

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

ЭТИОЛОГИЯ ОСТРОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
Etiology of acute glomerulonephritis

ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПОЧКИ
Hypertension and the kidneys

ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА
ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
Problems of pathogenesis of glomerulonephritis

ДИУРЕТИКИ И ДИАБЕТ
Diuretics and diabetes

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЕ
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК
Tubulointerstitial lesions of the kidneys

ПРОБЛЕМЫ ГЕМОДИАЛИЗА
Problems of hemodialysis

ГИПЕРТОНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ
Hypertension and pregnancy

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

1

2000 ТОМ 4
VOL. 4

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY



«ЭСКУЛАП»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 2000

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

S.I.RYABOV

Vice Editors

I.G.Kayukov, A.V.Smirnov

Editorial Board

Ya.Yu.Bagrov, V.M.Ermolenko, A.M.Essaian,
N.A.Mukhin, I.A.Rakityanskaya, A.Sh.Rumyantsev,
I.E.Tareeva

Executive Secretary

T.V.Abramova

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), A.V.Papayan (St.Petersburg, Russia), V.Ya.Plotkin (Lugansk, Ukraine), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia)

Volume 4 • № 1 • 2000

AESCULAPIUS
ST.PETERSBURG • 2000

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

С.И.РЯБОВ

Заместители главного редактора

И.Г.Каюков, А.В.Смирнов

Редакционная коллегия

Я.Ю.Багров, В.М.Ермоленко, А.М.Есаян,
Н.А.Мухин, И.А.Ракитянская, А.Ш.Румянцев,
И.Е.Тареева

Ответственный секретарь

Т.В.Абрамова

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), А.В.Папаян (Санкт-Петербург, Россия), В.Я.Плоткин (Луганск, Украина), В.И.Полушин (Псков, Россия), Б.Рутковский (Гданьск, Польша), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия)

КУРС НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет

им. акад. И.П.Павлова

Факультет последипломного обучения

КУРС НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА

(на базе НИИ нефрологии)

План циклов на 2000 г.

Название цикла	Сроки проведения	Контингент	Сертификат
1. Клиническая нефрология и диализ	29.05–30.06	Врачи терапевтических, нефрологических и диализных отделений	Нефролога или терапевта
2. Избранные вопросы терапии с основами клинической нефрологии	08.09–28.10 (выездной)	Терапевты, нефрологи, врачи общей практики	Нефролога или терапевта
3. Болезни почек в практике терапевта	20.11–23.12	Участковые врачи, врачи общей практики, врачи скорой помощи, врачи терапевтических отделений	Нефролога или терапевта

Обучение на циклах для работников госучреждений бесплатное.

Для сотрудников коммерческих структур стоимость обучения составляет 3500 рублей.

Подготовка к сертификационным экзаменам — 800 рублей.

Адрес для переписки: 197089, С.-Петербург, ул. Л.Толстого, 17, НИИ нефрологии, проф. Есаяну Ашоту Мовсесовичу. Тел./факс: (812) 234-9191; тел.: (812) 234-0165; E-mail: esaian@spmu.rssi.ru

Зав. редакцией Т.А.Антонова
Художественное оформление А.И.Приймака
Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик Л.К.Волынская

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.

Свидетельство № 016290 от 30.06.97.

Сдан в набор 23.02.2000. Подписан в печать 21.04.2000.

Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 8.

197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а. Редакция журнала «Нефрология»,
тел. (812) 235-30-09; тел./факс (812) 235-09-86.

Отпечатано с готовых диапозитивов в издательстве «Левша».

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

РАКИТЯНСКАЯ И.А., МИХАЙЛОВ А.А.,
НАДЖИБ ВАЗА АБУ-АСБА
Этиологические факторы развития острого
пролиферативного гломерулонефрита

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

КОМАНДЕНКО М.С., ШОСТКА Г.Д.
Основные механизмы развития
тубулоинтерстициальных повреждений
при болезнях почек

ЗВЕРЕВ Я.Ф., БРЮХАНОВ В.М.
Диабетогенное действие диуретиков

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**Клинические исследования**

КУЛИКОВА А.И., ТУГУШЕВА Ф.А.,
МИТРОФАНОВА О.В., ЗУБИНА И.М., КОЗЛОВ В.В.
Влияние антиоксидантной терапии на
перекисное окисление липидов и фосфолипиды
крови больных с хроническим
гломерулонефритом

СМИРНОВ А.В.
Факторы, определяющие уровень показателей
липидного обмена у больных гломерулонеф-
ритом без нарушения функции почек и при
хронической почечной недостаточности на фоне
консервативной терапии. Сообщение I. Клини-
ческие факторы, определяющие уровень
липидов и апопротеина-В в плазме крови и в
составе низкоплотных липопротеидов у больных
гломерулонефритом

ШУТОВ А.М., ИВАШКИНА Т.Н.,
КУЛИКОВА Е.С., КОНДРАТЬЕВА Н.И.
Ремоделирование левого желудочка у больных
с хронической почечной недостаточностью без
выраженной анемии

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,
корректированной программным гемодиализом

КУЧЕР А.Г., ЕСАЯН А.М., НИКОГОСЯН Ю.А.,
ЕРМАКОВ Ю.А., КОНСТАНТИНОВА В.А.,
КУКОЛЕВА Л.Н., КАЮКОВ И.Г.
Особенности функционирования почек здоровых
людей в условиях гиперфильтрации

Экспериментальные исследования

РАКИТЯНСКАЯ И.А., КУЧЕР А.Г., АБРАМОВА Т.В.
Оценка влияния некоторых аминокислот из

LEADING ARTICLE

7 RAKITYANSKAYA I.A., MIKHAILOV A.A.,
NAGIB WAZEA ABO-ASBA
Etiological factors of the development of acute
proliferative glomerulonephritis

REVIEWS AND LECTURES

10 KOMANDENKO M.S., SHOSTKA G.D.
Principal mechanisms of the development of
tubulo-interstitial injuries in renal diseases

17 ZVEREV YA.F., BRYUKHANOV V.M.
Diabetogenic action of diuretics

ORIGINAL PAPERS**Clinical investigations**

28 KULIKOVA A.I., TUGUSHEVA F.A.,
MITRIFANOVA O.V., ZUBINA I.M., KOZLOV V.V.
The effect of antioxidant therapy on lipid
peroxidation and phospholipids of blood in patients
with chronic glomerulonephritis

34 SMIRNOV A.V.
Factors determining the level of lipid metabolism
indices in glomerulonephritis patients without
disturbances of the renal function and with chronic
renal failure against the background of
conservative therapy. Communication I. Clinical
factors determining the level of lipids and
apoprotein-E in blood plasma and in low density
lipoproteins in glomerulonephritis patients

44 SHUTOV A.M., IVASHKINA T.N.,
KULIKOVA E.S., KONDRATIEVA N.I.
Remodeling of the left ventricle in patients with
chronic renal failure without evident anemia

48 ENKINA T.N., LUKICHEV B.G.,
ENKIN A.A., GRINEV K.M.
Effect of shunt blood flow along the arterio-venous
fistula on progression of heart failure in patients with
chronic renal failure corrected by programmed
hemodialysis

53 KUCHER A.G., ESSAIAN A.M., NIKOGOSYAN YU.A.,
ERMAKOV YU.A., KONSTANTINOVA V.A.,
KUKOLEVA L.N., KAYUKOV I.G.
Specific features of the functioning of kidneys in
healthy subjects under conditions of hyperfiltration

Experimental Investigations

59 RAKITYANSKAYA I.A., KUCHER A.G., ABRAMOVA T.V.
Assessment of the effect of certain amino acids

состава соевого изолята на функциональное состояние клеток крови, лимфо- и гранулоцитопоэза in vitro

АМЕЛЕХИНА О.Е., БАБАХАНЫАН Р.В., САФРАЙ А.Е., ЯГМУРОВ О.Д.
Структурно-функциональные изменения почек при моделировании отравления ядом гадюки обыкновенной

ГОЖЕНКО А.И., ФЕДОРУК А.С.
Влияние предуктала на развитие и течение экспериментальной острой почечной недостаточности

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

ФЕДОРОВА А.В., АРХИПОВ В.В., НАЗАРКИН И.С., ЗАЙЦЕВ Я.В.
Постренальная острая почечная недостаточность как осложнение доброкачественной эпителиальной опухоли яичника у девочки 10 лет

ДИСКУССИЯ И ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция II съезда нефрологов России

Список членов правления российского научного общества нефрологов

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

СЕКАЧЕВ Ю.А., ЗОТОВ А.Ю., КОСТЮЧЕНКО А.И., БОГДАНОВА Л.И., ГАНУС В.А.
Ультрафиолетовое облучение крови у больных на длительном программном гемодиализе, осложненном вяло текущим хроническим сепсисом

ФРАНЦУЗСКО-РУССКАЯ ШКОЛА-СЕМИНАР ПО НЕФРОЛОГИИ

Артериальная гипертензия и почки
Москва, 20—22 октября, 1999 г.

