностей АНА. Отрицательный результат такого теста более чем в 95% случаев позволяет исключить СКВ, лекарственную волчанку, синдром Сьегрена, смешанное заболевание соединительной ткани, системную склеродермию, дерматомиозит и CREST- синдром. Однако использование смеси антигенов, а не одного очищенного антигена, приводит к увеличению частоты ложноположительных результатов. В связи с этим, после положительного результата такого скринингового обследования необходимо выполнить иммунофлюоресцентный тест, а затем соответствующие специфические тесты.

Антитела к двуспиральной ДНК (дсДНК) специфичны для СКВ и обнаруживаются приблизительно у 40-70% больных [10]. Антитела к дсДНК являются высокоспецифическим маркером СКВ, что позволяет широко их использовать в диагностике этого заболевания.

Основным методом выявления антител к ДНК в нашей стране является ИФА. Однако надо учитывать, что дсДНК имеет свойство деспирализоваться при прикреплении к пластику иммуноферментного планшета. Антитела к дсДНК перекрестно реагируют с односпиральной ДНК (осДНК), что затрудняет интерпретацию результатов теста при использовании дсДНК, загрязненной осДНК. С другой стороны, антитела осДНК, встречающиеся при различных аутоиммунных и инфекционных заболеваниях, включая СКВ, лекарственную волчанку, ревматоидный артрит, хронический активный гепатит и инфекционный мононуклеоз, распознают денатурированные одноцепочечные фрагменты дсДНК. Таким образом, ИФА тест для выявления антител к дсДНК очень неспецифичен, что значительно снижает ценность определения антител этим методом.

Для выявления высокоспецифичных антител к дсДНК может быть использован метод непрямой иммунофлюоресценции с использованием простейшего *Crithidia luciliae* в качестве субстрата. Это простейшее близкое к роду трипаносом, у основания жгутика несет гигантскую митохондрию, содержащую плотно упакованную кольцевую суперспиральную молекулу ДНК, без ассоциированных РНК и нуклеопротеинов. Эта молекула дсДНК представляет идеальный субстрат для непрямой иммунофлюоресценции. Обладая несформированным ядром, *C. luciliae*

является плохим материалом для выявления АНА, но при наличии у больного антител к дсДНК, реагирующих с ДНК в кинетопласте, определяется яркая флюоресценция на конце клетки, несущем жгутик.

Иммунофлюоресценция на *C. luciliae* представляет собой высокоспецифичный, но нечувствительный метод. Это позволяет использовать иммунофлюоресценцию для первичного скрининга и полуколичественного определения концентрации антител к дсДНК, после чего необходимо применение более чувствительного, но неспецифичного ИФА теста.

Наш опыт применения метода иммунофлюоресценции на *C. luciliae* позволяет подтвердить высокую специфичность данного теста. Антитела к дсДНК обнаруживаются у 45% больных и встречаются исключительно у пациентов с СКВ и поражением почек [2].

Антитела к дсДНК ответственны за развитие волчаночных васкулитов и люпус-нефрита. Титры антител к дсДНК тесно коррелируют с концентрацией IgG-содержащих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови больных СКВ. Классические исследования элюатов из почечных клубочков больных, умерших от СКВ, указывают на повышенную концентрацию антител к дсДНК в элюате по сравнению с их концентрацией в сыворотке. Это позволило заподозрить значение иммунных комплексов, содержащих антитела к дсДНК, в патогенезе поражения почек при СКВ. Обнаружение способности как одно-, так и двухспиральной ДНК связываться с базальной мембраной клубочка способствовало укреплению теории об иммунокомплексном поражении почки при СКВ, приводящего *in situ* к образованию иммунных комплексов в клубочке, активации компонента с потреблением его сывороточных резервов и развитию воспалительных инфильтратов, приводящих к *lupus nephritis* [8].

Выявление антител к дсДНК и гипокомплементемии представляет собой незаменимые диагностические тесты, выявляющие категорию больных с высоким риском развития волчаночного гломерулонефрита. Имеется прямая корреляция между нарастанием титра антител к дсДНК, выраженностью гипокомплементемии и тяжестью волчаночного нефрита.

Практически у всех больных с активными почечными формами СКВ отмечаются антитела к дсДНК. У больных СКВ с высоким содержанием высокоаффинных антител к дсДНК наблюдается высокий риск развития волчаноч-

ного гломерулонефрита. Однако можно заметить, что аффинность антител к дсДНК в сыворотке представляет собой постоянно меняющуюся величину. Во время ремиссии титры высокоаффинных антител к дсДНК постепенно возрастают и их сывороточные уровни максимальны непосредственно перед вспышкой гломерулонефрита [12].

Особая роль в ведении больных СКВ отводится мониторингу концентрации антител к дсДНК для профилактики обострений. При этом динамике концентрации антител к дсДНК придается большее прогностическое значение даже по сравнению с их абсолютным содержанием. Нарастание титра антител к дсДНК (удвоение титра в течение 3 месяцев) и гипокомплементемия предшествует развитию гематурии и протеинурии в 90% наблюдений. Биопсии почек у таких больных почти всегда выявляют наличие значительных иммуноопосредованных альтераций, даже в отсутствии клинических проявлений обострения. Увеличение титра анти-дсДНК антител в течение нескольких недель является предвестником вспышки СКВ, что может быть установлено при ежемесячном мониторинге их концентрации в сыворотке крови. Раннее распознавание этих состояний наряду с активной иммуносупрессивной терапией играет значимую роль в снижении смертности и инвалидизации у больных с поражением почек при СКВ. Рекомендуются профилактическая терапия больных с нарастанием титра антител к дсДНК вплоть до его снижения и восстановления нормальных концентраций факторов комплемента в сыворотке крови больных.

Ряд современных исследований, выполненных для оценки значимости мониторинга концентраций антител к дсДНК, указывают на то, что активная профилактическая терапия при повышении титра антител к дсДНК, при условии динамического ежемесячного контроля, снижает количество обострений при СКВ, что ведет к улучшению прогноза.

Мы предлагаем следующий алгоритм обследования больных с волчаночным поражением клубочка (схема 1). На первом этапе выполняется иммунофлюоресцентный тест для обнаружения АНА. Таким тестом может быть антиядерный фактор, но рекомендуется обнаружение АНА на HEp-2 клеточной линии с обязательным описанием типа иммунофлюоресценции. У больного с явной клинической кар-



Схема 1. Алгоритм иммунологического обследования больного с подозрением на СЗСТ.

Примечание: ЭЯА – экстрагируемый ядерный антиген, СЗСТ – системное заболевание соединительной ткани.

тиной СЗСТ при отсутствии антиядерного фактора требуется проведение ИФА скрининга антител к экстрагируемым ядерным антигенам (ЭЯА). Отрицательный результат этого теста позволяет с высокой вероятностью исключить вероятность СЗСТ, прежде всего СКВ, у данного больного.

Если у больного обнаружены гомогенный или периферический типы свечения, требуется определение антител к дсДНК с помощью непрямой иммунофлюоресценции на *C. lucilia* и дальнейшее количественное определение антител к ДНК методом ИФА.

Кроме того, при положительном результате иммунофлюоресцентного теста требуется определение конкретных разновидностей АНА у каждого больного.

Невозможно обойти вниманием возросшее значение иммунологических тестов в диагностике васкулитов. До недавнего времени отсутствие других диагностических подходов, кроме клинических и морфологических, в значительной мере затрудняло их выявление. Это нередко приводило к диагностическим ошибкам в связи с полиморфной клинической картиной и сходством симптоматики между системными заболеваниями соединительной ткани и васкулитом. У больных с ревматическими жалобами начинается поиск системного заболевания соединительной ткани, когда прежде всего необходимо исключить диагноз васкулита. Проведение на этом этапе иммунологического обследования может сократить время постановки окончательного диагноза и избавить от анализа зачастую неоднозначных клинических данных.

Системные васкулиты представляют собой группу аутоиммунных заболеваний, ведущим проявлением которых является некротизирующее воспалительное поражение сосудистой стенки. Существует множество различных классификаций васкулитов. На сегодняшний день

общепризнана классификация Конференции в Чапелл-Хилл 1994 года, в основе которой лежит калибр пораженных сосудов [4].

Кожа и почки, благодаря обильной васкуляризации и мелкому калибру сосудов, поражаются прежде всего иммунокомплексными, лейкоцитокластическими васкулитами, получившими термин васкулитов гиперчувствительности. Термин лейкоцитокластический васкулит используется для описания процесса, обнаруживаемого микроскопически в стенке сосуда кожи. Основными его признаками являются фибриноидный некроз стенки сосуда с инфильтрацией полиморфноядерными нейтрофилами, некоторые из которых разрушаются с образованием характерного ядерного дебриса, обусловленный иммунными комплексами и сопровождающийся высоким содержанием ЦИК. Гистологическая картина иммунокомплексного поражения почек значительно варьирует от диффузно пролиферативного гломерулонефрита до склерозирующих форм [7].

Обычно лейкоцитокластический васкулит развивается на фоне другого заболевания или представляет собой реакцию гиперчувствительности в отношении экзогенного агента – вирусного гепатита, стрептококка и др. В число возможных причин развития поражения почек входят различные инфекционные заболевания сопровождающиеся геморрагической сыпью, прием лекарственных препаратов, сыпчатая болезнь, паранеопластические процессы, заболевания соединительной ткани, дефицит факторов комплемента, васкулиты при пересадках органов и т.д. Все эти состояния характеризуются появлением в сыворотке крови больного ЦИК, оседающих на стенках мелких сосудов.

Имеется два основных подхода к выявлению иммунных комплексов. Прежде всего, это анализ биопсий ткани с непосредственной визуализацией отложений иммунных комплексов с помощью прямой иммунофлюоресценции. С помощью прямой иммунофлюоресценции обнаруживаются отложения IgA в сосудах кожи при пурпуре Шенлейн – Геноха, что является одним из важнейших лабораторных исследований при установлении диагноза. На практике широко используется определение ЦИК в сыворотке крови. Обнаружение иммунных комплексов в сыворотке отмечается при ряде патологических процессов, при которых взаимодействие антигена и антитела протекает непосредственно в кровяном русле. Наблюдение за динамикой содержания ЦИК может быть использовано при

оценке клинической активности иммунокомплексных заболеваний, вследствие чего должно выполняться проспективно, наряду с определением других показателей, в частности острофазового ответа СОЭ, СРБ. Одновременно с содержанием ЦИК необходимо выполнять тесты, оценивающие систему комплемента, например СН50, содержание факторов комплемента С3 и С4 в сыворотке. Потребление комплемента наряду с увеличением содержания ЦИК служит признаком текущей активности иммунокомплексного васкулита и требует принятия активных мер.

Определение ЦИК в сыворотке менее информативно по сравнению с анализом биопсий ткани. Это связано с непостоянством выявления и, зачастую с отсутствием значимых концентраций ЦИК, даже при наличии морфологических и клинических доказательств иммунокомплексного повреждения ткани. Кроме того, высокое содержание ЦИК может обнаруживаться у клинически здоровых людей. Выявление иммунных комплексов *in situ* является морфологическим тестом, и если в развитии заболевания подозревается иммунный процесс, то при возможности должна осуществляться биопсия ткани.

При подозрении на участие в иммунокомплексном процессе внешнего антигена – вирусных гепатитов, стрептококка – требуется проведение серологических тестов, позволяющих выявить сенсibilизацию организма к данному этиологическому фактору.

Одной из разновидностей ЦИК являются криоглобулины – иммунные комплексы, состоящие исключительно из иммуноглобулинов, способные образовывать нерастворимые конъюгаты при температурах ниже температуры ядра человеческого тела. Наиболее часто этот вид патологии встречается у 40-50-летних людей, причем женщины поражаются в 3 раза чаще мужчин.

Выделяют 3 типа криоглобулинопатий. Криоглобулины первого типа характеризуются присутствием в плазме моноклонального иммуноглобулина, обычно IgM или IgG. Основными причинами его возникновения являются лимфопролиферативные заболевания, в частности миелома, макроглобулинемия Вальденстрема, хронический лимфоцитарный лейкоз и различные формы лимфом. Криоглобулины выявляются только у 20-30% больных с миеломой, и только у половины больных с криоглобулинемией первого типа отмечаются клинические проявления, связанные прежде всего с увеличением вязкости крови, такие, как головные боли,

нарушения зрения, геморрагии сосудов сетчатки и синдром Рейно.

При втором типе отмечаются криоглобулины смешанного состава, включающие в себя моноклональный компонент, обычно РФ класса IgM, и поликлональный IgG. Этот тип криоглобулинемий часто встречается изолированно, представляя собой эссенциальную (смешанную) криоглобулинемию. Иногда у больных со смешанной криоглобулинемией выявляется гепатит С. Наличие криоглобулинов сопровождается снижением содержания факторов С4 и С1q, что позволяет думать об активации комплемента по классическому пути.

Смешанная криоглобулинемия характеризуется тяжелыми клиническими проявлениями, напоминающими системный васкулит с триадой, сочетающей разнообразные поражения кожи – от пурпуры до геморрагического некроза, боли в суставах и гломерулонефрит у 50% больных.

Криоглобулинемия третьего типа является наиболее часто встречающейся разновидностью данной патологии, и представлена смешанными иммунными комплексами поликлональных криоглобулинов, в составе которых обычно отмечается поликлональный ревматоидный фактор класса IgM. Третий тип встречается у больных с СКВ, другими СЗСТ, постстрептококковым гломерулонефритом, подострым бактериальным эндокардитом, цитомегаловирусными инфекциями, инфекционным мононуклеозом. Особенно часто он отмечается у больных с хроническими вирусными гепатитами, и картина васкулита, сопровождающаяся обнаружением криоглобулинов третьего типа, может явиться первым проявлением этого заболевания.

Лабораторная диагностика васкулитов сосудов среднего и крупного калибра существенно обогатилась благодаря описанию феномена ANCA при сегментарно-некротизирующем гломерулонефрите. Эта разновидность аутоантител представляет собой сывороточные факторы, реагирующие с антигенами азурофильных гранул нейтрофилов. ANCA встречаются при ряде нозологических форм, обобщенных под названием ANCA-ассоциированные васкулиты. К ним относятся гранулематоз Вегенера, синдром Чарг-Штраусса, микроскопический полиартериит, быстро прогрессирующий гломерулонефрит с полулуниями (табл. 2) К этой группе заболеваний относят также классический узелковый полиартериит, хотя ANCA выявляется только у 10% пациентов.

Таблица 2

Частота обнаружения ANCA при васкулитах

Заболевание	Встречаемость cANCA/PR3	Встречаемость pANCA/MPO
Идиопатический гломерулонефрит с полулуниями	50%	50%
Микроскопический полиангиит	10%	50%
Гранулематоз Вегенера	90%	20%
Синдром Чарг-Страусса	10%	75%
Классический узелковый полиартериит	5%	15%

Антинейтрофильные антитела были обнаружены с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, метода, который по сей день широко используется в клинике для определения ANCA. При флюоресцентной микроскопии можно отметить несколько основных типов свечения в цитоплазме клеток. Характерный цитоплазматический тип ANCA или cANCA (cytoplasmic) получил название благодаря флюоресценции гранул, локализующихся в цитоплазме между долями ядра лейкоцита. Этот преобладающий тип ANCA в сыворотке больных гранулематозом Вегенера – тяжелого заболевания, проявляющегося триадой поражения носоглотки, легких и почек, а также другими васкулитами, протекающими с преимущественным поражением почек. Он встречается у 50% больных микроскопическим полиангиитом и реже – у больных другими некротизирующими васкулопатиями и идиопатическим некротизирующим гломерулонефритом с полулуниями. Клеточной мишенью cANCA является протеиназа 3 [6].

Антинейтрофильные антитела типа pANCA (perinuclear) как бы очерчивают доли ядра клетки. Они отмечаются как при быстро прогрессирующем гломерулонефрите, так и при гранулематозных васкулитах без поражения почек, например при синдроме Чардж-Штраусса. Этот тип ANCA наиболее неспецифичен и отмечается при воспалительных заболеваниях кишечника, ревматоидном артрите. Мишенью pANCA является миелопероксидаза – основным микробицидным ферментом азурофильных гранул, генерирующим кислородные радикалы.

Неспецифический тип свечения, так называемая xANCA, встречается редко и был описан при многих аутоиммунных заболеваниях. Описан целый перечень антигенов, к которым относятся другие белки в составе гранул нейтрофилов: лактоферрин, эластаза, катепсин

G, BPI (bactericidal/permeability increasing protein).

Таким образом, ANCA представляет собой класс аутоантител, направленных на различные составляющие цитоплазмы клеток миелоидного ряда. Выявление ANCA в клинике, в основных чертах похоже на выявление АНА при системных заболеваниях. Данные иммунофлюоресцентного метода дополняются результатами антиген-специфичных исследований, позволяющих установить конкретную разновидность аутоантител.

Титры ANCA при гломерулонефрите являются клинически значимыми и коррелируют с активностью заболевания. Высокий титр аутоантител служит основанием для патогенетической иммуносупрессивной терапии. Титр ANCA увеличивается в среднем за месяц до начала очередного обострения заболевания. Ежемесячный мониторинг содержания ANCA необходим для предсказания рецидива заболевания и патогенетическая терапия может предупредить развитие заболевания. Показано, что терапия, проводимая на основании мониторинга ANCA, способна эффективно предотвращать рецидивы гранулематоза Вегенера и ANCA-ассоциированных гломерулонефритов. Затихание процесса или подавление активности васкулита при эффективной цитостатической терапии приводит к элиминации антител у 95% больных, причем у 75% больных сероконверсия происходит в течение ближайших 6 месяцев после достижения клинической ремиссии процесса.

Надо отметить, что хотя С-реактивный белок лучше отражает уменьшение активности аутоиммунного воспаления на фоне эффективной терапии, мониторинг ANCA позволяет отличить рецидив ANCA-ассоциированных васкулитов от других заболеваний, таких как тромбоз легочной артерии или инфекция. Это особенно важно в связи с тем, что маркеры острофазового ответа неприменимы при дифференциальной диагностике этих состояний.

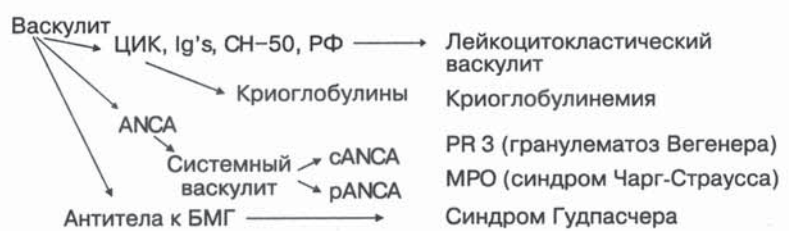


Схема 2. Алгоритм иммунологического обследования больного с подозрением на системный васкулит.

Примечание: БМГ – базальная мембрана клубочка, PR3- протеиназа 3, MPO – миелопероксидаза.

Клиника легочных кровотечений и мочевого синдрома часто требует дифференциальной диагностики системного васкулита и синдрома Гудпасчера – аутоиммунного заболевания, связанного с иммунной реакцией в отношении компонентов базальной мембраны. При синдроме Гудпасчера у больных появляются комплемент-фиксирующие антитела класса IgG, реагирующие с неколлагеновым доменом б3- цепи коллагена IV типа [9]. Этот домен играет особую роль в образовании поперечных сшивок между цепями коллагена IV типа, который является основным компонентом базальных мембран легких и почек. Синдром Гудпасчера характеризуется линейными отложениями IgG по капиллярной стенке клубочка, что приводит к выраженной иммунной реакции. Антитела к базальной мембране клубочка могут быть выявлены как с помощью реакции непрямой иммунофлюоресценции, так и с помощью ИФА с антигеном базальной мембраны.

Общая схема диагностики васкулитов приведена на схеме 2. Она учитывает тот тип поражения, который предполагается у больного и указывает скрининговые и подтверждающие тесты.

Основные иммунологические маркеры поражения клубочка приведены в табл. 3. Использование этой панели тестов, на наш взгляд, будет ценным подспорьем не только для нефрологов, но и для других клиницистов, которым приходится иметь дело с нефрологическими больными.

Заключая, хочется отметить что информативность и надежность данных иммунологического теста во многом зависят от взаимодействия

Таблица 3

Иммунологическая диагностика поражений клубочка

Антиядерный фактор (АНФ)	Системные заболевания соединительной ткани
Антитела к дсДНК (<i>C. lucilia</i>)	СКВ с поражением почек
Стрептококковая серология (стрептолизин, стрептокиназа)	Постстрептококковый гломерулонефрит
Антинейтрофильные цитоплазматические антитела (ANCA)	Васкулиты
Антитела к базальной мембране клубочка	Синдром Гудпасчера

клинициста и лабораторного сотрудника. Врач должен представлять себе основы лабораторных методов, их недостатки и преимущества. С другой стороны, обратная связь клиницист – врач-лаборант позволяет улучшить точность диагностики, выявить слабые места лабораторной службы и способствовать их устранению. Только активное сотрудничество с иммунологической лабораторией способно обеспечить клиницисту надежные, осознанные результаты анализов, и повысить эффективность их использования в клинике.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лапин С.В., Тотолян А.А. Антиядерные антитела: лабораторные тесты и диагностическое значение // Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3, № 1. – С. 35-50.
2. Лапин С.В., Тотолян А.А. Возможности иммунологической лаборатории в диагностике аутоиммунных заболеваний // Медицинская иммунология. – 2002. – Т.3. – № 2. – С. 201.
3. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
4. Bruce I.N., Bell A.L. A comparison of two nomenclature systems for primary systemic vasculitis // Br. J. Rheumatol. – 1997. – Vol. 36, N.4. – P. 453-458.
5. Casciola-Rosen L.A., Anhalt G., Rosen A. Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes // J. Exp. Med. – 1994. – Vol. 179, N.4. – P. 1317-1330.
6. Falk R.J., Nachman P.H., Hogan S.L., Jennette J.C. ANCA glomerulonephritis and vasculitis: a Chapel Hill perspective // Semin. Nephrol. – 2000. – Vol.20, N 3. – P. 233-243.
7. Frank M.M., Lawley T.J. Immune-complex diseases // Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th ed. – McGraw-Hill, 1994.
8. Ravirajan C.T., Rowse L., MacGowan J.R., Isenberg D.A. An analysis of clinical disease activity and nephritis-associated serum autoantibody profiles in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study // Rheumatology. – 2001. – Vol.40, N 12. – P. 1405-1412.
9. Salama A.D., Levy J.B., Lightstone L., Pusey C.D. Goodpasture's disease // Lancet. – 2001. – Vol.358, N 9285. – P. 917-920.
10. Spronk P.E. Imunoactivation in SLE: parameters of disease activity and guideline for treatment // PhD Thesis. Groningen. – 1995. – 60 p.
11. Tebbe B., Mansmann U., Wollina U. et al. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients // Acta Derm. Venerol. – 1997. – Vol.77, N.4. – P. 305-308.
12. Ter Borg E.J. Indicators of disease activity and disease patterns in systemic lupus erythematosus. Immunological and serological studies // PhD Thesis. Groningen. – 1990. – 89 p.

Поступила в редакцию 16.05.2002 г.

© К. М. Сергеева, Н. Н. Смирнова, 2002
УДК 616.61-022.15-053.2

К. М. Сергеева, Н. Н. Смирнова

ВТОРИЧНЫЕ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ*

K.M.Sergeeva, N.N.Smirnova

SECONDARY NEPHROPATHIES IN CHILDREN

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

Ключевые слова: вторичные нефропатии, детская почка.

Key words: secondary nephropathy, infant kidney.

Почки вовлекаются в любой патологический процесс, поскольку являются одним из главных органов, поддерживающих гомеостаз организма в любом возрасте. Клинические проявления многих заболеваний у детей в значительной степени зависят от степени зрелости органов мочеобразования и мочевыделения.

В первые месяцы жизни функциональная незрелость нефрона проявляется низкой клубочковой фильтрацией, пониженной способностью к реабсорбции воды, ограничением функции концентрирования, поддержания осмотического и кислотно-основного равновесия, склонностью к задержке фосфатов, натрия и к потере калия. Весьма неблагоприятным вмешательством в процесс развития почек и организма в целом служит преждевременное прекращение кормления материнским молоком. Существенное влияние на величину гломерулярной фильтрации оказывает механизм гломерулярно-тубулярной связи. Физиологическое значение этого механизма состоит в том, чтобы обеспечить равновесие клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции: при избыточном поступлении воды и осмотически активных веществ в канальцы снижается гломерулярная фильтрация, защищая тем самым весь нефрон от перегрузки. У новорожденных и детей первых месяцев жизни выведение избытка воды идет крайне медленно, причем в основном за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации, в то время, как реабсорбция осмотически свободной воды остается неизменной. Выведение избытка воды в этом возрасте не сопровождается задержкой

натрия, как это имеет место в зрелом организме. Это говорит о том, что у новорожденных осуществляется не осмо-, а волюморегуляция. Для экскреции избытка жидкости в первые месяцы жизни существенное значение имеет форсированная фильтрация. После года механизмы выведения избытка жидкости при проведении водной нагрузки развиваются таким образом, что вклад форсированной гломерулярной фильтрации уменьшается, а степень канальцевой реабсорбции растет. Значительные индивидуальные колебания в «созревании» механизма гидроуреза позволяют выделить 3 типа реакции на водную нагрузку: 1) «детский», при котором увеличение диуреза связано в основном с повышением скорости клубочковой фильтрации и лишь очень мало – с подавлением канальцевой реабсорбции; 2) «переходный», при котором реакция гидроуреза начинается за счет повышения гломерулярной фильтрации, а продолжается благодаря торможению канальцевой реабсорбции, в результате чего интенсивность этих двух механизмов уравновешена; 3) «взрослый», при котором гидроурез обусловлен только канальцевыми процессами. К 4-5 годам у 1/3 детей сохраняется «детский» тип гидроуреза, у 2/3 выявляется «переходный». Показано, что в 4-5 лет, так же как у детей более раннего возраста, в условиях гипергидратации диурез сопровождается нарастанием натрийуреза. Значимое снижение выведения катиона («натрийсберегающая реакция») в ответ на водную нагрузку отмечается только с 7-8 лет, а отчетливо проявляется только в 10-11 лет. В 7-8 лет «детский», «переходный» и «взрослый» типы гидроуреза встречаются примерно с одинаковой частотой. Только начиная с 10-11 лет исчезает «детский» тип, а «переходный» постепенно сменяется «взрослым». Таким образом в отноше-

* Вторичные нефропатии у детей. Пособие для врачей. Авторы: д.м.н., проф. К.М.Сергеева, д.м.н., проф. Н.Н.Смирнова. Утверждено на заседании секции по урологии Ученого совета МЗ РФ от 29 ноября, 1999 г. Протокол № 4. Печатается в сокращении.

Классификация вторичных нефропатий у детей

Этиологический агент	Основной патогенетический механизм	Наиболее повреждаемые структурные элементы	Характер патологии
1. Инфекция (бактериальная, вирусная). 2. Токсины (в том числе – экзопатологи). 3. Иммунологические реакции. 4. Метаболические нарушения.	1. Воспаление инфекционное (бактериальное или вирусное). 2. Воспаление асептическое – иммунопатологические реакции. 3. Гипоксия как результат нарушения гемодинамики почек. 4. Дисэлектролитемия. 5. Метаболические нарушения. 6. Сочетание двух или нескольких механизмов.	1. Сосуды и клубочки. 2. Канальцы. 3. Интерстиций.	1. Функциональные нарушения нефрона. 2. Преходящий мочевого синдром. 3. Инфекция мочевых путей, острый пиелонефрит. 4. Острый и хронический гломерулонефрит. 5. Интерстициальный нефрит. 6. Нефротический синдром. 7. Вторичные обменные нарушения.

Примечание: оценить влияние изменения функционального состояния почек на основную патологию: отягощает состояние и резко ухудшает прогноз; существенно не влияет на течение основного заболевания; изменения функции почек носят компенсаторный характер для поддержания гомеостаза.

нии регуляции осмотического баланса в ответ на гипергидратацию возрастные особенности определяются вплоть до периода полового созревания. Аналогичная возрастная динамика почечных функций существует в ответ на гиперосмоляльные нагрузки. Важно подчеркнуть, что к 10-11 годам основные показатели гомеостатических функций почек достигают значений, характерных для взрослых, только в оптимальных условиях функционирования в здоровом организме. «Критические» периоды созревания почек совпадают с таковыми в развитии сердечно-сосудистой системы: 1-2 года, 4-6 лет, пубертатный период.