Вступление

ШЕСТАКОВА М.В.
Артериальная гипертония и сахарный диабет: принципы лечения

ТАРЕЕВА И.Е.
Артериальная гипертония и беременность

ЛОНДОН Ж.М.
Регуляция артериального давления и лечение гипертонии у больных с терминальной почечной недостаточностью на программном гемодиализе

МИНЬОН Ф.
Артериальная гипертония у лиц пожилого возраста

НИКОЛАЕВ А.Ю.
Особенности диализной гипертонии

ШАНАР Ж.
Гипертония, соль и почки

isolated from soy-beans on the functional state of blood cells, lympho- and granulocytopoiesis in vitro

63 AMELEKHINA O.E., BABAKHANYAN R.V., SAFRAY A.E., YAGMOUROV O.D.
Structural-functional alterations in kidneys in modeling Vipera berus venom poisoning

67 GOZHENKO A.I., FEDORUK A.S.
The effect of Preductal on the development and course of experimental acute renal failure

PRACTICAL NOTES

72 FEDOROVA A.V., ARKHIPOV V.V., NAZARKIN I.S., ZAJTSEV YA.V.
Postrenal acute renal failure as a complication of benign epithelial tumor of the ovary in a 10-year-old girl

DISCUSSION AND INFORMATION

74 Resolution of the II congress of nephrologists of Russia

75 List of the members of Board of the Russian scientific society of nephrologists

LETTER TO THE EDITORS

77 SEKACHEV YU.A., ZOTOV A.YU., KOSTYUCHENKO A.I., BOGDANOVA L.I., GANUS V.A.
Ultraviolet irradiation of blood in patients on continuous programmed hemodialysis complicated by flaccid chronic sepsis

FRENCH-RUSSIAN SCHOOL-SEMINAR IN NEPHROLOGY

Arterial hypertension and the kidney
Moscow, October 20—22, 1999

81 Introduction

82 SHESTAKOVA M.V.
Arterial hypertension and diabetes mellitus: principles of treatment

86 TAREEVA I.E.
Arterial hypertension and pregnancy

90 LONDON G.M.
Regulation of arterial pressure and treatment of hypertension in patients with the end-stage renal failure on programmed hemodialysis

92 MIGNON F.
Arterial hypertension in elderly patients

95 NIKOLAEVA YU.
Specific features of dialysis hypertension

98 CHANARD J.
Hypertension, salt and kidneys

МУЛЯН Б. Сосудистые нефропатии	101	MOULIN B. Vascular nephropathies
НИОДЕ П. Артериальная гипертензия у детей	106	NIAUDET P. Arterial hypertension in children
МУХИН Н.А. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия	109	MUKHIN N.A. Tubulointerstitial nephritis and arterial hypertension
КУТЫРИНА И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии	112	KUTYRINA I.M. Current aspects of pathogenesis of renal arterial hypertension
ШАНАР Ж. Длительное наблюдение за больными, перенесшими острую почечную недостаточность вследствие лечения ингибиторами ангиотензин- превращающего фермента	116	CHANARD J. Long-term follow-up of patients with a history of acute renal failure due to treatment with inhibitors of an angiotensin converting enzyme
ЛАВИЛЬ М. Роль артериальной гипертензии в прогрессировании почечной недостаточности, эффективность антигипертензивной терапии	119	LAVILLE M. Role of hypertension in the progression of renal failure, and the effects of antihypertensive drugs
ЕРМОЛЕНКО В.М. Эритропоэтин и гипертензия у больных с преддиализной ХПН	122	ERMOLENKO V.M. Erythropoietin and hypertension in patients with predialysis chronic renal failure

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.611-002.1-02

И.А.Ракитянская, А.А.Михайлов, Наджиб Ваза Абу-Асба

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ПРОЛИФЕРАТИВНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

I.A. Rakityanskaya, A.A. Mikhajlov, Nagib Wazea Abo-Asba

ETIOLOGICAL FACTORS OF DEVELOPMENT OF ACUTE PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS

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

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, этиология.

Key words: Acute glomerulonephritis, etiology.

Хорошо известно, что острый гломерулонефрит развивается после различных инфекций. Раньше считали, что заболеванию почек предшествует обычная стрептококковая инфекция. Сейчас точка зрения на это резко изменилась, так как классическая стрептококковая инфекция предшествует поражению почек относительно редко [1]. Нами проанализированы все предшествующие факторы развития гломерулонефрита (табл. 1). Как видно из приведенных в таблице данных, у всех больных началу заболевания предшествовал какой-либо провоцирующий фак-

тор, обычно инфекционный. Только один пациент отмечал употребление алкоголя и у 5 – было указание на переохлаждение.

Среди инфекционных факторов 37,5% случаев приходилось на перенесенную острую респираторную инфекцию, и только 14 пациентов перенесли ангину или фарингит (35% от всех). Наконец, у 3 человек заболеванию почек предшествовали другие простудные заболевания (бронхиты, пневмонии). Наконец, 2 больных указывали на перенесенную вирусную инфекцию не ясного генеза.

Таким образом, у всех пациентов были предшествующие провоцирующие факторы, которые могли послужить причиной острого пролиферативного гломерулонефрита.

Для уточнения роли этих факторов в генезе поражения почек определялся уровень антистрептолизина в сыворотке крови у 21 больного (табл. 2).

Таблица 1

Заболевания, предшествующие ОПГН

ОРВИ		Ангина + фарингит		Другие инфекции		Вирусные инфекции не ясного генеза		Переохлаждение		Алкоголь	
Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
15	37,5	14	35	3	7,5	2	5	5	12,5	1	2,5

Примечание. ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции.

Таблица 2

Уровень антистрептолизина (ЕД) в первые недели заболевания

Уровень	Число больных	%
60–125	7	33,3
250–350	4	19,0
400–500	5	28,57
501–700	3	14,28
Более 700	1	4,76
Всего	21	100

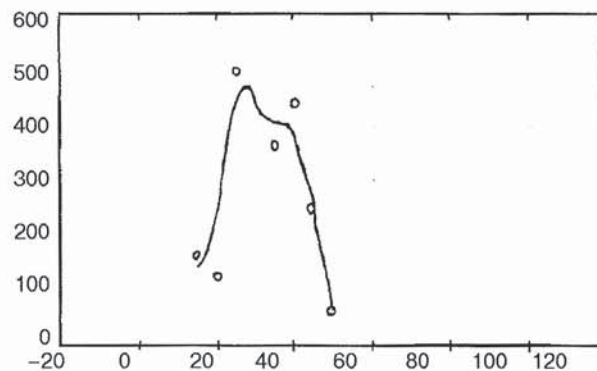


Рис.1. Зависимость изменений уровня антистрептолизина больных с ОПГН за период краткосрочного наблюдения.

По оси абсцисс — время (сут); по оси ординат — уровень антистрептолизина.

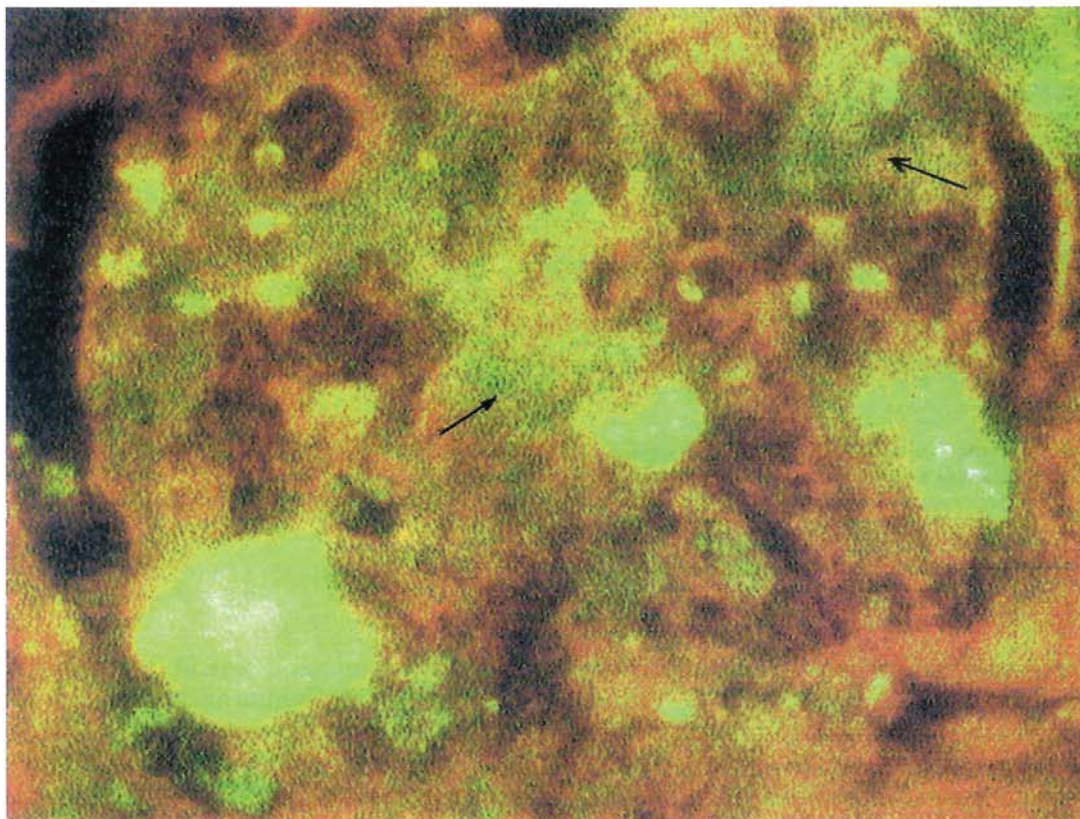


Рис. 2. Отложения (стрелки) вирусных частиц герпеса 1 в клубочке в зоне мезангия, субэпителиально (+++) и субэндотелиально (+++).
Иммунофлуоресцентная микроскопия. Ув. 1040.

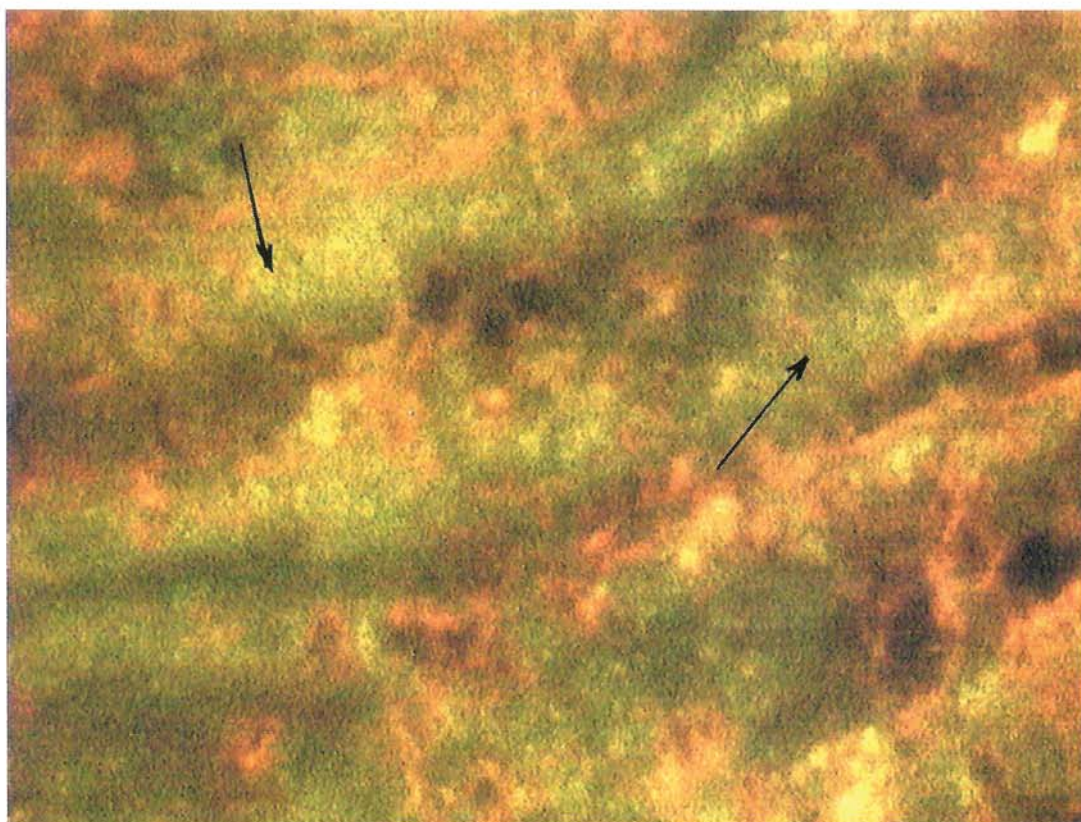


Рис. 3. Отложения (стрелки) мелкоточечных частолежащих частиц герпеса 1 вдоль эпителия канальцев (+++).
Иммунофлуоресцентная микроскопия. Ув. 1040.

Как видно из приведенных данных, у $1/3$ обследованных уровень антистрептолизина оказался нормальным, а следовательно, мало вероятно, чтобы стрептококк у них мог играть роль провоцирующего фактора в развитии заболевания.

У 4 других больных повышение антистрептолизина было не очень существенным, и только у одной — он оказался резко повышенным, достигая 2000 ЕД.

У 7 пациентов прослежена динамика этого показателя, и, как видно из рис. 1, уровень его снижался к 50-му дню наблюдения.

Для уточнения роли других этиологических факторов просмотрены препараты ткани почек 21 пациента методом иммунофлюоресценции. В биоптатах почек 5 больных найдены отложения. При этом у 2 человек выявлено отложение вирусов гриппа А1 и А2, еще у 2 — определялось отложение герпеса 2 и у одного — герпеса 1 (рис. 2). Мелкозернистые (точечные) отложения вируса герпеса 1 найдены во всех клубочках в зоне мезангия, а также субэпителиально и субэндотелиально (++++) и часто лежащие мелкоточечные вирусные частицы (++++) в эпителии канальцев (рис. 3). У 2 больных в биоптате выявлен вирус гриппа А1 и А2, локализованный в клубочках в зоне мезангия и субэндотелиально — мелкоточечные отложения иммунных комплексов с вирусом гриппа (+++). У одной пациентки вирусы выявлены в клубочках внутри мезангиальных клеток (фаза фагоцитоза), а также скопления вокруг ядра мезангиоцита — в виде линейного свечения.

У 2 больных отложения вируса герпеса 2 локализовались в клубочках (++++) в зоне мезангиального матрикса, а также субэндотелиально. Присутствуют вирусные частицы герпеса 2 и в интерстиции, а также в эпителии дистальных канальцев в виде мелких гранул (+++). В некоторых

канальцах имеются белковые цилиндры, содержащие большое количество мелкоточечных вирусов в составе иммунных комплексов, сформированных в данном случае с IgM.

В обоих биоптатах в просветах канальцев имеются белковые цилиндры, содержащие вирусные частицы IgA и IgM (сформированные иммунные комплексы).

Естественно, приведенные данные не позволяют с полным основанием утверждать значимую роль этиологических факторов в развитии острого пролиферативного гломерулонефрита (ОПН), но, тем не менее, из приведенного материала можно сделать вывод о том, что стрептококк является не единственным провоцирующим фактором, как это утверждалось недавно. В то же время представленные, хоть и немногочисленные данные, позволяют обсудить роль различных вирусов (в частности, гриппа, герпеса) в развитии острого иммунокомплексного гломерулонефрита. В частности, А. Rossetti и соавт. [2] приводят данные о своем наблюдении за ребенком (6,5 лет), у которого ОПН развился на фоне герпеса.

Следовательно, надо помнить о возможности развития ОПН как после любых бактериальных, так и вирусных инфекций. Наличие в биоптате почки у некоторых из этих больных вирусных частиц является наглядным тому подтверждением.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Davison A.M. et al. Clinical Nephrology // Oxford University Press. — 1998 — Vol. 1. — P. 615—617.
2. Rossetti A., Tonz M., Bianchetti M.G. et al. Acute glomerulonephritis with zoster // *Pediatr Infectious Dis. J.* — 1996. — Vol. 15, № 7. — P. 643—644.

Поступила в редакцию 17.01.2000 г.

© М.С. Команденко, Г.Д. Шостка, 2000
УДК 616.612-018.2-092

М.С.Команденко, Г.Д.Шостка

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПОЧЕК

M.S.Komandenko, G.D.Shostka

PRINCIPAL MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF TUBULO-INTERSTITIAL LESIONS IN RENAL DISEASES

Кафедры внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, медико-социальной экспертизы при внутренних болезнях Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов, Россия

Ключевые слова: интерстиций, механизмы повреждения, нефриты.

Key words: interstitium, mechanisms of lesion, nephrites.

Тубулоинтерстициальный компонент прогрессирования болезней почек является предметом обсуждения многих исследователей [6, 9, 12, 13, 15, 18, 19, 47, 52]. Его наличие при нефрологических заболеваниях неоднократно подтверждалось морфометрическими находками в почках. Выявлена строгая корреляционная зависимость изменений канальцевых функций и скорости клубочковой фильтрации от морфологической структуры интерстиция [4, 21, 42]. Оказалось, что при любых нефрологических заболеваниях, независимо от их этиологии, как правило, страдают интерстиций и канальцы [41], тогда как клубочки и сосудистая система почек вовлекаются в патологический процесс гораздо реже [25]. Частота выявления повреждений интерстиция варьирует от 8% при минимальном нефрите до 70% – при диабетическом гломерулосклерозе [20].

К сожалению, причины тубулоинтерстициальных повреждений почек остаются далекими от понимания, а механизмы их развития сложны и неоднозначны в трактовке. В большинстве случаев бывает трудно выделить ведущий фактор, отрицательно влияющий на функцию интерстиция. При этом у каждого отдельно взятого больного негативный эффект повреждающего агента может проявляться по-разному. В настоящей работе, опираясь на динамику клинических, лабораторных и морфологических данных, которые получены при комплексном обследовании 350 больных с различными нефрологическими заболеваниями, предпринята попытка определить взаимосвязь тубулоинтерстициальных повреждений с ведущими нефрологическими синдромами и выраженностью нарушений экскреторной функции почек.

Одними из наиболее значимых факторов, влияющих на темп прогрессирования заболеваний

почек и выраженность тубулоинтерстициального компонента (ТИК), являются величина и длительность артериальной гипертензии ($t=4,21$; $p<0,001$) [1, 5, 10].

Нами показано [3], что по мере прогрессирования синдрома гипертензии у пациентов неуклонно растет выраженность фибропластических изменений в клубочках ($t=3,4$; $p<0,001$). Параллельно с этим увеличивается процент находок сморщенных клубочков ($t=2,5$; $p<0,02$). Возрастает выраженность атрофии канальцев ($t=3,7$; $p<0,0001$), и усиливаются их дистрофические изменения ($t=2,2$; $p<0,04$). Усиливается лимфоцитарная, гистиоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация ($t=2,5$; $p<0,02$), с полями склероза в корковом ($t=2,3$; $p<0,03$) и мозговом ($t=2,9$; $p<0,02$) слоях интерстиция. При этом вначале формируются очаговые и нежные, а затем более распространенные и плотные разрастания соединительнотканых структур.

По мере прогрессирования артериальной гипертензии нарастает фиброзное утолщение интимы сосудов, отмечается неравномерность и расщепленность внутренней эластической пластинки. Медиальная оболочка сосудов становится утолщенной за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток. Наблюдаются гиалиноз и фиброэластоз ($t=4,1$; $p<0,001$) стенок артериол. Отмечается нарастание периваскулярного склероза ($t=2,3$; $p<0,03$).

В настоящее время раскрыто несколько ведущих механизмов, которые при гипертензионном синдроме могут быть отнесены к повреждающим факторам. В ряде исследований доказано, что ангиотензин II (АТ II) в дозах 10^{-6} – 10^{-10} моль стимулирует рост культуры клеток эпителия почечных канальцев, вследствие чего происходит избира-

ный синтез экстрацеллюлярного матрикса осуществляется всеми мезенхимальными клетками (клетки адвентиция, перициты, макрофаги, клетки гладких мышц, эпителиальные клетки), а не только фибробластами или миофибробластами. Увеличение экстрацеллюлярного матрикса, в свою очередь, приводит к облитерации постгломерулярных капилляров и прогрессированию фиброза [21].

Первоначальная потеря функционирующих клубочков может привести к накоплению *in situ* вырабатываемых локально или циркулирующих веществ, которые инициируют в клетках оставшихся нефронов выработку факторов, усиливающих их рост и гиперпродукцию матрикса. В свою очередь, клеточная гиперплазия и/или гипертрофия, а также накопление матрикса, в конечном итоге, ведут к гломерулосклерозу, что лежит в основе возникшего порочного круга.

Полагают, что интерстициальный фиброз, запуская вышеописанные механизмы изменений, чаще и в более ускоренном темпе ведет к дегенерации и склерозу оставшихся нефронов [44]. В проводимом авторами исследовании выявлена четкая зависимость между фибропластическими и склеротическими процессами в нефронах, а также патологическими изменениями в канальцах ($r_s = 0,3$; $p < 0,0001$) и интерстиции почек ($r_s = 0,2$; $p < 0,005$).

Таким образом, ведущие клинические признаки активности процесса в почках (гипертензия и протеинурия) сами по себе являются мощными повреждающими факторами и играют значимую роль в прогрессировании тубулоинтерстициальных повреждений, что подтверждается данными множественного регрессионного анализа ($R = 0,66$; $F = 5,7$; $p < 0,0001$).

Нами выявлен дополнительный фактор, существенно влияющий на степень тубулоинтерстициальных поражений. Этим фактором является повышенная чувствительность больных к лекарственным препаратам [6, 7] (исследование проводилось в лаборатории клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, под руководством проф. И.А.Ракитянской). Формирующаяся под влиянием медикаментозных препаратов гиперчувствительность часто сопровождается усилением процессов интерстициального отека, воспалительной инфильтрации и склерозированием стромы, что проявляется изменением клинко-лабораторной картины заболевания.