Межорганные структурно-функциональные связи между почками и другими системами, такими как сердечно-сосудистая, пищеварительная, дыхательная, в детстве выражены сильнее из-за ограниченных резервных возможностей, что проявляется особенно ярко в условиях патологии.

Сочетание патологии органов мочевой системы с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной и сердечно-сосудистой систем далеко не редкое явление. Это могут быть состояния, связанные с хромосомными болезнями, генными мутациями; возможно воздействие единого этиологического фактора – бактериального или вирусного. Общий патогенетический механизм реализуется через иммунопатологические реакции, либо в связи с гипоиммунным состоянием. В последнем случае возможно развитие микробно-воспалительного процесса в разных органах при воздействии разных возбудителей. Особое место в сочетанной патологии занимает антропогенное экологическое воздействие.

При анализе характера поражения почек при любых «непочечных» заболеваниях прак-

тически важно различать, является ли патология почек проявлением основного заболевания, его осложнением, возможным, но не обязательным для основной патологии, либо обострением нефро-урологической патологии, спровоцированным непочечным заболеванием. Попытки систематизировать вторичные нефропатии в педиатрии весьма затруднительны. Для практических целей необходимо получить несколько характеристик: 1) этиологический агент (инфекция, токсины, в том числе – экзопатология, иммунопатологические реакции, метаболические нарушения; 2) основной патогенетический механизм (бактериальное или вирусное воспаление, иммунопатологические реакции, гипоксия как результат нарушения гемодинамики почек, дисэлектролитемия, метаболические нарушения); 3) структурные элементы почки, наиболее повреждаемые при вторичной нефропатии (сосуды и клубочки, канальцы, интерстиций); 4) характер патологии. Подробная схема предлагаемой классификации приведена в таблице.

Изменения в почках при острых вирусных заболеваниях. Исследования последних лет указывают на возрастание значимости вирусной инфекции в развитии нефропатий как у детей, так и у взрослых. Вирурия наблюдается при многих общих вирусных заболеваниях – паротит, корь, краснуха, герпес, грипп, полиомиелит, аденовирус, вирусы Коксаки В, ЕСНО9. особое место занимают вирусы гепатита В и С.

Вирусы в отличие от бактерий могут проходить через неповрежденный почечный фильтр. Можно выделить 3 основных механизма поражения мочевой системы при острых вирусных инфекциях: 1) патологический процесс вызывается непосредственно вирусами; 2) вирусная ин-

фекция провоцирует развитие иммунных процессов; 3) вирусы предрасполагают к бактериальной инвазии.

По данным нашей клиники педиатрии, на фоне ОРВИ изменения мочевого осадка отмечены в 52,4% случаев. Главным образом они являются следствием токсикоза. Выявлена значимая корреляция между температурной реакцией и величиной лейкоцитурии и гематурии. Транзиторные изменения в моче (гематурия, протеинурия, лейкоцитурия) отмечены у 32,7% больных. Наиболее постоянно выявлялась микрогематурия (от 1-5 до 15 эритроцитов в поле зрения), на втором месте – протеинурия (в разовых порциях «следы» – 0,249 г/л). Лейкоцитурия на высоте ОРВИ фиксировалась у отдельных больных. Эти изменения держатся в острый период ОРВИ (со 2-5-го дня в течение 2-3 недель) при отсутствии бактериурии. В статусе больных изменений при этом, как правило, не происходит. Экстраренальные симптомы (повышение артериального давления, пастозность, дизурия, слабо положительный симптом поколачивания по пояснице) выражены слабо и держатся не более 3 суток. Тем не менее отмеченные изменения позволяют говорить о непосредственном поражении мочевых путей вирусной инфекцией.

В острый период заболевания величина гематурии и протеинурии в значительной мере обусловлены сосудистой проницаемостью. Исследование взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и сосудистой проницаемостью позволяют говорить, что на величину клубочковой фильтрации влияет «отрицательная» сосудистая проницаемость, при которой имеет место движение белка и воды из кровяного русла в ткани. В остром периоде ОРВИ «отрицательная» сосудистая проницаемость отмечается примерно у половины больных, в периоде реконвалесценции – у одной трети. В почках наряду с водой и белком в интерстициальное пространство «пропотевают» и форменные элементы, попадающие в мочевой осадок. Сосудистая проницаемость остается повышенной и в периоде реконвалесценции, что указывает на сохраняющуюся активность заболевания и вызывает необходимость дальнейшего наблюдения за детьми, имевшими мочевой синдром.

При изучении анамнеза детей, перенесших ОРВИ с почечным синдромом, у ряда детей отмечена повторяемость изменений в почках при каждом новом респираторном заболевании. Такие дети должны включаться в группу риска

по развитию нефропатии. Кроме того, доказана самостоятельная роль вирусов в развитии цистита – аденовирусы 11 и 21 типов, вирус герпеса. Геморрагический цистит у детей наблюдался в 1,8% при ОРВИ. Он чаще развивался в первые сутки заболевания. Характерным является быстрое развитие геморрагических изменений в мочевыводящих путях и столь же быстрое их угасание. Макрогематурия прослеживалась в течение 1-2 суток, сопровождалась дизурией, болями в области мочевого пузыря. Боли держались 1-2 суток, в это время в моче обнаруживались сгустки крови. Массивная гематурия не вызывает стойкой анемизации. Количество эритроцитов крови у больных не ниже $4,1 \times 10^{12}/л$, гемоглобина – 115 – 140 г/л; отмечались лейкоцитоз, эозинофилия в острой стадии, небольшой сдвиг лейкоцитарной формулы влево.

По результатам наблюдений у ряда больных вирусная инфекция играет триггерную роль, вызывая обострение хронического пиелонефрита (1,32%) и хронического нефрита (0,44%). Появление у больных мочевого синдрома в виде протеинурии и гематурии при ОРВИ требует диспансерного наблюдения с обязательным исследованием мочи и функции почек при очередном заболевании.

При ОРВИ показана возможность формирования хронического интерстициального нефрита (ТИН). Грипп, аденовирусная инфекция и другие респираторные вирусы могут способствовать активации эндогенной Коксаки-вирусной инфекции, персистирующей в тканях мочевой системы. При формировании ТИН в подобных случаях большое значение в генезе нефропатий имеют гемодинамические нарушения, наличие у ребенка дисплазии почек. Клиническим эквивалентом ТИН является прогрессирующее снижение оптической плотности мочи и лейкоцитурия; при функциональном исследовании почек – снижение экскреции водородных ионов и аммония, а также – максимального гидроуреза, снижение функции осмотического концентрирования; при ультразвуковом исследовании почек – наличие гипертрофированных почечных пирамид.

При сохраняющейся протеинурии и гематурии после перенесенного ОРВИ, а также при подозрении на ТИН с целью восстановления стабильности клеточных мембран целесообразно использование токоферола в дозе 0,5 – 1 мг/кг массы тела в течение 6-8 недель 3,44% ретинола по 1 капле на год жизни и ангиопротекторов (продектин, ангионин) в дозе 20-25 мг/кг массы

тела в сутки в 2-3 приема в течение 3-6 месяцев. При упорном сохранении гематурии и протеинурии курс может быть продлен до 9 месяцев или проведен повторно после 3-месячного перерыва.

Роль вирусов гепатита В и С в возникновении патологии почек у детей. Высокая частота инфицирования вирусом гепатита В при гломерулонефрите как у детей, так и у взрослых по сравнению с уровнем инфицирования в общей популяции известна давно. Считается, что иммунные комплексы, содержащие HbsAg, могут играть первичную патогенетическую роль в возникновении гломерулонефрита. У детей поверхностный антиген гепатита В связывают преимущественно с мембранозной формой гломерулита, клинически проявляющейся нефротическим синдромом. В последние годы в этиологии гломерулонефрита, особенно его мембранозных форм у детей, помимо поверхностного антигена вируса гепатита В обсуждается возможная роль других антигенов данного вируса, в частности HbeAg, HbcAg.

По результатам проведенного нами исследования у большинства детей, больных гепатитом, имеет место нарушение клубочковой фильтрации по пробе на очищение по эндогенному креатинину. Характерны значительные нарушения функции почек в первые дни болезни (уровень клубочковой фильтрации не превышал 50-70 мл/мин, канальцевая реабсорбция воды составляла 92-94,5%) с последующей стабилизацией на 4-й неделе и с тенденцией к повторному снижению функции почек на 40-50-й дни болезни в случаях затяжного течения гепатита. У 50% больных в периоде разгара заболевания однократно отмечались изменения в моче (белок от «следов» до 0,33 г/л, эритроциты от единичных до 3-4 в поле зрения). У 3% больных диагностирован пиелонефрит в сроки от 3 до 5 недель от начала гепатита, что способствовало затяжному течению болезни.

Изменения почек при острых кишечных инфекциях у детей. Структурно-функциональные изменения в органах мочевой системы можно обнаружить при всех острых кишечных инфекциях. При брюшном тифе и паратифах описаны специфические пиелонефриты и циститы. В отношении шигелл наряду с интраканаликулярным и лимфогенным путями доказана возможность кратковременного распространения возбудителя в самые ранние сроки заболевания.

Основные изменения вне кишечника обусловлены воздействием токсинов и потерей жидкости. В почках при дизентерии возможно развитие дистрофических изменений нефротелия, иногда описывается некроз сосудистых петель клубочка. В просвете капсул клубочков нередко накапливается серозная жидкость. На более поздних стадиях болезни возникают умеренно выраженные воспалительные изменения в межуточной ткани и клубочках, которые иногда расцениваются как интракапиллярный нефрит.

Степень поражения почек при кишечной коли-инфекции определяется тяжестью и длительностью заболевания. Даже при отсутствии клинических проявлений дисфункции почек при колиэнтерите всегда имеет место нарушение внутривисцеральной гемодинамики. Сосудистые изменения пропорциональны продолжительности заболевания. ДВС-синдром в сосудах почек детей первых месяцев жизни мало выражен, очевидно, из-за низкой активности факторов свертывания и тенденции к повышению активности фибринолитической системы.

Изменения в канальцах вторичны из-за ишемии; гистологически определяется зернистая дистрофия преимущественно проксимального отдела нефрона. Изменения в почках детей раннего возраста, умерших от острых кишечных инфекций, соответствовали морфологическим изменениям при острой почечной недостаточности (ОПН) у взрослых, но выраженность изменений уступала степени повреждения почек у взрослых, что соответствует клинической малосимптомности ОПН у детей раннего возраста. Диагностические трудности связаны с отсутствием олигурической фазы ОПН как таковой. При проведении инфузионной терапии следует строго следить за балансом жидкости для своевременного выявления относительной олигурии, т.е. уменьшения диуреза по отношению к количеству вводимой жидкости.

Патогенез поражения почек при острой кишечной инфекции у детей многостадийный. Основным повреждающим фактором является гипоксия, обусловленная сосудистыми изменениями в результате эндотоксического поражения сосудов, характерного для кишечного токсикоза и токсико-инфекционного шока и усиленного прессорным действием биологически активных аминов. Сочетание нарушений периферического кровообращения, водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия, структурных и ультраструктурных повреждений органов и тканей, сопровождающихся усиленными

ми процессами катаболизма, недостаточностью функции печени и почек, снижением процессов микроциркуляции, приводит к синдрому эндогенной интоксикации. Особенности синдрома эндогенной интоксикации при кишечных инфекциях у детей, возникающего в результате первичного ответа на инфекционный агент, являются значительные потери воды и электролитов с рвотой и жидким стулом. Развивающийся при этом эксикоз играет большую роль в патогенезе поражения почек. Он с одной стороны уменьшает объем циркулирующей крови, а с другой – предъявляет повышенные требования к реабсорбции, вызывая быстрое истощение энергетических ресурсов и повреждение эпителия канальцев. Клинические эквиваленты этих процессов – снижение диуреза, протеинурия, наличие в моче осадке гиалиновых и зернистых цилиндров, возможна незначительная азотемия.

Регенераторно-восстановительные процессы начинаются рано, но выражены слабо. Это диктует необходимость включать в схему диспансерного наблюдения за реконвалесцентами коли-инфекции контроль за анализами мочи и функцией почек. Поскольку у детей раннего возраста стандартные функциональные пробы, такие, как определение клиренса эндогенного креатинина, пробы с водной депривацией и нагрузкой, классическая проба по Зимницкому, проводить затруднительно, можно рекомендовать тест на ритм спонтанных мочеиспусканий с определением объема каждой порции мочи, а также ее удельной плотности, значения pH и наличие белка в каждой порции. При хорошем контакте врача с матерью пациента этот тест не вызовет затруднений даже в амбулаторных условиях.

Поражение почек при иерсиниозах (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз) может проявляться в разной степени – от изолированного мочевого синдрома до ОПН. ОПН встречается при дизентерии и заболеваниях, протекающих с колитическим компонентом, а также практически у всех детей, перенесших гиповолемический шок вследствие дегидратации. ОПН при острых кишечных инфекциях определяет прогноз заболевания. ОПН при кишечном токсикозе может быть преренальной и в результате паренхиматозного повреждения почек. При преренальной форме градиент осмоляльности мочи/осмоляльности плазмы выше единицы, оптическая плотность мочи остается нормальной или повышенной на фоне олигурии и азотемии, что свидетельствует о сохранении

реабсорбирующей функции почек. При этой форме ОПН необходима быстрая ликвидация нарушений водно-электролитного обмена с одновременным назначением вазоактивных препаратов, улучшающих почечный кровоток. Назначаются трентал, курантил внутривенно в дозе 0,5 мг/кг в сутки, допамин из расчета 2-3 мкг/кг в минуту. Применение мочегонных препаратов (лазикс) не показано, так как они усугубляют явления эксикоза. При паренхиматозной форме ОПН градиент осмоляльности низкий (ниже единицы), низкая удельная оптическая плотность мочи (меньше 1010) при наличии олигурии, азотемии и снижении натрия в плазме крови. При этой форме проводится резкое ограничение введения жидкости до 150-300 мл в сутки для компенсации внепочечных потерь и применяются большие дозы лазикса (одномоментно внутривенно 10-15 мг/кг). Параллельно используются препараты, улучшающие капиллярный органный кровоток (трентал, компламин). При отсутствии эффекта на протяжении суток, при быстром нарастании уровня креатинина и мочевины в плазме (5-6 ммоль/сутки) показан гемодиализ.

Неспецифические поражения почек при туберкулезе. Наряду со специфическим туберкулезным процессом в почках и значительно чаще, чем собственно туберкулез почек, в настоящее время наблюдаются неспецифические морфологические изменения в почках как отражение иммунопатологических процессов по типу гиперчувствительности к туберкулезной инфекции, но без непосредственной связи между почечной тканью и микобактериями туберкулеза. В качестве одной из «масок» туберкулезной инфекции наряду с обструктивным бронхитом, синуситами, инфекционно-аллергическими миокардитами и полиартритами, болезнями гастродуоденальной зоны признается существование пиелонефритоподобных заболеваний. Их патоморфоз определяется диффузными и узелковыми лимфоцитарными инфильтратами и неспецифическими васкулитами в сосудах микроциркуляторного русла. Для интерстициального нефрита, связанного с неспецифической реакцией на туберкулезную инфекцию, характерен лимфоцитарный или смешанный тип лейкоцитурii с преобладанием клеток почечного эпителия, стерильная моча, микропротеинурия изолированная или в сочетании с микрогематурией. Интерстициальный нефрит ведет к ряду метаболических и функциональных нарушений:

активации фосфолипаз с усилением оксалурии и кальциурии, к повышению концентрации мочевой кислоты в крови, к снижению тубулярных функций – в первую очередь – к снижению ацидо-аммониогенеза и концентрационному дефекту. Дифференциальный диагноз неспецифического интерстициального нефрита должен быть проведен со специфическим туберкулезным поражением почек, с токсическим поражением почек в ответ на назначение противотуберкулезных препаратов. Помимо трехкратного посева мочи на микобактерии туберкулеза и проведения экскреторной урографии необходимо определить, когда появилась микропатология в моче – до назначения туберкулостатических препаратов или через несколько недель после начала их приема. Показано положительное влияние противотуберкулезных препаратов на течение неспецифического интерстициального нефрита.

При обследовании детей с любой патологией необходимо использовать клинико-анамнестический комплекс, дающий представление о степени вовлеченности почек и органов мочевой системы. Объем обязательного лабораторного обследования должен включать серию общих анализов мочи с обязательным определением удельной оптической плотности и реакции мочи. Определение суточного диуреза в сопоставлении с количеством выпитой и введенной парэнтерально жидкости, тест на ритм спонтанных мочеиспусканий, измерение во венагрозочных условиях в сыворотке крови и моче концентрации креатинина, мочевины, натрия, хлора, калия, кальция, фосфатов, белка, а также характеристик кислотно-основного состояния.

Ультразвуковое исследование почек показано всем детям, у которых имеются клинические

или анамнестические указания на вовлеченность почек в патологический процесс. Метод ультразвуковой диагностики не имеет противопоказаний.

Показаниями для рентгено- и радиоизотопной диагностики служат данные ультразвуковой диагностики, указывающие на аномалию развития почек или на отклонение в размерах почек от возрастных параметров. Относительными противопоказаниями для этой группы исследований является ранний возраст, а также период полового созревания. Экскреторная урография противопоказана детям с хронической почечной недостаточностью, с единственной почкой, а также с высокой аллергической настроенностью. Детям, страдающим эпилепсией и имевшим судорожный приступ в анамнезе, все эндоскопические и внутривенные манипуляции проводятся только по строгим показаниям под защитой препаратов-антиконвульсантов.

Многолетний опыт работы кафедры педиатрии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П.Павлова, включающий наблюдение за более, чем 500 детьми с различной патологией, показал, что комплексное клинико-лабораторное обследование состояния почек при острых инфекционных и соматических заболеваниях позволяет не только выявлять вторичные осложнения со стороны почек, корректируя комплекс лечебных и профилактических мероприятий; предложенные схемы позволяют диагностировать врожденную и наследственно протекающую первичную патологию почек, проявившуюся на фоне основного заболевания.

Поступила в редакцию 24.04.2002 г.

© Д.Н.Паскалев, 2002
УДК 616.61-008.64-085.38:92

Д.Н.Паскалев

В НАЧАЛЕ ТЕРНИСТОГО ПУТИ: ИСТОРИЯ ПЕРВОГО ГЕМОДИАЛИЗА У ЧЕЛОВЕКА (1924)

D.N.Paskalev

THE WAY OF THE CROSS: HISTORY OF THE FIRST HUMAN HEMODIALYSIS (1924)

Клиника гемодиализа больницы "Святая Марина" медицинского университета им. проф. П. Стоянова, г. Варна, Болгария

Ключевые слова: история, гемодиализ, искусственная почка, Георг Хаас.

Key words: history, hemodialysis, artificial kidney, Georg Haas.

*Трудно определить границы
невозможного: то, что вчера казалось
мечтой, сегодня обретает черты надежды,
становясь реальностью завтра.*

Роберт Годдард

В 1747 году французский врач и философ La Metrie (1709 – 1751) опубликовал свой трактат, озаглавленный «L'homme machine». В своей замечательной работе он указывал, что человеческий организм представляет собой «очень сложную машину» и сравнивал органы человека с хорошо известными механическими устройствами [1]. Более чем два века спустя, замещение функций каких-либо человеческих органов с помощью так называемых «искусственных органов» стало одним из символов современной медицины высоких технологий. В настоящее время жизнь около 1 миллиона пациентов с почечной недостаточностью поддерживается с помощью хронического гемодиализа [4]. Первый сеанс гемодиализа у человека провел Georg Haas в октябре 1924 года в немецком городе Гессен [5,8,18,21].

Профессор G. Haas родился 4 апреля 1886 года в старом баварском городе Нюрнберге, в Германии. Он изучал медицину с 1904 по 1909 годы в университетах Мюнхена и Фрейбурга, а диплом доктора защищал в институте, где работал известный в то время патофизиолог Ludwig Aschoff (1866 – 1942). В 1911 году G. Haas приезжает в Страсбург, Эльзас, для дальнейшего постдипломного курса обучения в лаборато-

рии, руководимой Franz Hofmeister, ведущем в то время специалисте в области биохимии и физиологии. Там он приступил к изучению метаболизма аминокислот *in vivo* и начал эксперименты по удалению ряда промежуточных продуктов из крови животных с помощью диализа [5,18,21].

Термин «диализ» впервые применил в 1854 году шотландский химик Thomas Graham (1805 – 1869), который использовал его в научной литературе для описания феномена движения различных типов частиц через полупроницаемую мембрану под действием осмотического давления [5,8,20].

Уже через год, в 1855 году, немецкий ученый Adolph Fick (1829 – 1901) сформулировал фундаментальные законы диффузии. Он рассматривал диффузию как пассивный транспорт частиц через полупроницаемую мембрану вследствие разницы их концентраций по разные стороны мембраны [6]. В 1860 году W.Schumacher в Бонне, Германия, применил термин «мембранная диффузия», описывая транспорт частиц через мембраны, полученные из морских водорослей (*Caulerpa prolifera*) и коллодия. Он выполнил большую часть своих экспериментов, используя трубки из коллодия длиной 80 мм и внутренним диаметром 17 – 18 мм [20].

В своих экспериментах, проводимых в Страсбурге, G. Haas пропускал кровь животных через внутривенные тростниковые мембраны, приготовленные по методу, описанному R. Philippson, который также работал в лаборатории F. Hofmeister в 1902 году. Разработанный таким образом «тростниковый диализатор»

имел форму цилиндра длиной 15 см, объемом 8-10 мл и толщиной стенки мембраны 0,08 мм.

Philippson показал, что тростниковые мембраны проницаемы для различных кристаллоидов, но все белки, а также гликоген, трипсин и гирудин были не способны проходить через мембрану [15]. Однако, как можно было заключить, мембраны, полученные из тростниковых стеблей, не подходили для разделения больших количеств частиц из-за их небольшого размера и высокой механической чувствительности.

Разразившаяся вскоре Первая мировая война вынудила Г. Наас перебраться в город Гессен, где он прожил до своей кончины в 1971 году.

В 1916 году он получает академическую степень за свою научную работу: «Уровень индикана в крови человека в норме и при патологических состояниях». В своей статье, среди прочего, он указывает на роль индикана как полезного маркера для оценки тяжести поражения почек [21]. С 1921 по 1950 г профессор Г. Наас исполнял обязанности медицинского директора клиники «Medizinische Poliklinik» медицинского университета в Гессене [18,21].

В годы войны Г. Наас столкнулся, по его собственным словам, с многочисленными случаями так называемых «окопных нефритов», клинических состояний, часто прогрессирующих до фатальной уремии [9,11]. Любопытно, что в те же военные годы другой немецкий врач-нефролог Franz Volhard (1872 – 1950) публикует свою знаменитую работу «Лечение голодом и жаждой», в которой обосновывает свой взгляд на ведение больных в острую фазу заболевания. На самом деле жизнь огромного количества солдат была спасена благодаря этому простому способу лечения [17].

Г. Наас решает идти другим путем. В то время гипотеза о том, что уремия обусловлена накоплением ряда токсических веществ, существовала уже около 100 лет. Описывая изменения, наблюдаемые в органах почечных больных при посмертных вскрытиях, Richard Bright (1789 – 1858) отмечал в 1836 году: «Необычное состояние, при котором кровь больного «истощается» вследствие потери жизненно важных питательных веществ, само по себе может рассматриваться как важный причинный фактор, предрасполагающий к болезни. Химический состав крови меняется таким образом, что кроме мочевины, всегда определяемой в больших количествах, в крови, вследствие выпадения защитной функции почек накапливается ряд не-

известных, как правило, неопределяемых химическими способами веществ, ответственных за уремическое состояние» [3]. Длительное время единственными способами лечения уремии оставались повторные кровопускания, усиление потоотделения и ограничение белка в диете.

Г. Наас подчеркивал, что все эти действия не оказывали значимого эффекта [10, 11], а в некоторых случаях кровопускание противопоказано, так как усугубляет анемию и подавляет эритропоэз [11]. Он возвращается к старой идее очищения крови посредством диализа, методу, который он изучал в Страсбурге: «Исходя из представления, что уремия связана с накоплением веществ в норме, удаляемых с мочой, я предположил, что данные вещества можно удалить из крови посредством диализа; в связи с этим я пересмотрел мои предыдущие эксперименты по диализу, касающиеся метаболических исследований...» [11]. Г. Наас также отмечал преимущества предлагаемого им метода лечения диализом: «При использовании этого метода красные кровяные клетки, которые крайне важны для обеспечения респираторной функции, а также все белки крови сохраняются, а уремические токсины, содержащиеся в организме в повышенных количествах удаляются» [11].

Не имея доступа к последним научным публикациям из-за коммуникационных проблем, вызванных войной, Г. Наас не знал о работах таких ученых, как John Abel, Leonard Rowntree и В. Turner из фармакологической лаборатории университета Джона Хопкинса, Балтимор, США. Американцы были первыми учеными, реально применившими принцип диализа для удаления определенных веществ из крови живых животных: «...существуют многочисленные токсические состояния, при которых выделительные органы, в первую очередь почки, оказываются неспособными выводить из организма на должном уровне как собственные, так и поступившие извне вещества, присутствие которых в чрезмерных количествах несовместимо с жизнью. С целью обеспечения заместительной терапии таких угрожающих жизни состояний ... мы разработали метод, при котором кровь живых животных подвергается диализу экстракорпорально, а затем возвращается в естественное кровеносное русло без контакта с воздухом, что исключает инфицирование или возможность появления каких-либо изменений, угрожающих жизни больного» [2].

Ж. Abel с коллегами назвали метод «выводифузия», и описали его следующим образом:

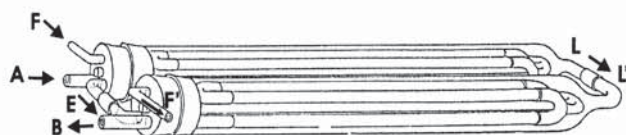


Рис. 1. «Искусственная почка» Джона Абеля (J.J. Abel и соавт. [2]). А – вход для крови, В – выход для крови, F – вход для диализирующего раствора, F' – выход для диализирующего раствора, Е – резиновый коннектор для трубок с кровью, LL' – резиновый коннектор для трубок с диализатом.

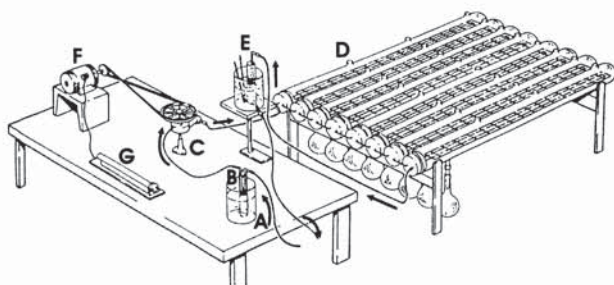


Рис. 2. «Kabinensystem» Георга Хааса (G. Haas [12]). А – магистраль для артериальной крови, В – контейнер для артериальной крови, С – трансфузионный насос по крови, D – батарея стеклянных цилиндров, содержащих U-образные коллоидные трубки, Е – контейнер для венозной крови, F – электромотор.

«Принцип метода заключается в подключении артерии животного посредством канюли к аппарату, состоящему из набора коллоидных трубок, погруженных в солевой раствор или сыворотку крови, и обеспечении возврата крови в организм с помощью другой канюли, соединенной с веной... Кровь, покидая артерию, течет внутри четко замкнутой системы и возвращается в организм в течение нескольких минут без контакта с воздушной средой, что исключает риск инфицирования. По мере движения крови по трубкам вещества, способные к диффузии, покидают кровь достаточно быстро через стенки трубок». В качестве антикоагулянта использовался гирудин. [2].

Вновь созданное устройство для очищения крови получило название «искусственная почка» [2]. Это было, по нашим данным, первое использование термина «искусственная почка», который не менялся все последующие годы вплоть до наших дней (рис. 1). J. Abel, L. Rowntree и V. Turner впервые продемонстрировали свой новый метод «выводиффузия» 10 ноября 1912 года в Балтиморе. В дальнейшем американцы представили свое изобретение в Лондоне и на конгрессе физиологов в Гронингене (Нидерланды) в 1913 году [2].