Если сравнить две группы больных с наличием сенсibilизации и без нее, то можно отметить, что между ними имеются различия как в отношении клинко-лабораторной характеристики болезни, так и в плане морфологической оценки данных нефробиопсии.

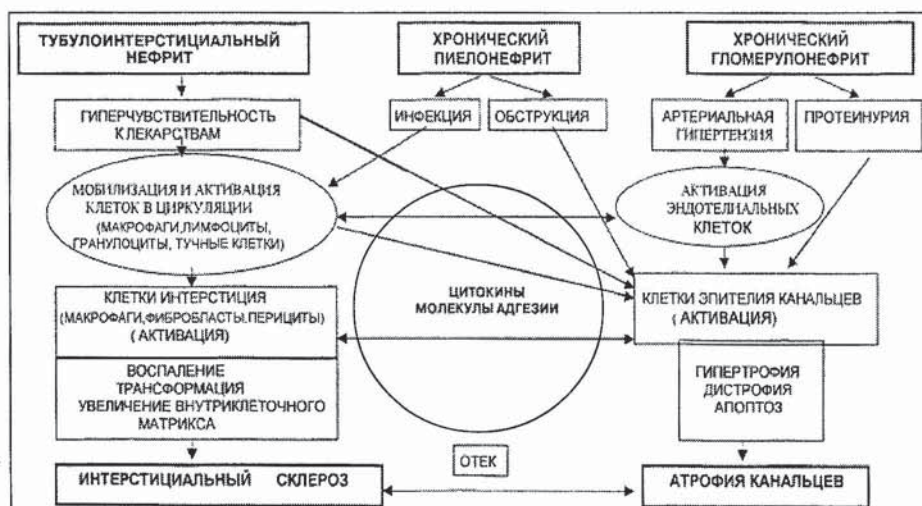
У больных с признаками лекарственной гиперчувствительности (159 пациентов) выявляют-

ся эозинофилия ($t = 4,6$; $p < 0,0001$) и увеличение уровня IgE сыворотки ($t = 11,6$; $p < 0,0001$), отмечается достоверное увеличение экскреции с мочой β_2 -микроглобулина (β_2 -мг) ($t = 2,4$; $p < 0,01$) и его клиренса ($t = 2,9$; $p < 0,01$), при равнозначной суточной потере белка ($p > 0,05$), что сопровождается находкой более выраженных изменений в зоне канальцев ($t = 3,1$; $p < 0,005$) и интерстиция по данным нефробиопсии ($t = 7,6$; $p < 0,0001$). Параллельно происходит существенное снижение концентрационной ($t = 2,7$; $p < 0,01$) и азотовыделительной ($t = 2,0$; $p < 0,05$) функции почек. У 15 больных (9,4%) констатирована олигурическая ОПН.

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

Нами установлено, что сенсibilизация лекарственными препаратами сопровождается развитием заметного склероза коркового ($t = 3,8$; $p < 0,001$) и мозгового ($t = 6,1$; $p < 0,0001$) слоев интерстиция. Отмечаются его выраженный отек ($t = 4,1$; $p < 0,001$) и массивная лимфогистиоплазмодитарная инфильтрация ($t = 6,9$; $p < 0,0001$) с появлением эозинофилов ($\chi^2 = 10,9$; $p < 0,001$) и тучных клеток ($\chi^2 = 12,4$; $p < 0,001$). Основными факторами, влияющими на выраженность воспаления коркового интерстиция ($R = 0,56$; $F = 9,5$; $p < 0,0001$), выступают не только клинические признаки обострения болезни ($t = 2,7$; $p < 0,01$), но и наличие сенсibilизации ($t = 3,4$; $p < 0,001$). В меньшей степени картину определяют повышение АДс ($t = 2,04$; $p < 0,05$) и уровень β_2 -мг в плазме ($t = 2,1$; $p < 0,05$). Отек мозгового слоя интерстиция, появление в нем отдельных эозинофилов и тучных клеток в значительной мере зависят ($R = 0,65$; $F = 15,9$; $p < 0,0001$) от степени гиперчувствительной реакции ($t = 2,9$; $p < 0,01$), уровня IgE ($t = 2,4$; $p < 0,05$) и β_2 -мг крови ($t = 2,4$; $p < 0,05$). Выраженность дистрофии канальцев строго соответствует ($R = 0,51$; $F = 9,8$; $p < 0,0001$) не только остроте болезни ($t = 4,3$; $p < 0,001$) и концентрации креатинина сыворотки ($t = 2,4$; $p < 0,05$), но также уровню ЦИК ($t = 3,0$; $p < 0,005$) и степени гиперчувствительности ($t = 4,4$; $p < 0,001$). У пациентов без признаков аллергии тубулоинтерстициальные повреждения во многом обусловлены ($R = 0,27$; $F = 4,2$; $p < 0,02$) наличием обострения основного заболевания ($t = 2,1$; $p < 0,05$).

В то же время, гистологические признаки атрофии канальцев, вне зависимости от наличия или отсутствия аллергии, чаще всего связаны со стадией патологического процесса в почках ($R = 0,28$; $F = 4,2$; $p < 0,04$), что проявляется зависимостью их выраженности от величин клиренса



Патогенез развития тубулоинтерстициальных повреждений при заболеваниях почек.

эндогенного креатинина ($t=2,0$; $p<0,05$) и уровня β_2 -микроглобулина плазмы ($t=2,1$; $p<0,05$). Другие факторы прогрессирования заболеваний почек не оказывают столь существенного влияния на выраженность гистологических изменений канальцев.

Выявленная нами реакция на медикаменты в интерстиции почек, которая отличалась фазными изменениями в инфильтратах (появление тучных клеток на ранних этапах сенсибилизации, сменяющееся эозинофилией), дает право предполагать, что механизм ее развития такой же, как и в других тканях. Остается неясным вопрос, почему же реализация процессов гиперчувствительности немедленного типа в пределах почек не сопровождается столь тяжелыми клиническими проявлениями, как это имеет место в легких, коронарном русле и желудочно-кишечном тракте. Вероятно, в почках в ходе реализации аллергической реакции включаются дополнительные, пока мало изученные, защитные механизмы, которые чаще всего приводят к более благополучному разрешению патологического процесса.

Таким образом, помимо общепринятых иммунных и неиммунных (гормонально-гемодинамических) факторов прогрессирования заболевания почек [14], необходимо обращать внимание на выраженность гиперчувствительности к лекарственным препаратам, которые принимают пациенты. Этот механизм прогрессирования заболевания почек является столь же значимым, как и артериальная гипертензия, гиперфильтрация и ряд других. В данной ситуации можно в какой-то мере предотвратить ухудшение течения болезни, если своевременно выявить отрицательно воздействующий агент и указать больному на необходимость отмены данного препарата. При удалении антигена и отсутствии других неблагоприятных факторов

часто удается стабилизировать заболевание и тем самым уменьшить скорость прогрессирования болезни. Чтобы смягчить отрицательное воздействие лекарственных препаратов на интерстиций почек, можно использовать β_2 -симпатомиметики (партусистен), особенно в случаях развития транзиторной азотемии и гиперкалиемии [11].

В конце обзора необходимо более подробно остановиться на основных процессах, приводящих к прогрессированию тубулоинтерстициальных

повреждений почек, поскольку, как отмечалось выше, именно эта часть почечной ткани играет главенствующую роль в ухудшении почечных функций и моделировании скорости развития хронической почечной недостаточности [12]. Несмотря на разнообразие причин, приводящих к изменениям тубулоинтерстициальной ткани, механизмы их реализации и итог всегда остаются одинаковыми (схема).

Первым уровнем развития патологического процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек является основное заболевание, будь то хронический гломерулонефрит, пиелонефрит или тубулоинтерстициальный нефрит. Все перечисленные заболевания оказывают свое отрицательное воздействие на интерстиций через усиление протеинурии, липидурии, артериальной гипертензии, инфекции, а также реакции гиперчувствительности немедленного или замедленного типа на фоне генетической предрасположенности. Помимо прямого повреждающего действия на клетки канальцев, все эти патологические факторы опосредованно, через систему цитокинов, комплемента, эндотелина и другие компоненты межклеточного взаимодействия, усиливают повреждение клеток интерстиция и канальцев, мобилизуя и активируя клетки периферической крови и/или почечной стромы (макрофаги, тучные клетки, гранулоциты), с выделением большого числа провоспалительных молекул в интерстиций. В результате этих процессов под влиянием цитокиновых ростковых факторов происходит мощная стимуляция синтеза коллагена, фибронектина, протеогликанов тубулярными эпителиальными клетками и другими клетками интерстиция [29]. Возникают гипертрофия и атрофия клеток канальцев, активная трансдифференцировка мезенхимальных клеток в фибробласты [52] с резким

усилением синтеза экстрацеллюлярного матрикса [38] не только фибробластами или миофибробластами, но и остальными клетками мезенхимы (клетки адвентиция, перициты, макрофаги, эпителиальные клетки). Таким образом, постепенно проходя все ступени, развивается прогрессирующий интерстициальный фиброз, приводящий, в конечном итоге, к гибели почечной паренхимы и нарастанию признаков хронической почечной недостаточности.