Работая большей частью на собаках, J. Abel с коллегами ни разу не применяли свою «искусственную почку» на человеке, несмотря на надежду использовать свой метод при

отравлениях и других состояниях, приводящих к острой почечной недостаточности.

В связи с началом Первой мировой войны резко снизился импорт пиявок как источника гирудина из Европы (Франция и Венгрия) и американские ученые вынуждены были прервать свои многообещающие исследования по методам очищения крови. Более чем 15 лет спустя J. Abel так комментировал эти события в письме к своему бывшему соратнику L. Rowntree: «...Я не переставая думал о том, как это несправедливо, что наша работа была прервана из-за прекращения поставок пиявок вследствие разразившейся Первой мировой войны...Я всегда был склонен считать, что данный метод (т.е. диализ) мог бы быть полезен в случаях острых отравлений ртутью. Если бы кровь могла бы очищаться каждый день или, по крайней мере, через день, то, возможно, удалось бы выводить больных из ступорозного и бессознательного состояний» [5].

Честь проведения первого сеанса диализа у человека принадлежит Georg Haas, который вернулся в 1919 году к гражданской медицинской деятельности в Гессене. Как отмечал он сам, ему удалось ознакомиться с работами трио из Балтимора (1924), а также с работами австрийского химика Fritz Pregl (1869 – 1930), лауреата Нобелевской премии за 1923 год, разработавшего метод по приготовлению мембран из коллодия [16]. Экспериментируя длительное время с различными типами мембран, G. Haas в итоге пришел к следующему заключению: «Я испытал различные типы диализаторов из разных материалов, мембраны животного и растительного происхождения, а также бумажные диализаторы. Наилучшие результаты были получены при использовании диализаторов из коллодия, что было связано с их структурой, диализными эффектами, безопасностью стерилизации и, что важно, возможностью получения диализаторов любой формы» [11]. По химической структуре коллодий (целлоидин) представляет собой тринитрат целлюлозы, эфир целлюлозы и азотной кислоты. Н. Brancnot, французский химик, впервые получил это вещество в 1833 году. Как упоминалось выше, W. Schumacher работал в основном с трубками из коллодия. Кроме того, И.И. Мечников, основоположник научных представлений о клеточном иммунитете, также использовал мембраны из коллодия в своих экспериментах по фагоцитозу в институте Пастера [20]. Таким образом коллодий доказал свою эффективность при исследованиях процессов

мембранной диффузии *in vitro* и в иммунологии. G. Haas сумел разработать диализатор с площадью мембраны 1512 – 2160 см². U-образная трубка из коллодия (общей длиной 120 см и объемом крови 110-120 мл) погружалась в ванну с диализатом (раствор Рингера или физиологический раствор), выполненную в виде стеклянного цилиндра [10,11]. G. Haas соорудил батарею из нескольких стеклянных контейнеров (рис. 2) с парными коллодиевыми диализирующими трубками и назвал свое устройство «Kabinensystem» [12,18,21].

Необходимо было решить проблему свертывания крови («Blutgerinsystem»). G. Haas протестировал многочисленные антикоагулянты, такие как пептоны, меланиновая кислота, неорганические соли, цитрат и другие, но все они обладали значительными токсическими эффектами и поэтому не использовались в дальнейших исследованиях. Вследствие многократных геморрагических летальных осложнений из-за использования неочищенного гирудина G. Haas был вынужден прекратить свои эксперименты на собаках (у кроликов подобные осложнения не выявлялись!). Только с момента появления на рынке очищенного гирудина G. Haas смог продолжить свою работу [9-11]. Большое влияние на него оказали работы Heinrich Necheles из Гамбурга и Georg Ganter (1885 – 1940) из Вюрцбурга. H. Necheles (1923) разработал полупроницаемые конические трубки, сделанные из брюшины животных, и провел диализ у собак с билатеральной нефрэктомией [5,18]. В 1923 году G. Ganter, еще один из зачинателей диализа, опубликовал свою классическую работу «Ueber die Beseitigung giftiger Stoffe aus dem Blute durch Dialyse» («Удаление токсических веществ из крови с помощью диализа»), в которой описывал опыт использования брюшины в качестве диализной мембраны у морских свинок [7].

После проведения серии экспериментов на собаках G. Haas решает опробовать метод диализа у больных с терминальной уремией. Первый сеанс гемодиализа у человека фактически был проведен в октябре 1924 года [5,8,18,21]. В январе 1925 года в статье «Klinische Wochenschrift» G. Haas привел краткое описание первого в истории медицины сеанса диализа у человека [9]. Поскольку, как отмечалось в статье, первый сеанс диализа проводился с целью доказать надежность и безопасность метода, то продолжительность процедуры составила только около 15 минут. В качестве антикоагулянта использовался очищенный гирудин. С

помощью хирурга von der Hutten под местной анестезией были установлены две сосудистые канюли в *a. radialis* и *v. cubitalis sin.* Процедура прошла без осложнений. С помощью определения концентрации индикана в крови и в диализате G. Haas рассчитал объем очищенной крови, составивший 150 мл. Воодушевленный, он так заканчивал свою статью: «Таким образом, мы теперь с большой степенью уверенности можем сказать, что процедура очищения крови с помощью диализа достаточно безопасна для больного» [9].

В феврале 1925 года G. Haas проводит второй сеанс диализа у молодого пациента с терминальной почечной недостаточностью. Процедура продолжалась уже около 30 минут, в качестве антикоагулянта снова использовался гирудин [5,8,18]. В 1926 году G. Haas проводит еще четыре процедуры гемодиализа у разных пациентов. Вследствие токсических эффектов не свободного от примесей гирудина продолжительность процедуры приходилось ограничивать 30-60 минутами [5,8,18]. Во время проведения последних сеансов диализа G. Haas установил кровяной трансфузионный насос между артерией и диализатором для преодоления сопротивления тока крови по вене. Таким образом, G. Haas впервые применил прототип современного кровяного насоса [18,21].

В 1928 году G. Haas сообщает результаты трех сеансов очистки крови («Blutwaschungen») у двух пациентов с терминальной почечной недостаточностью. Первому из них, мужчине весом 55 кг в очень тяжелом состоянии, несмотря на низкобелковую диету, диализ был проведен 13 января 1928 года. В качестве антикоагулянта впервые был использован только что появившийся гепарин. G. Haas провел так называемый фракционный диализ: у пациента забиралось 400 мл крови, проводилась гепаринизация (0,125 г гепарина в 20 мл физиологического раствора) и это количество крови циркулировало через диализатор в течение 30 минут. Для обеспечения экстракорпоральной циркуляции использовался кровяной трансфузионный насос. Искусственная почка представляла собой 3 стеклянных цилиндра, каждый из которых содержал U-образные коллодиевые трубки общей длиной 756 см и площадью поверхности 1512 см². Реинфузия крови происходила через кубитальную вену. Процедура повторялась 9 раз и общее количество удаленного остаточного азота составило 2,772 г [11].

G. Haas впервые обращает внимание на поразительный клинический эффект, продолжав-

шийся 6 дней после проведенного диализа: улучшилось самочувствие и настроение, исчезли рвота и головная боль, значительно улучшился аппетит [11]. Второму пациенту диализ был проведен 29 марта 1928 года и повторно 4 мая. Будучи проницательным клиницистом Г. Наас отметил снижение артериального давления и улучшение сердечного ритма в конце сеанса гемодиализа, а также временное уменьшение диуреза с 1000 – 1200 мл в сутки до сеанса гемодиализа до 500 мл в сутки после процедуры и предложил ряд объяснений наблюдаемых явлений [11].

Г. Наас также указал на уменьшение объема крови во время экстракорпоральной циркуляции и отметил потерю 100 мл воды с 400 – 500 мл крови за 30 минут гемодиализа. Данное явление объяснялось ультрафильтрацией за счет создания положительного давления в кровяной линии, а не осмотическими силами, поскольку в качестве диализирующего раствора использовался изотонический раствор Рингера. Далее Г. Наас рекомендует гемодиализ как метод лечения гипергидратированных пациентов с нефротическим синдромом [11]. В настоящее время гипергидратация, устойчивая к лечению обычными методами, является абсолютным показанием к незамедлительному проведению гемодиализа [14].

Обобщая те огромные трудности, с которыми ему пришлось столкнуться при проведении своих экспериментов, Г. Наас отмечал: «Я хотел бы сказать, что это был тернистый путь, поскольку, решив одну проблему, сразу сталкиваешься с новой...» [11]. Несмотря на трудности, автор заканчивал свою статью оптимистически: «Наш экспериментальный багаж невелик – только лишь три пробных сеанса гемодиализа, но это многообещающее начало, и, несмотря на ограниченное количество наблюдений, я уже с полной уверенностью могу сказать, что мы на верном пути и должны продолжить движение в выбранном направлении» [11].

К сожалению, новый метод лечения не нашел поддержки и понимания у виднейших немецких врачей, собравшихся на конгрессе в Висбадене: «удаление уремических токсинов не способно улучшить долгосрочный прогноз, так как не влияет на процессы сморщивания почек» [11]. Не найдя поддержки со стороны медицинского сообщества, Г. Наас был вынужден прервать свои многообещающие исследования в области диализа [8,18,20,21]. В одной из своих последних статей в 1952 году Г. Наас напоми-

нал медицинским кругам, что именно он, работая в Гессене, в Германии, впервые разработал и обосновал гемодиализ как новый терапевтический метод. Он также отмечал то огромное прогрессивное значение, которое имело внедрение в диализную практику новых диализных мембран, производимых из целлюлозы, и критически анализировал недостатки диализаторов из коллодия [13]. Как известно, William Thalhimer обнаружил, что так называемый целлофан, используемый при производстве колбас, может служить в качестве диализной мембраны. Его статья, опубликованная в 1938 году, содержала ссылки на работы Г. Наас [19].

В 1965 году, в Гессене, Georg Naas, был приглашен посетить только что оборудованный новый диализный центр в том же самом здании, где сорока годами ранее он выполнил первый в истории медицины сеанс гемодиализа у человека [21]. Его дело было продолжено...

Выражаю глубокую признательность моим коллегам 2-же Л. Стефановой и 2-же И. Тачевой за их дружескую поддержку и ободрение во время моих погружений в историю.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ламетри Ж. Человек – машина. - София: Наука и искусство, 1981. - С. 44-742.
2. Abel J.J., Rowentree L.G., Turner B.B. On the removal of diffusible substances from the circulation blood of living animals by dialysis // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1914. - Vol. 5. - P. 275-316.
3. Bright R. Tabular view of the morbid appearance in 100 cases connected with albuminous urine // Guy's Hospital Reports. - 1836. - P. 380-400.
4. Brown G., Moller S. Globaler Überblick über die im Jahre 2000 mit Nierenersatztherapie behandelten Patienten // Aktuelle Nephrologie (Fresenius). - 2001. - Bd. 34, N3. - S. 19-24.
5. Drukker W. Haemodialysis: a historical review // Replacement of renal function by dialysis (2nd ed.) / Ed. W. Drukker, F. Parson, J. Maher. - Boston: Martinus Nijhoff Publishers, 1983. - P. 3-52.
6. Fick A. Über Diffusion // Ann. Phys. Chem. - 1855. - Bd. 94. - S. 59-86.
7. Ganter G. Ueber die Beseitigung diffunder Stoffe aus dem Blute durch Dialyse // Münchener Med. Wochenschr. - 1923. - Bd. 70, N 50. - S. 1478.
8. Gottschalk C.W., Fellner S.K. History of the science of dialysis // Am. J. Nephrol. - 1997. - Vol. 17, N 3-4. - P. 289-298.
9. Haas G. Versuche der Blutwäsche am Lebenden mit Hilfe der Dialyse // Klin. Wochenschr. - 1925. - Bd. 4, N 1. - S. 13-14.
10. Haas G. Über Versuche der Blutwäsche am Lebenden mit Hilfe der Dialyse // Arch. Experiment. Pathol. Pharmacol. - 1926. - Vol. 116. - P. 158-172.
11. Haas G. Über Blutwäsche // Klin. Wochenschr. - 1928. - Bd. 7, N 29. - S. 1356-1362.
12. Haas G. Die Methoden der Blutwäsche // Abderhalden's Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. - 1935. - Bd. 8. - S. 717-755.
13. Haas G. Über die künstliche Niere // Dtsch. Med. Wochenschr. - 1952. - Bd. 77, N 52. - S. 1640-1641.
14. Man N.K., Zingraff J., Jungers P. Long-term hemodialysis. - Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1995. - P. 7-8.
15. Philippson P. Über die Verwendbarkeit der

Schilfschlauche zur Dialyse // Beitr. Chem. Physiol. Pathol.- 1902.- Bd. 1.- S. 80-82.

16. Pregl F. Beitrage zur Methodik des Dialysierverfahrens von E. Abderhalden // Fermentforschung.- 1914.- Bd. 1.- S. 7-12.

17. Sarre H. Klinik und Therapie der akuten diffusen Glomerulo-nephritis // Nierenkrankheiten /Ed. H. Sarre.- Stutgard: Georg Thieme Verlag, 1976.-S. 268-288

18. Seyffart G. Die erste Haemodialyse am Menschen (Georg Haas, 1886-1971) // Aktuelle Nephrologie (Fresenius). - 1988.- Bd. 21.-S. 337-341.

19. Thalheimer W. Experimental exchange transfusions for

reducing azothemia. Use of artificial kidney for this purpose // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.- 1938.- Vol. 37.- P. 641-643

20. Vienken J., Diamantoglou M., Henne W., Nederlof B. Artificial dialysis membranes: From concept to large scale production // Am. J. Nephrol.- 1999.- Vol. 19.- P. 355-362.

21. Wize mann V., Benedium J. Nephrology Dialysis Transplantation 70th Anniversary of Haemodialysis – The pioneering contribution of Georg Haas (1886-1971) // Nephrol. Dial. Transplant.- 1994.- Vol.-9, N12.- P. 1829-1831.

Поступила в редакцию 17.03.2002 г.

© А.Н. Васильев, А.А. Кисина, Н.Г. Михеев, Н.В. Васильева, Ю.О. Котовой, Е.М. Костерева, 2002
УДК 616.61-008.64-036.92-085.38-06:616-006.304

*А.Н. Васильев, А.А. Кисина, Н.Г. Михеев, Н.В. Васильева,
Ю.О. Котовой, Е.М. Костерева*

САРКОМА КАПОШИ У БОЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕМОДИАЛИЗА

*A.N. Vasiliev, A.A. Kisina, N.G. Mikheev, N.V. Vasilieva,
Yu.O. Kotovoy, E.M. Kostereva*

KAPOSI'S SARCOMA IN A CHRONIC RENAL PATIENT AGAINST THE BACKGROUND OF CHRONIC HEMODIALYSIS TREATMENT

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

Ключевые слова: Саркома Капоши, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ.

Key words: Kaposi's sarcoma, chronic renal failure, hemodialysis.

В последние годы в мире вырос интерес исследователей к саркоме Капоши, ранее считавшейся достаточно редкой опухолью, которая развивается преимущественно у пожилых мужчин и характеризуется длительным многолетним течением. Успехи современной иммунологии позволили выявить и изучить новую болезнь – синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), характерным проявлением которого является саркома Капоши с быстрым прогрессированием, генерализацией и летальным исходом.

Впервые заболевание было описано и выделено в самостоятельную нозологическую форму австро-венгерским дерматологом Капоши в 1872 г. В первоначальном названии «идиопатическая множественная пигментная саркома кожи» автор впоследствии заменил определение «пигментная» на «геморрагическая», что было обусловлено характерными сосудистыми изменениями в опухоли, телеангиоэктазиями и кровоизлияниями, определяющими ее цвет. Капоши также пересмотрел сам термин «саркома», заменив его на «саркоид», чем отразил способность узлов опухоли к самостоятельному регрессу, не свойственному истинным саркомам. Представления о природе этого заболевания развиваются и в настоящее время. Это нашло отражение в появлении множества новых названий болезни. Тем не менее, ни одна из существующих гипотез развития болезни не

может считаться исчерпывающей, поэтому заболевание продолжает носить то название, которое дал ему сам автор – «идиопатическая множественная пигментная саркома кожи», или – по имени автора – «саркома Капоши» [2].

Этиология заболевания до настоящего времени остается неясной. Имеются косвенные данные, позволяющие предположить причастность нескольких вирусов к возникновению саркомы Капоши. Это, прежде всего, вирусы группы Herpes: вирусы Эпштейна – Барра, цитомегаловирус и его ассоциации с вирусами Herpes simplex первого и второго типа, а также вирус Т-клеточного лейкоза человека. Так, ДНК и РНК вируса цитомегалии, а также вирус – специфические антигены часто обнаруживаются в клетках саркомы Капоши и некоторых раковых опухолей человека. Наличие высокого титра антител к цитомегаловирусу в сыворотке крови больных саркомой Капоши не позволяет опровергнуть их причинную взаимосвязь. Обсуждается возможность генетической предрасположенности к данному заболеванию. В последние годы появляется все больше данных о роли вторичных иммунных нарушений в возникновении ряда опухолей человека, в том числе – саркомы Капоши. Соматические заболевания и состояния, характеризующиеся глубоким угнетением гуморального и клеточного иммунитета, предполагают возможность развития других им-

мунозависимых заболеваний, в том числе – саркомы Капоши [3, 4].

Большинство исследователей относит саркому Капоши к заболеваниям системы фагоцитирующих мононуклеаров. Оно характеризуется пролиферацией эндотелиоцитов кровеносных и лимфатических капилляров. Системность этого процесса в настоящее время не вызывает сомнений. Саркома Капоши встречается почти повсеместно, преимущественно у мужчин в возрасте от 30 до 80 лет. Наиболее частым проявлением болезни является поражение кожных покровов. Возможно поражение кожи и слизистых оболочек любой локализации, однако типично расположение высыпаний на коже нижних конечностей. Характерным для заболевания является многоочаговость, распространенность и симметричность. Субъективно больных иногда беспокоит боль, ломота, жжение в узлах и инфильтратах, усиливающаяся при физическом напряжении. Боли могут быть постоянными или пароксизмальными, лишающими сна и приводящими к нетрудоспособности. Возможно появление зуда и отека конечности, парестезий. Чаще всего встречаются сосудистые пятна, узелки, бляшки, узлы и опухоли. Высыпные элементы обычно имеют красновато-синюшный или красновато-бурый цвет. Пятна бывают величиной от чечевицы до десятикопеечной монеты. Постепенно увеличиваясь, они могут достигать в диаметре 2-5 см. Поверхность пятен обычно гладкая, при диаскопии они не исчезают. Число их в начале болезни невелико, но постепенно увеличивается, достигая нескольких десятков и более.

Относительно ранним проявлением могут быть узелки сферической или полусферической формы, плотноэластической консистенции, размерами от чечевицы до горошины. Они имеют неровную поверхность, располагаются изолированно, сгруппированно, могут сливаться в большие узлы или бляшки, центральная часть которых принимает склеродермоподобный вид.

Из первичных и ранних элементов (пятен и узелков) формируются инфильтративные бляшки и опухолевидные образования. Они рельефно выступают над окружающей кожей, имеют неровную поверхность («апельсиновая корка») и плотноэластическую консистенцию. Для саркомы Капоши характерны плоские инфильтраты, которые располагаются не только поверхностно, но распространяются и на подлежащие ткани. Узлы при саркоме Капоши не способны к безграничному увеличению, как это

свойственно многим злокачественным опухолям, в частности, лимфомам. Однако у пациентов, получавших массивную иммуносупрессивную терапию, узлы быстро увеличиваются до величины грецкого ореха. Опухоли, как правило, располагаются изолированно, нередко сливаясь в объемистые, бугристые образования, которые могут изъязвляться. В результате распада опухоли образуются глубокие язвы с резко очерченными краями. Дно таких язв имеет бугристость, покрыто кровянисто-некротическим налетом. У отдельных больных в терминальной стадии язвы распространяются глубоко в подкожную клетчатку и осложняются кровотечением из эрозированных кровеносных сосудов [2].

Наряду с типичными элементами у больных саркомой Капоши наблюдаются петехиально-пурпурозные элементы со вторичным отложением гемосидерина. Геморрагии развиваются в области очагов поражения и на здоровой коже.

Еще одним важным проявлением саркомы Капоши является отек кожи. В начале заболевания отек может быть непостоянным. Отечная кожа сначала не меняет своей обычной окраски, но по мере развития болезни приобретает синюшно-багровый, темно-фиолетовый или аспидный цвет. Отек и разрастание соединительной ткани приводят к увеличению плотности пораженной кожи, так что она не захватывается в складку, кажется плотно спаянной с подлежащими тканями. Поверхность кожи первоначально гладкая приобретает бугристость, покрывается папилломатозными и бородавчатыми гиперкератотическими разрастаниями бурого и даже черного цвета, между которыми возникают болезненные эрозии, издающие резкий неприятный запах. Более глубокие язвы обильно выделяют лимфу. Объем конечностей может увеличиться в 1,5-2 раза. Многие авторы объясняют отек лимфостазом, связанным с основным опухолевым процессом. При саркоме Капоши наблюдается как новообразование, так и расширение кровеносных и лимфатических сосудов, что может сопровождаться появлением лимфангиоматозных образований на тыле кистей и стоп.

В терминальной стадии болезни обнаруживается лимфоаденопатия, что считается неблагоприятным признаком.

Саркома Капоши – системное заболевание, при котором в стадии диссеминации наблюдается не только поражение кожи и подкожной клетчатки, но и практически всех внутренних органов. Чаще всего очаги саркомы Капоши

возникают в пищеварительном тракте, дыхательных путях, поверхностных и глубоких лимфоузлах, особенно ретроперитонеальных и мезентериальных. Значительно реже обнаруживается поражение почек, печени, надпочечников, яичек, головного и спинного мозга; еще реже – сердца и эндокринных желез. Лишь у 10% больных саркомой Капоши наблюдаются объективные и субъективные признаки поражения внутренних органов: боли, перфорация желудочно-кишечного тракта и желудочно-кишечное кровотечение в результате изъязвления узлов. Описаны поражения костей [7].

Продолжительность жизни больных с саркомой Капоши в значительной мере зависит от наличия поражения внутренних органов. При их наличии продолжительность жизни больных составляет 7-12 месяцев, без них – от 5 до 8 лет и более.

Клинические проявления болезни очень многообразны. Выделяют 3 основных формы течения саркомы Капоши: острую, подострую и хроническую. Высокая частота заболеваемости саркомой Капоши среди лиц, длительно получавших иммуносупрессивную терапию по поводу других заболеваний, а также клинические особенности течения саркомы у этой категории больных, позволили выделить еще одну форму болезни – иммуносупрессивную.

Острая форма болезни характеризуется прогрессирующим течением, выраженной общей интоксикацией и высокой лихорадкой, генерализованным поражением кожного покрова с наличием множественных узелково-узловатых и опухолевидных образований на конечностях, лице, туловище. Часто наблюдаются поражения лимфатических узлов и внутренних органов. Встречается либо у очень молодых, либо у очень пожилых людей. Быстрая генерализация процесса, нарастание симптомов интоксикации и кахексии служат причиной смерти больных в ближайшие месяцы от начала заболевания. Срок жизни таких больных колеблется от 2 месяцев до 2 лет. Эта форма течения встречается приблизительно у 10% больных саркомой Капоши.

Подострая форма характеризуется менее быстрым и не столь злокачественным течением. Генерализация кожных высыпаний встречается реже, а длительность заболевания без лечения может достигать 2-3 лет от момента появления первых клинических признаков.

Хроническая форма – относительно доброкачественная, с медленным течением, постепенным прогрессированием кожных поражений в виде

пятнисто-узелковых и бляшечных высыпаний. Длительность заболевания достигает 8-10 лет.

Иммуносупрессивная форма – острая, чрезвычайно злокачественная, возникающая на фоне массивной терапии иммунодепрессантами ранее существовавших заболеваний. Она имеет ряд клинических особенностей, отличающих ее от острой формы: характерное внезапное появление множественных узелковых образований, быстро увеличивающихся в размерах и превращающихся в опухоли, редкость пятнистых и бляшечных высыпаний, стремительное прогрессирование процесса, частое поражение внутренних органов, резистентность к проводимой терапии. Клинические проявления могут напоминать капиллярную гемангиому («пиогенную» гранулему) и некоторые другие сосудистые опухоли [5].

Патоморфология саркомы Капоши, как и ее клинические проявления отличаются многообразием, обусловленным не только стадийностью патологического процесса, но и клинко-анатомическими особенностями каждого наблюдения, затрудняющими раннюю диагностику заболевания. Однако, по мнению большинства исследователей, для гистологической картины саркомы Капоши характерны два кардинальных признака, которые являются опорными в постановке диагноза: беспорядочное новообразование сосудов и пролиферация веретенообразных клеток.

О роли иммунологических нарушений в патогенезе болезни Капоши свидетельствуют работы ряда авторов, которые установили снижение как клеточного, так и гуморального иммунитета. Наиболее существенные нарушения у больных саркомой Капоши обнаружены в субпопуляциях Т-лимфоцитов, выявляемых с помощью моноклональных антител, и соотношением между ними – выявлено резкое снижение количества Т-хелперов (CD4); которое приводит к изменению соотношения CD4/CD8, вплоть до полного исчезновения в крови субпопуляции CD4 [3, 6].

В лечении саркомы Капоши существовали различные периоды: рентгенотерапии, применения препаратов мышьяка, антибиотиков, хирургического лечения, химиотерапии. В настоящее время некоторые виды лечения представляют чисто исторический интерес. Лучевая терапия утратила свою ведущую роль в лечении саркомы Капоши. Самостоятельно она применяется лишь при наличии одиночных узелково-опухолевидных очагов поражения.



Рис.1. Поражение лица саркомой Капоши. (Больной Б., 51 г., до лечения)

Рис.2. Поражение носа саркомой Капоши. (Больной Б., 51 г., до лечения)

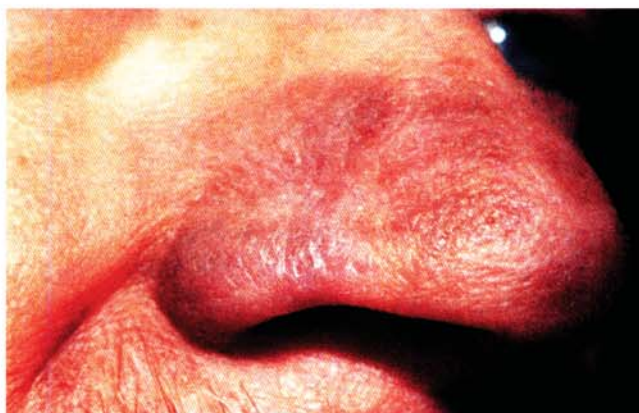
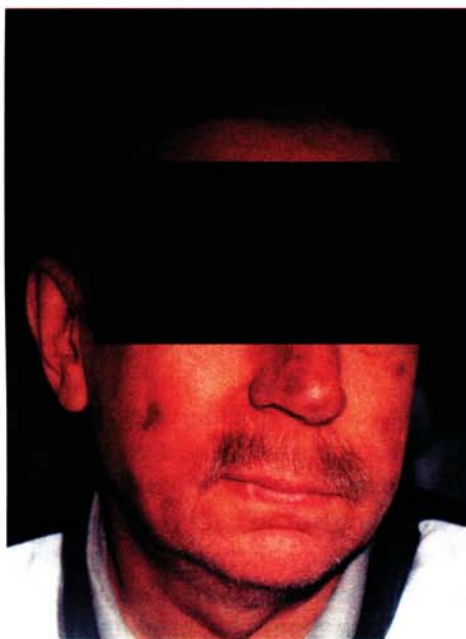


Рис.3. Больной Б. после курса лечения проспидином и местной рентгенотерапии на фоне хронического гемодиализа.

Рис.4. Регресс опухолевых поражений носа у больного Б. после курса лечения проспидином и местной рентгенотерапии на фоне хронического гемодиализа.

Применение цитостатиков – самый молодой из методов лечения болезни. Среди многообразия цитостатических средств, использующихся в настоящее время, одним из наиболее эффективных в лечении саркомы Капоши является отечественный препарат проспидин. Он является производным ди-бетахлорэтиламина. Препарат вводят внутривенно или внутримышечно в дозе 100-200 мг в сутки, доводя общую дозу до 3-4 г. Наряду с хорошей переносимостью, в большинстве случаев он позволяет добиться ремиссии и приостановить прогрессирование болезни на продолжительное время. Тем не менее, полного исчезновения морфологических изменений, характерных для болезни Капоши, не происхо-

дит даже при достижении клинической ремиссии, что лежит в основе рецидивов. Устойчивость к препарату при повторных курсах развивается сравнительно медленно. Для повышения эффективности повторных курсов цитостатической терапии применяется полихимиотерапия, базирующаяся на сочетанном использовании нескольких противоопухолевых препаратов с различными механизмами действия [1, 2].