Замедлить процессы тубулоинтерстициального повреждения можно только в том случае, если, по возможности, удастся уменьшить отрицательное действие одного из исходных механизмов развития болезни, например, устранить необоснованный прием лекарств, инфекцию, значимую артериальную гипертензию. Выраженность тубулоинтерстициальных повреждений может быть также уменьшена при назначении низкобелковой диеты, бикарбоната натрия или кальция (снижение аммонийгенеза). При доказанной реакции гиперчувствительности для лечения больных могут быть использованы такие препараты, как стабилизаторы мембран тучных клеток, β_2 -симпатомиметики, а в крайнем случае — глюкокортикоиды.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Есаян А.М. Функция почек при хронической почечной недостаточности // Лечение хронической почечной недостаточности / С.И.Рябов. — СПб., 1997. — С. 255—277.
- Козловская Л.В., Тареева И.Е., Мухин Н.А. и др. Мочевые тесты воспаления при гломерулонефрите // Тер. арх. — 1994. — Т. 66, № 6. — С. 11—14.
- Команденко М.С., Аниконова Л.И., Мальцев С.Б. Изменения сосудов при заболеваниях почек // Тезисы докладов I съезда нефрологов России. — Казань, 1994. — С. 12
- Команденко М.С., Зусь Б.А., Мазуренко С.О., Попугаев А.Н. Механизмы поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх. — 1991. — Т. 63, № 2. — С. 102—105
- Команденко М.С., Козлов В.В. Интерстициальные повреждения при заболеваниях почек // Тезисы докладов I съезда нефрологов России. — Казань, 1994. — С. 75
- Команденко М.С., Сережин Б.С., Козлов В.В. Роль сенсибилизации в прогрессировании тубулоинтерстициальной патологии // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 56—60
- Команденко М.С., Шулуто Б.И., Ракитянская И.А., Зусь Б.А. Механизмы развития лекарственной нефропатии // Тер. арх. — 1989. — Т. 60, № 6. — С. 36—38.
- Плоткин В.Я. Один из возможных механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх. — 1988. — Т. 60, № 6. — С. 19—25.
- Ратнер М.Я., Бродский М.А., Зубкин М.Л. и др. Тубулоинтерстициальный компонент хронического гломерулонефрита: клинко-функциональная диагностика // Тер. арх. — 1991. — Т. 63, № 6. — С. 12—15.
- Ритц Э., Набоков А.В. Гипертензия при заболеваниях почек: до какого уровня снижать артериальное давление // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 4. — С. 7—11.
- Скипский И.М., Команденко М.С., Шулуто Б.И., Замосковская Г.А. Применение партусистена для борьбы с гиперкалиемией у больных хроническим гломерулонефритом с начальными формами почечной недостаточности // Клин. мед. — 1991. — Т. 69, № 10. — С. 83—85.
- Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх. — 1996. — Т. 68, № 6. — С. 5—10.
- Тареева И.Е., Кравец Т.А., Проскурнева Е.П. Острый тубулоинтерстициальный нефрит, сочетающийся с увеитом (клиническое наблюдение и обзор литературы) // Тер. арх. — 1985. — Т. 57, № 6. — С. 89—92.
- Тареева И.Е., Мухин Н.А. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Нефрология / И.Е. Тареева. — М.: Медицина, 1995. — С. 20—28.
- Томилина Н.А. Механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности // Международный нефрологический симпозиум "Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности". — М., 1998. — С. 7—13.
- Хиллис Г.С., Маклеод А.М. Роль интегриновых рецепторов адгезии при заболеваниях почек // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 11—17.
- Шестакова М.В., Кутырина И.М., Рагозин А.К. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики // Тер. арх. — 1994. — Т. 66, № 2. — С. 83—86.
- Шулуто Б.И. Воспалительные заболевания почек. — СПб.: Ренкор, 1996. — 255 с.
- Atkins R.C., Lan H.Y., Nikolic-Paterson D.J. Mononuclear cell infiltration and its correlation with interstitial injury and renal failure // XIth Intern. cong. of Nephrol. Ierusalem, Israil, June 13 —18, 1993: Abstracts. Ierusalem, 1993. — P. 550.
- Bohle A., Muller G.A., Wehrmann M. et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides // Kidney Intern. — 1996. — Vol. 54. — P. 2—9.
- Bohle A., Strutz F., Muller G.A. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium // Exp. Nephrol. — 1994. — Vol. 2. — P. 205—210.
- Burton C.J., Walls J. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulointerstitial scarring // Nephron. — 1994. — Vol. 68. — P. 287—293.
- Burton C.J., Walls J., Harris K.P.G. Characterisation of the serum factor that stimulates human cortical epithelial cells to produce fibronectin (FN) and PDGF (abstract) // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1995. — Vol. 6. — P. 1010.
- Burton C.J., Walls J. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell // Nephrol. Dial. Transplant. — 1996. — Vol. 11, № 11. — P. 1505—1507.
- Cameron J. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis // Quart. J. Med., New Series 66. — 1988. — Vol. 250. — P. 97—115.
- Clark E.C., Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter M.D. Role of ammonia in progressive nephritis // Amer. J. Kidney Dis. — 1991. — Vol. 17 (Suppl.1). — P. 15—19.
- Ferrario F., Rastaldi M.P., Pasi A. Secondary focal and segmental glomerulosclerosis // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. — Suppl.3. — P. 58—67.
- Fine L.G., Ong A.C.M., Norman J.T. Mechanisms of tubulointerstitial injury in progressive renal diseases // Europ. J. clin. invest. — 1993. — Vol. 23. — P. 259—265.
- Floege J. Cytokines in the progression of renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. — 1993. — Vol. 8. — P. 1319—1320.

30. Grandoliano G., Gesualdo L., Ranieri E. et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute nephritides: a pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment // *J. Amer. Soc. Nephrol.* —1996. —Vol. 7, № 6. —P. 906—913.
31. Haller H., Behrend M., Parc L.K., Luft F.C. Monocyte infiltration and c-fms expression in hearts of spontaneously hypertensive rats // *Hypertension.* —1994 (in press).
32. Haller H., Schaberg T., Lindschau C. et al. Endothelin increases intracellular free calcium, protein phosphorylation and O₂-production in human alveolar macrophages // *Amer. J. Physiol.* —1991. —Vol. 261. —P. 723—731.
33. Jacobson S.H., Lu Y., Brauner A. Tumour necrosis factor soluble receptors I and II and interleukin-1 receptor antagonist in acute pyelonephritis in relation to bacterial virulence-associated traits and renal function // *Nephrol. Dial. Transplant.* —1996. —Vol. 11, № 11. —P. 2209—2214.
34. Karet F.E., Davenport A.P. Endothelin and the human kidney: a potential target for new drugs // *Nephrol. Dial. Transplant.* —1994. —Vol. 9. —P. 465—468.
35. Luscher T.F., Wenzel R.R. Endothelin in renal disease: role of endothelin antagonist // *Nephrol. Dial. Transplant.* —1995. —Vol. 10. —P. 162—166.
36. Mai M., Geiger H., Hilgers K. et al. Dammrich renal injury // *Hypertension.* —1993. —Vol. 22. —P. 754—765.
37. Medina R., Rauchman M.I., Clark B. et al. Cultured inner medullary collecting duct cells make endothelin-1 // *J. Amer. Soc. of Nephrol.* —1992. —Vol. 3. —P. 442.
38. Meyers C.M., Kelly C.J. Immunoregulation and TGF- β_1 . Suppression of a nephritogenic murine T cell clone // *Kidney Int.* —1994. —Vol. 46, № 5. —P. 1295—301.
39. Moqrhead J.F. Lipids and pathogenesis of kidney disease // *Nephrology (XI international congress of nephrology) / M. Hatano.* —Tokyo: Springer—Verlag, 1991. —Vol. 1. —P. 166—177.
40. Muller G.A., Markovic-Lipkovski J., Risher T. et al. Expression of HLA—DQ, —DR and —DP antigens in normal kidney and glomerulonephritis // *Kidney Int.* —1989. —Vol. 35. —P. 116—124.
41. Nath K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage // *Amer. J. Kidney Dis.* —1992. —Vol. 20. —P. 1—17.
42. Neilson E.G., Sun M.J., Emergy J. et al. Molecular cloning of the 3M-1 nephritogenic antigen // *Kidney Int.* —1989. —Vol. 35. —P. 358.
43. Norman J.T., Gallego C., Bringeman D.A. et al. Enalapril ameliorates interstitial fibrosis in the remnant kidney of the rat. (abstract) // *J. Amer. Soc. Nephrol.* —1992. —Vol. 3. —P. 743.
44. Ong A.C.M., Fine L.G. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: Cause or effect // *Kidney Int.* —1994. —Vol. 45. —P. 345—351.
45. Remuzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* —1995. —Vol. 4. —P. 339—342.
46. Rodemann H.P., Muller G.A. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: II. In vitro growth, differentiation, and collagen synthesis of fibroblasts from kidneys with interstitial fibrosis // *Amer. J. Kidney Dis.* —1991. —Vol. 17. —P. 684—686.
47. Schena F.P. Cytokine network and resident renal cell in glomerular diseases // *Nephrol. Dial. Transplant.* —1999. —Vol. 14. —Suppl.1. —P. 22—26.
48. Schreiner G.F. Renal toxicity of albumin and other lipoproteins // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* —1995. —Vol. 4. —P. 369—373.
49. Shoskes D.A., Parfrey N.A., Halloran P. F. Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemic acute tubular necrosis in the mouse // *Transplantation.* —1990. —Vol. 49. —P. 201—207.
50. Strutz F. The fibroblast-a(trans-)differentiated cell? // *Nephrol. Dial. Transplant.* —1995. —Vol. 10. —P. 1504—1506.
51. Tang W.W., Feng L., Mathison J.C., Wilson C.B. Cytokine expression, upregulation of intercellular adhesion molecule-1, and leukocyte infiltration in experimental tubulointerstitial nephritis // *Lab. Invest.* —1994. —Vol. 70, № 5. —P. 631—638.
52. Wang-S.-N., Hirschberg R. Tubular epithelial cell activation and interstitial fibrosis. The role of glomerular ultrafiltration of growth factors in the nephrotic syndrome and diabetic nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* —1999. —Vol. 14, № 9. —P. 2072—2075.
53. Wheeler D.C., Persaud J., Kingstone D. et al. Receptor mediated binding of human low density lipoprotein (LDL) to rat mesangial cells in vitro // *Kidney Int.* —1989. —Vol. 35. —P. 439.
54. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal diseases // *Nephrol. Dial. Transplant.* —1999. —Vol. 14. —Suppl.1. —P. 42—44.

Поступила в редакцию 12.01.2000 г.

© Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов, 2000
УДК 615.254.1.06:616.379-008.64

Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов

ДИАБЕТОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИУРЕТИКОВ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov

DIABETOGENIC ACTION OF DIURETICS

Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, г. Барнаул, Россия

Ключевые слова: диуретики, диабетогенное действие, мембранный транспорт глюкозы, внутриклеточный метаболизм.

Key words: diuretics, diabetogenic action, membrane glucose transport, intracellular metabolism.

Через 2 года после появления первого диуретика тиазидного ряда хлортиазида [111] появились клинические сведения о развитии так называемой тиазидной гипергликемии [55, 61, 162]. А вскоре М.А. Goldner и соавт. [68], уже специально занимаясь исследованием этой проблемы, обнаружили повышение концентрации глюкозы в крови у 6 из 20 больных с сахарным диабетом после пятидневного приема гидрохлортиазида, тогда как в контрольной группе из 20 здоровых лиц подобных изменений не наблюдалось. Впоследствии аналогичный эффект был подтвержден многими клиницистами. Изучение свойств вновь синтезированных мощных диуретиков нетиазидовой структуры довольно быстро показало, что и фуросемид [26, 58, 114, 155], и этакриновая кислота [30, 127], как и другие мочегонные препараты, обладают гипергликемическим свойством. Эти факты привели к мысли о том, что диабетогенный эффект, вероятно, присущ всем современным некалийсберегающим диуретикам. Параллельно было установлено, что в условиях применения тиазидовых диуретиков, наряду с развивающейся гипергликемией, в некоторых случаях выявляются увеличение плазменного содержания инсулина и повышение инсулиновой резистентности, что является признаком прогрессирования инсулиннезависимого сахарного диабета (ИНСД). Возможность развития столь грозного побочного эффекта на фоне диуретической терапии заставила подойти к его изучению со всей серьезностью.

Важно было понять: является ли развивающаяся гипергликемия признаком, утяжеляющим течение уже имеющегося диабета (предрасположенности к нему), или диуретики являются первопричиной нарушений глюкозной толерантности. Анализ литературных источников позволяет, хотя и с определенными оговорками, склониться к первой возможности. Так, кроме уже упомяну-

той работы [68], факт ухудшения течения ИНСД подтвердился в других исследованиях [24, 85, 117, 119, 146]. Было показано, что при длительном приеме тиазидовых диуретиков у 33,3% лиц, предрасположенных к сахарному диабету, развивается выраженная гипергликемия [164]. Более того, появились сведения о диуретиках как о препаратах, повышающих показатели смертности среди людей, страдающих сахарным диабетом [153]. В то же время, в ряде исследований не было выявлено нарушений углеводного обмена у пациентов, не страдающих ИНСД, даже на фоне длительного приема диуретиков [18, 100, 157].

Здесь следует отметить, что некоторые исследователи вообще считают преувеличенным риск нарушения глюкозной толерантности (и уж тем более развития ИНСД) при применении диуретиков. В последние годы появились даже ряд обзоров, посвященных “защите диуретиков”, в том числе и в контексте их влияния на метаболизм. Например, последовательно находящийся на таких позициях E.D. Freis, считает, что случаи гипергликемии и ИНСД при приеме мочегонных средств минимальны. Это позволяет длительно и без особых опасений использовать их в лечении гипертонической болезни [62, 63]. С этой точкой зрения солидарны и некоторые другие авторы [126, 129, 154]. Существует даже мнение о безопасности применения диуретиков в условиях диагностированного сахарного диабета [107, 139, 156].

И все же, такой подход следует признать чересчур оптимистичным, особенно в свете огромного клинического и экспериментального материала, накопленного за годы изучения проблемы. У 39 из 233 жителей Праги с вновь диагностированным сахарным диабетом в анамнезе — длительное применение диуретиков [90]. Результаты 12-летнего наблюдения за женщинами старше 50 лет позволили у 17 из 352 (4,8%) выявить сахарный диабет. При этом риск его раз-

вития был значительно выше у лиц, получавших длительное антигипертензивное лечение, включавшее диуретики [36]. По другим данным, такой риск был еще выше [149]. Кроме того, выяснилось также, что у пожилых женщин опасность заболеть ИНСД была выше, чем у мужчин [52]. Невозможно также пройти мимо большого количества свидетельств, указывающих на возможность развития гипергликемии и даже сахарного диабета у лиц, ранее не страдавших этим заболеванием [8, 22, 27, 56, 73, 75, 94, 99, 109, 119, 140]. Более того, оказалось, что гипергликемия, возникающая в результате приема диуретиков, может довести больного до тяжелого состояния. Нам встретился случай чрезвычайно быстрого развития гиперосмолярной диабетической комы с подъемом концентрации сахара крови от 148 до 1320 мг% в течение 24 ч после начала лечения тиазидами [46]. Двое из троих пациентов с аналогичной симптоматикой перед развитием коматозного состояния принимали диуретики тиазидового ряда [128]. По другим данным, из 20 наблюдавшихся больных с диабетической комой — у 17 в анамнезе было длительное применение диуретиков [67].

Вышеизложенные факты обусловили необходимость специального изучения проблемы гипергликемического действия диуретиков. Результаты экспериментальных исследований подтвердили факт развития гипергликемии у различных животных. В опытах на мышах, крысах и кошках было зафиксировано нарушение глюкозной толерантности в ответ на введение всех тиазидовых, а также многих петлевых диуретиков [2, 41, 64, 65, 131, 151].

Вскоре после установления факта гипергликемического действия диуретиков стали появляться первые предположения относительно причин возникновения этого осложнения. Так, было высказано мнение о связи гипергликемии с длительностью приема мочегонных препаратов. Действительно, их кратковременное использование зачастую не приводило к развитию гипергликемии [78, 98, 100, 138, 150]. Подобные результаты позволили сделать вывод о том, что многие диуретики лишь при длительном приеме обладают диабетогенным свойством [50]. Однако этот вывод не согласуется с многочисленными фактами ухудшения толерантности к глюкозе у людей и животных после однократного или кратковременного применения мочегонных препаратов [17, 25, 59, 103, 130, 158].

Высказывалась мысль и о связи между гипергликемическим эффектом диуретиков и выраженностью их мочегонного действия [101]. Отсюда вытекает предположение, согласно которому уменьшение объема циркулирующей крови, обусловленное применением диуретических

препаратов, приводит к относительному повышению содержания глюкозы в плазме крови, что может демаскировать латентно текущие формы сахарного диабета [19]. Но еще в опытах I.I.A. Tabachnick и соавт. [151] выяснилось, что трихлорметиазид, например, превосходя другие тиазидовые диуретики по силе мочегонного действия, уступает им по выраженности гипергликемического эффекта. Кроме того, оказалось, что недиуретический аналог тиазидов диазоксид способен вызывать значительную гипергликемию [76, 143, 163]. А в экспериментах на мышах блокирование диуретического действия фуросемида и буметанида пробенецидом отнюдь не снижало их гипергликемического эффекта [131, 132]. Отметим, наконец, сведения о том, что этакриновая кислота, обычно не проявляющая диуретического действия у крыс, тем не менее, вызывает изменения толерантности к глюкозе у этих животных [159]. Приведенные данные говорят об отсутствии связи между величиной диуреза и степенью вызываемой диуретиками гипергликемии.

Хорошо известно, что многие современные диуретики обладают выраженным калиуретическим свойством. Это их свойство заставило задуматься над тем, нет ли связи между значительными потерями калия и развитием гипергликемии. В литературе имеются ряд наблюдений, подтверждающих эту мысль [37, 112, 148, 161]. В опытах на крысах добавление к питьевой воде 0,1% раствора KCl значительно ослабляло гипергликемическое действие гидрохлортиазида [103]. Подобные результаты были получены и другими авторами, показавшими, что введение препаратов калия часто даже способно предотвращать нарушения толерантности к глюкозе при использовании диуретиков [88, 105, 154]. Косвенно роль калия в возникновении гипергликемии подтверждается и фактом отсутствия изменений метаболизма глюкозы при использовании калийсберегающих диуретиков [119]. А одновременное назначение с калийсберегающими диуретиками ослабляло или даже предупреждало диабетогенное действие тиазидов [154].

В то же время, результаты других исследований ставят под сомнение это предположение. Еще в 1963 г. K. Formanek [57] наблюдал развитие тиазидной гипергликемии у крыс на фоне нормального содержания калия в плазме крови. Кроме того, во многих случаях, несмотря на значительные потери калия, толерантность к углеводам не нарушалась. А специально созданная с помощью ионообменных смол искусственная гипокалиемия не приводила к развитию гипергликемической реакции [31]. Приведенные данные позволяют сделать вывод, что сам по себе факт снижения концентрации калия в плаз-

ме крови вряд ли играет решающую роль в механизме диабетогенного действия диуретиков.

Ряд авторов связывают возникновение рассматриваемого побочного эффекта с изменениями баланса магния [124, 154]. Это предположение выглядит вполне разумным, тем более, что установлена способность диуретиков уменьшать концентрацию магния не только в плазме крови, но и внутри клеток [29, 38, 54].

У нас не вызывает сомнений, что ключевым подходом к решению данной проблемы является выявление связи между способностью диуретиков вызывать гипергликемию и их влиянием на мембранный транспорт ионов, в том числе калия и магния. А это, в свою очередь, не может не отразиться на состоянии внутриклеточного гомеостаза различных органов и тканей. Установлено, например, что диуретик ксипамид снижает концентрацию K^+ в эритроцитах и лейкоцитах здоровых людей, увеличивая проницаемость клеточных мембран для этого иона [95—97]. Подобное действие свойственно и тиазидовым, а также многим петлевым диуретикам [77, 91, 92]. Возможно, этот эффект связан с угнетением диуретиками активности Na^+ , K^+ -АТФазы и нарушением активного переноса ионов натрия и калия через мембраны клеток. Аналогичные эффекты наблюдаются под влиянием мочегонных средств и в клетках скелетной мускулатуры. Так, у 76 пациентов, длительно получавших диуретики в процессе лечения гипертензии и застойной сердечной недостаточности, обнаружено достоверное снижение содержания ионов калия и магния в скелетных мышцах, равно как и угнетение функционирования Na^+ , K^+ -насоса [53]. Сегодня известно, что транспорт через мембраны различных клеток, наряду с уже упомянутой системой Na^+ , K^+ -АТФазы, осуществляется с помощью других ионных котранспортеров, в том числе, благодаря чувствительному к диуретикам Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -переносу. Указанный симпорт обеспечивается белком-переносчиком из класса мембранных протеинов, состоящим из остатков 1060 аминокислот [121]. Эта система транспортирует ионы электронейтральным способом в клетки и из клеток различных тканей (реабсорбционная и секреторная эпителиальная, нервная, мышечная, эндотелий, фибробласты, клетки крови) и в значительной степени угнетается диуретиками, в первую очередь — петлевыми [66, 70, 152]. Недавно установлено, что в мышечных клетках Na^+ , K^+ , $2Cl^-$ -котранспорт, как и Na^+ , K^+ -насос, активируется инсулином, имеет отношение к трансмембранному переносу глюкозы и подавляется диуретиками фуросемидом и буметанидом [160]. Хорошо известно, что одним из определяющих моментов в действии инсулина является усиление транспорта глюкозы через

мембраны клеток с помощью энергозависимого переноса глюкозы в комплексе с натрием. А этот перенос обеспечивается мембранными ферментами. Поэтому нет ничего удивительного в том, что фуросемид неконкурентно и обратимо угнетает транспорт глюкозы через мембраны различных клеток [80, 82].