Прогноз саркомы Капоши при подострой, острой и иммуносупрессивной формах заболевания остается неблагоприятным, однако своевременная диагностика и адекватное лечение могут значительно продлить жизнь больных.

Наблюдаемый нами больной является примером развития ряда дерматозов (лекарственная токсикодермия, распространенный себорейный дерматит и иммунозависимая форма саркомы Капоши) на фоне иммунодефицита.

Больной Б. 51 года о болезни почек у себя знает в течение 30 лет. В 1971 г. он перенёс острый правосторонний паранефрит в результате переохлаждения, по поводу чего лечился оперативным путём. В послеоперационном периоде регулярно регистрировали умеренную протеинурию, мочевого синдром. Впервые отмечена артериальная гипертензия. Находился под наблюдением нефролога с диагнозом: хронический гломерулонефрит (ХГН). Нефробиопсия не проводилась. Сопутствующая патология была представлена ИБС, стенокардией II функционального класса. В 1996 г. у больного был выявлен сахарный диабет II типа. До 2000 г. пациент получал гипотензивную и антиангинальную терапию, сахароснижающие препараты. Ухудшение течения почечной патологии произошло в феврале 2000 г. после лечения антибиотиками инфицированного бурсита правого коленного сустава. Зарегистрировано обострение ХГН и впервые отмечена азотемия (креатинин сыворотки крови – 0,5 ммоль/л). В результате стационарного обследования в марте 2001 г. поставлен диагноз ХГН, диабетический гломерулосклероз, ХПН-II Б ст. Запланировано лечение активными методами. В период подготовки к гемодиализу у больного отмечено появление лихорадки неясной этиологии с болями в суставах, нарастанием анемии, азотемии (креатинин – 1,5 ммоль/л). Отмечались отеки лица и конечностей. Проведенное обследование не внесло ясности в понимание причин лихорадочного состояния. Однако на фоне проводимой антибактериальной и дезинтоксикационной терапии состояние пациента улучшилось, уровень азотемии снизился (креатинин – 0,5 ммоль/л). В июне 2001 г. при постоянном субфебрилитете у больного на коже лица, туловища, конечностей появились пятнисто-узелковые высыпания, которые рассматривались как лекарственная токсикодермия. Было выполнено иммунологическое обследование для определения иммунологического статуса и поиска аллергенов. Выявлен вторичный иммунодефицит. Зарегистрировано резкое снижение уровня Т-лимфоцитов в крови с преимущественным дефицитом CD4 (CD4/CD8=0,8). Выявлена поливалентная сенсibilизация ко многим медикаментозным аллергенам. На основании этих данных проведена коррекция базисной гипотензивной и антиангинальной терапии больного. В целях иммунокоррекции рекомендовано лечение иммунофаном, ронколейкином, Т-активином.

На фоне приема сердечно-сосудистых, гипотензивных, иммунокорректирующих препаратов явления токсикодермии росли, сопровождались астмоидным бронхитом и ангионевротическим отеком. Ухудшение кожного процесса проявилось в развитии универсального эритемоквамозного поражения кожи лица, верхней части шеи, подмышечных, локтевых, паховых складок (рис. 1). Пациента беспокоил озноб, повышение температуры, кожный зуд, отечность лица. Состоя-

ние было расценено как генерализованный себорейный дерматит, приведший к частичной эритродермии. Больному были отменены иммунокорректирующие препараты, назначено лечение кортикостероидами, пересмотрена терапия артериальной гипертензии. После проведения гемосорбции и плазмозамены улучшения не отмечено. Выявлено воспаление мягких тканей в области подключичного катетера. У больного появилась гектическая лихорадка, гепатоспленомегалия с синдромом цитолиза (АлАТ–16 ммоль/чл), палочкоядерный сдвиг в формуле крови на фоне нарастания анемии (эритроциты– $2,6 \times 10^{12}/л$, гемоглобин –76 г/л, лейкоциты – $4,1 \times 10^9/л$, э-7%, п-10%, с-71%, л-9%, м-8%, СОЭ-65мм/ч). Начато лечение антибиотиками. Бактериологическое исследование крови в ходе антибактериальной терапии роста флоры не выявило, однако клинически состояние было расценено как септицемия. Причиной развития сепсиса явилось инфицирование кожи и мягких тканей в области подключичного катетера. После удаления катетера проводилась массивная антибактериальная терапия (суммарно пациент получил цефалоспорины –7 г в/в, таривид –1600 мг в/в, ванкомицин –3,5г в/в), начато лечение гемодиализом, что обеспечило мощный дезинтоксикационный эффект, позволивший вывести пациента из критического состояния. Проявления токсикодермии и себорейного дерматита регрессировали в течение первых 5 сеансов гемодиализа, однако на этом фоне отчетливо выявились опухолевидные элементы в области лица, имевшие место и ранее (рис. 2). Появление свежих высыпаний на твердом небе – сиреневых пятен, темно-сиреневых бугристых папул на голени и стопах, отчетливое их сосудистое происхождение, наличие выраженного иммунодефицита, подтвержденного лабораторными данными, позволило предположить наличие у больного саркомы Капоши, текущей по иммуносупрессивному типу. В результате произведенной биопсии высыпных элементов с голени и лица диагноз саркомы Капоши был подтвержден гистологически.

Описание препарата и патогистологическое заключение. Макроскопически: биоптат кожи размерами 24х10,4см. На разрезе в толще ее темно-серый очаг размерами 0,7х0,4 см.

Микроскопически: окраска – гематоксилин и эозин.

В сетчатом слое кожи имеется очаг, состоящий из неоднородных, частично сливающихся узелков, образованных сосудистыми полостями и овальными или веретенообразными клетками и коллагеновыми волокнами. В этих клетках изредка встречаются митозы. Отложение пигмента не обнаружено. Патоморфологический диагноз: саркома Капоши.

На фоне регулярного гемодиализа отмечен частичный регресс саркомы Капоши, улучшение общего состояния пациента. Назначена химиотерапия проспидином в дозе 100 мг в/м через день, в суммарной дозе 3 г препарата. Препарат вводили после проведения сеанса гемодиализа. На фоне химиотерапии больной также получал фокусную рентгенотерапию на опухоль в области носа (25,8 Гр) и левой щеки (20 Гр). Получен отчетливый клинический результат без выраженных побочных эффектов (рис. 3-4). Пациент выписан на амбулаторное лечение.

Состояние больного в настоящее время расценивается как удовлетворительное. Отмечено повышение уровня гемоглобина в крови (Hb-90 г/л). Зарегистрировано повышение иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8=1,0). Пациент продолжает получать лечение бикарбонатным гемодиализом в амбулаторном режиме 13,5 часов в неделю. КТ/V=1,2 (Daugirdas2). Отмечена тенденция к началу восстановления мышечной и жировой массы. Достигнута социальная реабилитация – пациент продолжил работу.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Досычев Е.А., Левин А.О., Тимоховский Ю.А. Регионарная перфузия проспидином в терапии ангиосаркомы Капоши. - Вестник дерматологии и венерологии- М.: Медицина, 1977 – 9- С. 62 – 64.
2. Каламкарян А.А., Акимов В.Г., Казанцева И.А. Саркома Капоши. - Новосибирск: Наука, 1986. – 111 с.

3. Кадагидзе З.Г., Каламкарян А.А., Керимов С.Г. и др. Иммунологические и иммуногенетические исследования при саркоме Капоши. - Вестник дерматологии и венерологии- М.: Медицина, 1987 – 11 – С.15 – 19.

4. Казанцева И.А. Саркома Капоши (патоморфология, эпидемиология, связь с иммунодепрессией, факторы риска). - Архив патологии, 1983 – 8 – С.12 – 19

5. Чубарь О.В. Сравнительная характеристика иммуносупрессивной и классической форм саркомы Капоши; особенности лечения проспидином, тимогеном и эпителином. – Автореферат дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – С.-Петербург, 1996 г.

6. Шапошников О.К., Карачунова Т.Н. Иммунологические аспекты болезни Капоши. - Вопросы онкологии – 1985 – т.XXXI – 12 – С.18 – 23.

7. Шапошников О.К., Родионов А.Н. Висцеральные поражения при ангиоретикулезе Капоши и влияние на них терапии проспидином. – Вестник дерматологии и венерологии – М.: Медицина, 1977- 7 – С. 49-52.

Поступила в редакцию 23.05.2002 г.

© А.Г.Кучер, 2002
УДК 616.61-008.64-036.92-085.38-085.81:615.857

А.Г.Кучер

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНОГО ПИТАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПОСТОЯННЫЙ АМБУЛАТОРНЫЙ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ ДИАЛИЗ

A. G. Kucher

SPECIFIC FEATURES OF DIETOTHERAPY FOR PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON PERMANENT AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

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

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, перитонеальный диализ, лечебное питание.

Key words: chronic renal failure, peritoneal dialysis, dietotherapy

Вопрос

В последние годы в нашем городе значительно увеличилось количество больных с хронической почечной недостаточностью, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ. В то же время почти нет практических рекомендаций об особенностях питания этих пациентов. Нельзя ли в вашем журнале более подробно рассмотреть данный вопрос?

С уважением, врач-нефролог больницы № 26 Санкт-Петербурга Комарова Е.В.

Ответ

Отвечает доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова А.Г.Кучер.

Как известно, при этом виде лечения больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) катетер путем оперативного вмешательства имплантируется в брюшную полость. Функцию диализной мембраны выполняет поверхность брюшины. Диализная жидкость (обычно раствор глюкозы) через катетер вводится в брюшную полость и удаляется из нее 4 раза в сутки в начале лечения в стационаре, а затем в домашних условиях после соответствующего обучения больного. В диализат из крови непрерывно (в отличие от гемодиализа) диффундируют «токсические субстанции». Важными условиями для проведения постоянного амбулаторного перитонеального диализа (ПАПД) являются соблюдение стерильнос-

ти при проведении замены жидкости, а также масса тела больного, не превышающая 70 кг. К недостаткам этого вида лечения относятся высокая потеря белка в диализат через брюшину (8-10г/сут.), увеличивающаяся в несколько раз при ее воспалении и высокий риск развития перитонита [5].

Требования в отношении питания при лечении перитонеальным диализом менее строгие, чем при хроническом гемодиализе (ГД) [1-3]. При ПАПД организм непрерывно подвергается дезинтоксикации и поэтому быстрее удаляются поступившие с пищей токсические вещества. Отсюда «границы переносимости» для калия, фосфора, натрия и жидкости лежат несколько выше, чем при лечении ГД. При ПАПД теряется больше белка, чем при ГД, поэтому следует ежедневно принимать около 1,5 г протеина на 1 кг массы тела больного в сутки [5]. Около 60% белка при этом должны быть биологически полноценными, для того, чтобы обеспечить достаточное снабжение эссенциальными аминокислотами [6]. Целесообразно ограничивать потребление жиров и углеводов, так как организм ежедневно через диализный раствор получает от 400 до 800 ккал энергии в виде глюкозы [6]. Больным показан более активный двигательный режим, чтобы предотвратить отложение жира в подкожной клетчатке, а также увеличение концентрации липидов в сыворотке крови. Преимущественно должны использоваться жиры с большей долей ненасыщенных жирных кислот (растительные масла, маргарин). В противоположность этому

Некоторые нормативы по использованию пищевых продуктов у больных, получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ

Пищевые продукты	Следует рекомендовать	Не следует рекомендовать
Мясо, домашняя птица, рыба всех сортов	Около 100-150 г в сутки	Рыбные консервы, копченую, рыбу, утку, гуся
Субпродукты		Все сорта
Колбаса	Около 50 г в сутки	Колбасы жирных сортов (салами)
Яйца	1-2 яйца еженедельно	Яичный порошок
Масла, жиры	Диетический маргарин, растительные масла, (оливковое, подсолнечное, репейное, кукурузное)	Топленый жир, шпиг, майонез
Овощи, картофель	При нормальном содержании калия разрешены все овощи, салаты и картофель. При повышенном содержании калия, овощи и картофель должны быть вымочены в воде, консервы применять без жидкости	Горох, бобы, чечевица, маслины, спаржа, готовые блюда из картофеля
Молоко, сметана, творог, молочные продукты	150 г	Сухое молоко, сгущенное молоко
Сыр	Около 40 г в сутки	Плавленные сыры
Зерновые продукты, хлеб, хлебобулочные изделия	Рис, макаронные изделия, мука, манная крупа, хлеб всех сортов в малых количествах, хлеб «Здоровье», хлебобулочные изделия подслащенные сахарином	Изделия из муки грубого помола, отруби, овсяные хлопья, ржаной хлеб, хлебобулочные изделия подслащенные сахаром
Сахар и кондитерские изделия	Сахарин в таблетках и жидкий, в малых количествах кондитерские изделия подслащенные сахарином, диетический мармелад	Сахар, мед, кондитерские изделия, изготовленные из сахара, какаосодержащие кондитерские изделия, шоколад
Фрукты	При нормальном содержании калия разрешены все виды фруктов. При повышении концентрации калия только раз в день около 100 г фруктов в сыром виде или 150 г компота	Сушеные фрукты (киви, курага, бананы и т.д.)
Напитки	Кофе, чай, лимонад, минеральная вода, количество жидкости индивидуально	Быстрорастворимые напитки (кофе), какаосодержащие напитки, кола, сахаристые напитки. При повышении концентрации калия – фруктовые и овощные соки
Приправы	Поваренная соль индивидуально, травы и приправы в малых количествах	Заменители поваренной соли и изготовленные с ее использованием продукты, дрожжевой экстракт, томатная паста, кетчуп
Алкоголь		Все виды

доля углеводов в диетическом энергообеспечении не должна превышать 35%. Предпочтение отдается сложным углеводам, а ограничиваются рафинированные. Водорастворимые витамины, особенно витамин B₆ (10 мг) и витамин C (100 мг) должны назначаться перорально в качестве заместительной терапии. Чтобы смягчить ощущение переполнения в животе, обусловленные диализом в брюшной полости, пациенты должны принимать пищу дробно малыми порциями.