Таким образом, с большой долей вероятности можно предположить, что одним из возможных механизмов гипергликемии, развивающейся в результате применения диуретиков, является нарушение связанного с электролитами транспорта глюкозы в клетки, в первую очередь, скелетных мышц.

Этим, однако, механизм гипергликемического действия диуретиков не ограничивается, а распространяется и на процессы внутриклеточного метаболизма глюкозы.

В экспериментах на изолированной инкубируемой камбаловидной мышце крысы фуросемид снижал активирующее влияние инсулина на процесс гликолиза, в результате чего нарушался стимулируемый инсулином захват клетками D-глюкозы [48]. Авторы предложили оригинальное объяснение этого эффекта, связывая его с определенным структурным сходством фуросемида и аденозина. В результате возбуждения фуросемидом аденозиновых рецепторов в мышце происходит угнетение активируемых инсулином процессов утилизации глюкозы. К сожалению, по понятным причинам невозможно таким способом объяснить диабетогенное действие других диуретиков, не обладающих структурным сходством ни с фуросемидом, ни с аденозином.

Здесь следует напомнить об известном прямом угнетающем влиянии диуретиков на гликолиз. Этим, кстати, в определенной мере (если иметь в виду метаболизм клеток почечных канальцев) объясняется механизм мочегонного действия целого ряда препаратов [10, 20, 21, 69, 89]. Поэтому логичным выглядит утверждение о том, что диуретики, угнетая активность гликолитических ферментов в клетках скелетных мышц, жировой ткани и сосудов, способствуют подавлению процессов внутриклеточного метаболизма глюкозы [82]. Эта точка зрения подтверждается результатами экспериментов, полученными *in vitro*, при инкубировании препаратов скелетной мышцы и печени человека с фуросемидом [49]. Оказалось, что диуретик прямо ингибировал активность таких ключевых ферментов гликолиза как фосфофруктокиназа, гексокиназа и пируваткиназа. При этом наиболее чувствительной к действию фуросемида оказалась фосфофруктокиназа скелетной мышцы.

Известно, что влияние инсулина на обмен глюкозы в печени и мышцах во многом обусловлено стимуляцией образования гликогена и угнетением

гликогенолиза. При этом инсулин активирует фермент гликогенсинтетазу и снижает активность фосфорилазы [1]. В экспериментах на крысах с аллоксановым диабетом гидрохлортиазид и фуросемид ингибировали активность фосфодиэстеразы цАМФ в клетках печени и скелетных мышц, что обеспечивало повышение активности фосфорилазы и усиление гликогенолиза [144]. Примечательно, что авторы связывают активацию гликогенолиза также и с уменьшением внутриклеточного содержания ионов калия. Сходные результаты были получены позднее в опытах с перфузируемой печенью крысы [79]. В этих экспериментах диуретик этакриновая кислота одновременно активировала гликогенолиз и вызывала значительную потерю K^+ клетками печени. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что этакриновая кислота в печени действует на различные независимые процессы, включая активный транспорт ионов через мембрану и систему фосфорилазы — фосфодиэстеразы цАМФ. Заметим, что способность диуретиков ингибировать активность фосфодиэстеразы проявляется не только в печени и мышцах, но и в других органах [23, 40, 145]. При этом авторами одной из приведенных работ высказано предположение о том, что именно с этим действием связана давно известная способность диуретиков стимулировать образование простагландинов [23]. А это, в свою очередь, может иметь важное значение в механизме диабетогенного действия мочегонных средств, поскольку установлено, что некоторые простагландины (в первую очередь E_2) уменьшают стимулированное глюкозой высвобождение инсулина [1].

Рассмотрим другие аспекты регуляции углеводного обмена в контексте диабетогенного действия диуретиков. Общеизвестно, что такие биологически активные вещества как глюкагон, катехоламины и глюкокортикоидные гормоны играют важную роль в поддержании концентрации глюкозы в плазме, являясь своеобразными антагонистами инсулина. Хорошо известно и то, что эта роль обеспечивается, главным образом, стимулирующим влиянием указанных гормонов на процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. Отметим некоторые важные, на наш взгляд, моменты, имеющие отношение к обсуждаемому побочному действию.

В свое время ряд исследователей обнаружили интересный факт отсутствия или ослабления диабетогенного действия диуретиков у адреналэктомизированных животных, а также при совместном применении мочегонных препаратов с адреноблокаторами [34, 59, 60, 86, 94, 108]. Эти находки, естественно, навели на мысль об участии катехоламинов и/или глюкокортикоидов в возникновении гипергликемии. Не вдаваясь в детали механизма активирующего воздействие диу-

ретиков на симпатoadреналовую систему, отметим, что под влиянием диуретиков увеличивается концентрация норадреналина и адреналина в плазме крови людей и животных [72, 102, 113]. При этом одни считают такое действие следствием симпатомиметического эффекта диуретиков [42, 87], другие — результатом ответной реакции на снижение сердечного выброса [110, 123]. Так или иначе, накопившиеся катехоламины через стимуляцию аденилатциклазы индуцируют образование цАМФ в клетках печени и скелетной мускулатуры с последующей активацией фосфорилазы и усилением гликогенолиза.

Отметим также и ряд косвенных данных, указывающих на возможную роль глюкокортикоидных гормонов в обеспечении гипергликемического действия диуретиков. Так, установлено, что фуросемид обладает высокой тропностью к надпочечникам, где его концентрация при введении крысам была в 9 и в 2 раза выше, чем в плазме крови и почках, соответственно [118]. Показано также, что под влиянием ряда диуретиков у людей увеличивается экскреция с мочой 17-оксикортикостероидов, что указывает на стимуляцию глюкокортикоидной функции надпочечников [28]. В нашей лаборатории показано, что у крыс в условиях адреналэктомии снижается почечная реабсорбция глюкозы, что вполне может привести к уменьшению ее плазменной концентрации [3]. В других экспериментах, проведенных нами, введение диалотиазида и фуросемида крысам с экспериментальным воспалением приводило к росту содержания кортикостерона в плазме крови [15].

Относительно влияния диуретиков на секрецию глюкагона выявлено, что фуросемид и гидрофлуметиазид увеличивали его выделение альфа-клетками островкового аппарата поджелудочной железы крыс [74, 100].

Нельзя, однако, умолчать о работах, в которых было выявлено нарушение глюкозной толерантности у животных под влиянием диуретиков и недидуретического аналога тиазидов диазоксида несмотря на предварительное удаление надпочечников и даже поджелудочной железы [143, 151].

Следует также отметить и сведения относительно уменьшения под влиянием диуретиков содержания в организме витамина B_{12} , важная роль которого в процессах метаболизма углеводов общеизвестна. Гипогликемический эффект тиамин обусловлен участием в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Дефицит же тиамин, наоборот, усугубляет гипергликемию. Выяснилось, что фуросемид в условиях длительного введения крысам значительно уменьшает содержание витамина в плазме крови и различных органах, равно как и активность транскетолазы, коферментом которой является тиамин. По-видимому, этот эффект связан с угнетающим влиянием диуретика на ре-

абсорбцию витамина В₁, что и приводит к увеличению экскреции последнего [166]. Подобные результаты не так давно были зафиксированы и у людей [39, 142].

Приступая к анализу данных о прямом влиянии на островковый аппарат поджелудочной железы, отметим, что с первых дней использования современных диуретиков и вплоть до настоящего момента в литературе периодически появляются сведения об их панкреатотоксическом действии [9, 32, 43, 47, 81, 106, 125]. Неудивительно, что в ряде обзоров, посвященных проблеме лекарственного панкреатита, среди других препаратов называются и диуретики. С учетом имеющихся сведений, весьма логичным выглядит предположение некоторых исследователей о том, что диабетогенное действие диуретиков является лишь одним из проявлений общего токсического влияния на поджелудочную железу [45, 51, 120].

Несмотря на очевидные предпосылки, длительное время зависимость диабетогенного действия диуретиков от прямого влияния на поджелудочную железу глубоко не изучали. И лишь во второй половине 80-х годов в лаборатории Р.Е. Sandstrom (Швеция, Умеа) серьезно занялись этой проблемой. В первых же экспериментах, проведенных шведскими исследователями, выяснилось, что однократное введение высоких доз фуросемида мышам приводит к развитию переходящей гипергликемии (продолжительность эффекта — 3 ч), хотя изменение глюкозной толерантности сохраняется на протяжении 1–2 сут [130, 133, 134]. Полученный эффект был, очевидно, обусловлен прямым угнетающим влиянием диуретика на функцию островковых клеток поджелудочной железы, поскольку в опытах *in vitro* фуросемид подавлял стимулированное глюкозой выделение инсулина. И действительно, оказалось, что β -клетки поджелудочной железы мышей выделяли гораздо меньше инсулина, если за 2 дня до забоя животные получали диуретик [132]. Подобное действие было позднее выявлено и у другого петлевого диуретика буметанида, а также у ингибитора карбоангидразы ацетазоламида [131, 165].

Возвращаясь к фуросемиду, отметим, что этот диуретик, как было установлено, тормозил в основном вторую фазу секреции инсулина, но мало изменял поступление в островковые клетки ^{86}Rb (маркер K^+). Кроме того, оказалось, что фуросемид угнетает скорость входа в эти клетки ионов хлора и уменьшает его внутриклеточное содержание. И, наконец, выяснилось, что под влиянием того же фуросемида подавляется стимулируемый глюкозой захват β -клетками кальция, иона, играющего решающую роль в процессе секреции инсулина. Полученные результаты позволили сделать вывод о том, что диабетоген-

ное действие фуросемида, хотя бы отчасти, обусловлено прямым подавлением выделения инсулина из β -клеток островков Лангерганса. Это, в свою очередь, зависит от угнетения хлорных насосов на мембранах, обеспечивающих вход Cl^- в островковые клетки, или от подавления уже упоминавшейся системы $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорта [136, 137]. Снижение внутриклеточного содержания Cl^- приводит, в конечном счете, к подавлению захвата клетками ионов Ca^{2+} и обуславливает уменьшение высвобождения инсулина [135]. Попутно заметим, что, как выяснилось недавно, буметанид-чувствительный $\text{Na}^+, \text{K}^+, 2\text{Cl}^-$ -котранспорт, равно как и амилорид-чувствительный Na^+/H^+ -обмен, играют важную роль в объемном регулировании β -клеток поджелудочной железы при различных изменениях гомеостаза [104].