Таким образом, больные, получающие ПАПД, должны соблюдать следующие правила при организации лечебного питания:

- потребление белка – 1,5-2,0 г на 1 кг массы тела в сутки;
- фосфора – 0,8 – 1,2 г в сутки;
- калия – 1,5-2,0 г в сутки;
- кальция – 1,5-2,0 г в сутки;
- энергообеспеченность рациона – 30-35 ккал на 1 кг массы тела в сутки;
- удельный вес углеводов в рационе 35% от общей энергетической потребности;
- удельный вес жиров в рационе 30% от общей

энергетической потребности;

- потребление поваренной соли индивидуально;
- потребление жидкости индивидуально, но не более 3,0-3,5 л в сутки;

В заключение приводим некоторые советы по использованию пищевых продуктов для больных на перитонеальном диализе (таблица) [4].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Барановский А.Ю. Руководство по диетологии. – СПб.: Питер, 2001. – 543 с.
2. Григорьева Н.Д. Диетическая коррекция метаболических нарушений у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 1999. – 18 с.
3. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология. – 1997. – Т. 1, N 1. – С. 79 – 84.
4. Луфт В. М., Хорошилов И. Е. Нутриционная поддержка больных в клинической практике. – СПб.: Изд-во ВМедА, 1997. – 120 с.
5. Ikizler T. A., Hakim R. M. Nutrition in end-stage renal disease // Kidney Int. – 1996. – Vol. 50, N 2. – P. – 343 – 357.
6. Viglino G., Gallo M., Cottino R. et al. Valutazione dello stato nutrizionale in un gruppo di pazienti in CAPD // Minerva urol. nephrol. – 1991. – Vol. 43, N3. – P. 217 – 224.

Поступила в редакцию 17.04.2002 г.

© Коллектив авторов, 2002
УДК 616.61(092) Папаян

ПАМЯТИ АЛЬБЕРТА ВАЗГЕНОВИЧА ПАПАЯНА

Российская педиатрия, ГОУ ВПО СПбГПМА, ученики, родные и близкие понесли тяжелую, невосполнимую утрату.

10 августа 2002 г. на 67 году жизни скоропостижно скончался профессор А.В. Папаян – выдающийся педиатр, известный ученый с мировым именем, академик РАЕН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, вице-президент ассоциации педиатров-нефрологов России, проректор по международным связям, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсом нефрологии ФУВ и ПП ГОУ ВПО Санкт-Петербургской Государственной педиатрической медицинской академии.

А.В. Папаян родился 4 февраля 1936 г. в городе Тбилиси.

По окончании Ленинградского педиатрического медицинского института с 1960 года в течение 3 лет А.В. Папаян работал в качестве врача-педиатра и преподавателя медицинского училища в г. Сыктывкаре Коми АССР. В 1963 году обучался в аспирантуре на кафедре госпитальной педиатрии ЛПМИ, возглавляемой академиком А.Ф. Туром. В 1966 году А.В. Папаян защитил кандидатскую диссертацию на тему «Изучение свертывающей и антисвертывающей системы крови у здоровых детей и при некоторых заболеваниях системы крови», за которую Президиум АМН СССР присудил ему премию имени академика М.С. Маслова. С 1966 по 1967 г. А.В. Папаян – младший научный сотрудник детской гематологической клиники Ленинградского НИИ гематологии и переливания крови. В 1967 г. избран ассистентом, в 1969 г. – доцентом, с 1974 и до последних дней – бессменный заведующий кафедрой факультетской педиатрии ЛПМИ. В 1974 г. А.В. Папаян защитил докторскую диссертацию на тему «Внутрисосудистое свертывание в патогенезе заболеваний почек у детей». В 1992 г. на кафедре факультетской педиатрии открыт курс усовершенствования врачей по детской нефрологии, в 1997 г. – клиническая ординатура по нефрологии.

С 1969-1985 гг. А.В. Папаян возглавлял работу деканата иностранных студентов ЛПМИ, с 1986-1992 гг. – факультета повышения квалификации преподавателей, с 1999 и до последних дней – проректората по международным связям ГОУ ВПО СПбГПМА.

С 1974 г. А.В. Папаян являлся главным детским нефрологом Санкт-Петербурга, с 1996 г. вице-президентом ассоциации педиатров-нефрологов России. А.В. Папаяном много сделано для развития и становления детской нефрологии в России, организации педиатрической нефрологической службы Санкт-Петербурга.

Созданная А.В. Папаяном и плодотворно работающая петербургская педиатрическая нефрологическая школа получила всеобщее признание в России и за рубежом. Педиатрическая школа А.В. Папаяна не только профессиональная, но и школа жизни. Много молодых сердец, вступающих в профессиональную жизнь врача и ученого, обогрел его педагогический талант.

А.В. Папаян – автор более 300 научных работ, в том числе 12 монографий, глав в 5 руководствах. На фундаментальных трудах А.В. Папаяна воспитывалось не одно поколение педиатров и нефрологов России, зарубежных стран.

Под руководством А.В. Папаяна выполнено и защищено 1 докторская, 60 кандидатских диссертаций.

А.В. Папаян вел большую научно-общественную работу как: член редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», редколлегии БМЭ, редакционного совета журнала «Нефрология», Всероссийс-



кой проблемной комиссии по нефрологии, президиума правления Общества детских врачей, специализированного кандидатского и докторского Ученого Совета, проблемной комиссии по педиатрии ГОУ ВПО СПбГПМА., научный консультант детского многопрофильного санатория «Солнечное», главный детский нефролог Санкт-Петербурга, вице-президент ассоциации педиатров-нефрологов России.

А.В. Папаян – активный участник и организатор российских и международных конгрессов, конференций, на которых достойно представлял отечественную педиатрию и нефрологию.

В 1996 г. А.В. Папаян избран член-корреспондентом, в 1998 – академиком Российской Академии Естественных Наук, в 1997 г. удостоен звания Заслуженный деятель науки Российской Федерации, в 1983 г. награжден Орденом Дружбы Народов.

Ушел из жизни один из столпов Российской педиатрической науки. Педиатрия для А.В. Папаяна была не просто профессией, а делом всей жизни, которой он отдал лучшие силы ума и души.

Имя А.В. Папаяна вписано в историю Российской педиатрии. Традиции научной педиатрической и нефрологической школы А.В. Папаяна бережно сохраняются и продолжатся его многочисленными учениками и последователями.

Высокий профессионализм, человеческие качестванискали А.В. Папаяну уважение и признательность пациентов, практических врачей, ученых страны.

Светлая память о прекрасном человеке, дорогом учителе – А.В. Папаяне навсегда останется в наших сердцах. И горечь невосполнимой утраты идет вместе с гордостью быть современником таких замечательных людей как А.В. Папаян.

Коллектив ГОУ ВПО СПбГПМА и кафедры факультетской педиатрии, ученики скорбят о скоропостижной смерти А.В. Папаяна и выражают глубокое соболезнование родным и близким.

Коллектив ГОУ ВПО СПбГПМА

© В.В.Архипов, 2002

УДК [616.61-008.64-036.92-085.38-036.4-053.2]:643.62(047.1)-392

В.В.Архипов

КОНСУЛЬТАЦИИ ПО ТЕЛЕФОНУ РОДИТЕЛЕЙ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ДОДИАЛИЗНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

V. V. Arkhipov

TELEPHONE CONSULTATIONS FOR PARENTS OF CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH THE PREDIALYSIS STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE

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

Ключевые слова: телефон, консультации, родители, дети, подростки, хроническая почечная недостаточность.
Key words: telephone, consultation, parents, children, adolescents, chronic renal failure.

Диспансерное наблюдение детей и подростков с додиализной стадией хронической почечной недостаточности (ДсХПН) сокращает сроки стационарного лечения и обеспечивает своевременное начало заместительной терапии. Основу данной диспансерной группы составляют больные с субкомпенсированной и деком-

пенсированной стадиями ХПН, страдающие анемией, остеопатией, метаболическим ацидозом, задержкой роста и артериальной гипертензией[1]. У родителей этих пациентов часто возникают проблемы и вопросы, многие из которых можно решить по телефону. Известно, что врачи-педиатры тратят на телефонные раз-

Таблица 1

Вопросы и проблемы, которые рекомендуется обсуждать с родителями по телефону

Вопросы и проблемы	
Лечебно-профилактические	Организационные
1. Возможность применения медикаментов и лечебных процедур, назначаемых врачами общей практики и специалистами. 2. Показания и противопоказания к иммунизации. 3. Противоэпидемические мероприятия при различных инфекциях. 4. Диетические мероприятия. 5. Коррекция дозы лекарственных средств (препараты кальция и др.). 6. Трактовка результатов исследований. 7. Показания к госпитализации и лечебные мероприятия до ее выполнения.	1. Согласование консультаций. 2. Организация обследований. 3. Сроки госпитализации (плановой и экстренной). 4. Возможность путешествия.

Таблица 2

Вопросы и проблемы, которые не рекомендуется обсуждать с родителями по телефону

Вопросы и проблемы	
Лечебно-профилактические	Организационные
1. Причины лихорадки, сыпи, болей в животе и др. острых состояний. 2. Лечение заболеваний с симптомами, перечисленными в пп. 1. 3. Употребление психотропных веществ и алкоголя подростками. 4. Трактовка лабораторных исследований с отрицательной динамикой. 5. Вопросы и проблемы, представленные в табл. 1, если предварительный осмотр ребенка производился в сроки более 1-6 мес. (в зависимости от стадии ХПН). 6. Трактовка исследований, выполненных в других лабораториях и центрах. 7. Склонность к насилию, суицидальные намерения.	1. Профориентация. 2. Подростковые проблемы (взаимоотношение в семье и др.).

говоры до 27 % от общего врачебного времени[2]. Не меньше времени уходит на эти цели и у врача-нефролога, наблюдающего больных с ДсХПН.

Какие вопросы врач-нефролог может обсудить с родителями пациента по телефону? Условно их можно разделить на две группы – лечебно-профилактические и организационные.

Особое внимание рекомендуется уделять лечебно-профилактическим вопросам и проблемам (табл.1). Организационные вопросы не требуют обсуждения и зачастую просты в решениях.

Врачу в процессе беседы необходимо выделять вопросы и проблемы, которые по телефону решены быть не могут (табл.2). Например, родители сообщают о повышении у ребенка температуры тела и предлагают высказать мнение о болезни, вызвавшей лихорадку и назначить лечение. Со стороны врача будет ошибкой пускаться в обсуждение возможных причин тех или иных симптомов, поскольку они могут быть вызваны заболеваниями, требующими различных диагностических и лечебных приемов. В данной ситуации рекомендация может быть одной – осмотреть пациента дома, показать ребенка участковому (семейному) врачу или доставить больного в приемный покой больницы.

В процессе общего образования необходимо обучать врача искусству консультаций по телефону.

Жизнь ставит перед родителями пациента различные проблемы и вопросы, но врач может определить возможность их решения по телефону, если взвесит опасности, которые ожидают больного после выполнения его советов.

Рекомендуется особое внимание уделять оценке состояния ребенка, его возрасту, уровню физической активности, состоянию различных органов и систем (частоте стула, объему мочи за сутки, характеру дыхания и др.).

Врачу, консультирующему родителей по телефону, необходимо быть бдительным, поскольку они не всегда адекватно оценивают состояние ребенка. Нельзя исключить неосознанного введения врача в заблуждение, поскольку родители больных детей сохраняют надежду на улучшение ситуации и желают избежать госпитализации.

Наконец, давая консультации по телефону, необходимо охотно выслушивать сообщения и вопросы родителей. Известно, что недоброжелательное отношение собеседника чувствуется в телефонном разговоре. Рекомендуется окончить разговор подобающим образом, чтобы обращающийся к врачу не посчитал, что стал для него обузой.

Консультации по телефону имеют место в практике врача, наблюдающего больных с ДсХПН. На них должно быть выделено время с достойной оплатой. Врачу необходимо научиться выполнять консультации по телефону с пользой для себя и пациента.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Архипов В.В., Иголкина С.В., Майзельс И.Г. Диспансерное наблюдение детей с хронической почечной недостаточностью. I Северо-Западная конференция педиатров и детских хирургов. Тезисы докладов// 31 мая-4 июня 1997. – Санкт-Петербург. – С.69-70.
2. Perrin E.C., Goodmann H.C. // Ежегодник по педиатрии 1979.-М.:Медицина, 1981. -С. 521-523.

Поступила в редакцию 27.01.2002 г.

Подписка на журнал «НЕФРОЛОГИЯ» производится по каталогу агентства «Роспечать».

Подписные индексы: для индивидуальных подписчиков **45861**; для предприятий и организаций **45860**; годовая подписка **47959**.

Абонемент на газету журнал		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861									
НЕФРОЛОГИЯ		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная карточка на газету журнал		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45861									
НЕФРОЛОГИЯ		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ									
наименование издания		Стоимость подписки руб. коп.									
на 200_ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____ Телефон: _____											

Абонемент на газету журнал		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860									
НЕФРОЛОГИЯ		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ:									
наименование издания											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____											

Доставочная карточка на газету журнал		ИНДЕКС ИЗДАНИЯ 45860									
НЕФРОЛОГИЯ		КОЛИЧЕСТВО КОМПЛЕКТОВ									
наименование издания		Стоимость подписки руб. коп.									
на 200_ год по месяцам											
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Куда почтовый индекс _____ адрес _____											
Кому _____ фамилия, инициалы _____ Телефон: _____											

Абонемент на дату журнал 47959 НЕФРОЛОГИЯ наименование издания <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12														Доставочная на дату журнал 47959 НЕФРОЛОГИЯ наименование издания Стоимость подписки на 200_ год по месяцам руб. коп. Количество комплектов <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 5%;"></td> <td style="width: 5%;">1</td><td style="width: 5%;">2</td><td style="width: 5%;">3</td><td style="width: 5%;">4</td><td style="width: 5%;">5</td><td style="width: 5%;">6</td><td style="width: 5%;">7</td><td style="width: 5%;">8</td><td style="width: 5%;">9</td><td style="width: 5%;">10</td><td style="width: 5%;">11</td><td style="width: 5%;">12</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table> Куда почтовый индекс адрес Кому фамилия, инициалы Телефон:		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12																																									