Относительно тиазидовых диуретиков сегодня установлено, что они также изменяют ионный гомеостаз панкреатических β -клеток, но делают это несколько иным путем, открывая мембранные Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы [115, 116]. Аналогичный эффект тиазидов выявлен на клетках гладкой мускулатуры артериол, что, по-видимому, определяет их вазодилатирующие свойства. Активирование Ca^{2+} -зависимых калиевых каналов усиливает выход K^+ , что обуславливает гиперполяризацию мембраны и приводит к закрытию потенциалзависимых кальциевых каналов. Результатом этого является снижение внутриклеточного содержания Ca^{2+} , что и обеспечивает нарушение процесса секреции инсулина. В этом смысле диуретики проявляют себя как антагонисты сульфонилмочевинных антидиабетических препаратов, механизм действия которых обусловлен закрытием АТФ-зависимых калиевых каналов на мембранах β -клеток [147].

Заканчивая рассмотрение возможных влияний диуретиков на эндокринную функцию поджелудочной железы, еще раз отметим их свойство повышать инсулиновую резистентность, что также способствует развитию гипергликемического эффекта [35, 44, 71, 75]. Установлено, например, что при применении сочетания малых доз бета-адреноблокаторов и диуретиков индекс чувствительности инсулина снижается почти в 3 раза [141].

Обсуждая проблему диабетогенного действия диуретиков, нельзя не обратиться к возможной роли почек в возникновении этого побочного эффекта. В свое время некоторые исследователи, на основании косвенных данных, предположили, что под влиянием диуретиков у больных с сахарным диабетом происходит увеличение почечной реабсорбции глюкозы, в результате чего возвращается в кровь большее, чем обычно, количество сахара, что и обуславливает возникновение гипергликемии. У 3 из 6 пациентов с сахарным диабетом, принимавших

хлортиазид, значительное повышение концентрации глюкозы в крови не сопровождалось развитием глюкозурии [68]. В другом случае у людей с диабетогенной реакцией на введение тиазидовых диуретиков при плазменном содержании глюкозы 400–500 мг% сахар в моче также не обнаруживался. Это позволило авторам высказать мысль о возможном повышении реабсорбции глюкозы в почечных канальцах [93]. Такое предположение соответствовало сведениям, согласно которым у пациентов с тиазидной гипергликемией при концентрации глюкозы в плазме крови на уровне около 1000 мг% не выявлялась адекватная глюкозурия [161]. Имеется и экспериментальное подтверждение высказанного предположения. При введении гидрохлортиазида на фоне глюкозной нагрузки крысам у 4 из 10 животных вообще не было сахара в моче, а у остальных – глюкозурия была значительно ниже, чем в контрольной группе [57]. Изложенные факты показали необходимость исследования почечного транспорта глюкозы на фоне применения диуретиков. Интерес подогревался результатами исследований, в которых у животных с экспериментальным диабетом гипергликемический эффект диуретиков резко ослаблялся или вообще отсутствовал после двусторонней нефрэктомии [60, 144].

Напомним, что почечный транспорт глюкозы осуществляется в проксимальных отделах канальцев, является активным, насыщаемым и определяется максимальной скоростью реабсорбции (T_m), лимитированной количеством белковых переносчиков.

Детально почечный транспорт глюкозы был в свое время исследован в нашей лаборатории [5–7]. При этом выяснены интересные моменты, имеющие отношение к обсуждаемому вопросу. Так, в острых опытах на собаках показано, что одним из регуляторов почечной реабсорбции глюкозы является паратиреоидный гормон, который при определенных условиях способен угнетать этот транспортный процесс [4]. Выявленное свойство паратгормона может иметь отношение к развитию тиазидной гипергликемии. Известно, что характерной особенностью действия тиазидовых диуретиков является повышение содержания в плазме ионов кальция. Гиперкальциемия по принципу отрицательной обратной связи обуславливает возникновение вторичного гипопаратиреоза. Не исключено, что уменьшение концентрации паратгормона может приводить к увеличению канальцевой реабсорбции глюкозы, что, в свою очередь, способствует развитию гипергликемии.

Давно установлено, что перенос глюкозы через мембраны почечных канальцев, как и во многих других органах, сопряжен с транспортом натрия. Поэтому при применении диуретиков, препаратов, являющихся мощными ингибитора-

ми почечной реабсорбции натрия, следовало, скорее, ожидать угнетения транспорта глюкозы, чем его повышения. Однако в острых опытах на наркотизированных собаках не было выявлено влияния гидрохлортиазида и фуросемида на T_m глюкозы [33].

В наших опытах введение собакам диуретиков дихлортиазида, фуросемида и этакриновой кислоты на протяжении 10 дней не повлияло на максимальную реабсорбцию глюкозы [11–13]. Концентрация глюкозы в плазме крови при этом также практически не изменялась. Не было выявлено изменений T_m глюкозы и при непосредственном введении диуретиков в почечную артерию собак [14]. Однократное же внутривенное введение фуросемида и этакриновой кислоты приводило к неожиданному, на первый взгляд, повышению максимальной реабсорбции глюкозы. Однако, как выяснилось впоследствии, этот эффект не был связан с прямым влиянием диуретиков на почечный транспорт глюкозы, а обусловлен экстраренальными причинами. При внутривенном введении петлевых диуретиков развивается мощная диуретическая реакция, приводящая к значительным и быстрым потерям жидкости. Вполне естественно, что это обуславливает включение защитных механизмов. В условиях острой потери жидкости в проксимальных отделах почечных канальцев компенсаторно повышается реабсорбция натрия и воды, что и явилось, по-видимому, причиной наблюдавшегося нами эффекта применительно к реабсорбции глюкозы. Это предположение подтвердилось в следующей серии экспериментов. Введение фуросемида и этакриновой кислоты на фоне постоянного замещения потерь жидкости с помощью параллельной внутривенной инфузии эквивалентных количеств физиологического раствора не приводило к изменениям почечного транспорта глюкозы [16].

Таким образом, вряд ли следует считать, что диабетогенное действие диуретиков обусловлено их прямым воздействием на почечный транспорт глюкозы.

При подведении итогов всего вышеизложенного можно прийти к следующему заключению. Выраженные нарушения толерантности к глюкозе имеют место в условиях, как правило, длительного (месяцы, годы) приема некалийсберегающих диуретиков пациентами с инсулиннезависимым сахарным диабетом или лицами, предрасположенными к этому заболеванию. Риск данного побочного эффекта в большей степени выражен у женщин и пожилых людей старше 50 лет. В развитии этого осложнения, по-видимому, играют роль следующие моменты: угнетение транспорта глюкозы через мембраны клеток печени и скелетных мышц, прямое и опосредованное влияние на процессы внутриклеточной утилизации глюкозы, а также нарушения в меха-

низме секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Балаболкин М.И. Сахарный диабет. —М.: Медицина, 1994. —384 с.
2. Бездетко Г.Н. Влияние гипотиазида на углеводный обмен // Труды Благовещенск. мед. ин-та. —1965. —Т. 7, № 1. —С. 59—61.
3. Брюханов В.М. Гормональные влияния на транспорт глюкозы в почках // Физиол. активные вещества —медицине: Тез. докл. V Всес. съезда фармакологов. —Ереван, 1982а. —С. 53.
4. Брюханов В.М. Влияние паратгормона на реабсорбцию глюкозы в почках в зависимости от канальцевого транспорта фосфатов // Фармакол. и токсикол. —1982б. —Т.45, № 2. —С. 93—96.
5. Брюханов В.М. Влияние дофамина на транспорт органических веществ в почках собак // Физиол. журн. СССР. —1983. —Т. 69, № 8. —С. 1085—1091.
6. Брюханов В.М. Роль кортикостероидов в обеспечении максимальной реабсорбции глюкозы в почках // VII Всес. конф. по физиол. почек и вод.-сол. обмена. —Чернигов, 1985. —С. 39—40.
7. Брюханов В.М. Значение инсулина в регуляции канальцевой реабсорбции глюкозы в почках // Пробл. эндокринологии. —1986. —Т. 32, № 3. —С. 62—65.
8. Глезер Г.А., Левинзон А.М., Курилова Л.П. и др. Побочные эффекты терапии гипотиазидом при артериальной гипертензии // Клин. мед. —1985. —Т. 63, № 2. —С. 69—73.
9. Гольдберг Э.С., Богуславская Д.М. Влияние гипотиазида на уровень сахара в крови и состояние островков Лангерганса поджелудочной железы // Пробл. эндокринологии. —1971. —Т. 17, № 1. —С. 97—101.
10. Дубищев А.В. Механизм действия диуретиков при ишемическом поражении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. —Казань, 1988.
11. Зверев Я.Ф. Влияние фуросемида на транспорт органических веществ в почках // Бюл. exper. биол. —1977. —Т. 84, № 10. —С. 436—438.
12. Зверев Я.Ф. Влияние дихлотиазида на транспорт органических веществ в почках // Фармакол. и токсикол. —1978а. —Т. 41, № 1. —С. 69—72.
13. Зверев Я.Ф. Влияние этакриновой кислоты на транспорт органических веществ в почках // Регуляция функции почек и вод.-сол. обмена. —Барнаул, 1978б. —Вып. V. —С. 80—85.
14. Зверев Я.Ф. Влияние некоторых диуретиков на транспорт органических веществ в почках: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. —Барнаул, 1979.
15. Зверев Я.Ф. Противовоспалительное действие диуретиков: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. —Волгоград, 1993.
16. Зверев Я.Ф. Внепочечные причины повышения канальцевого транспорта глюкозы у собак в условиях значительной потери жидкости, вызванной диуретиками // Физиол. почки и вод.-сол. обмена: Симпозиум, посвящ. 100-летию А.Г.Гинецинского. —Новосибирск, 1995. —С. 36.
17. Клячко В.Р., Шагинова Э.М., Тиркина Т.Н. Влияние салуретических средств на углеводный обмен // Кардиология. —1970. —Т. 10, № 9. —С. 90—93.
18. Кукес В.Г., Волков Р.Ю. Влияние гипотиазида на толерантность к углеводам при длительном лечении гипертонической болезни // Сов. мед. —1983. —№ 6. —С. 12—16.
19. Кукес В.Г., Ших Е.В. Клинико-фармакологические подходы к применению лазикса // Анестезиология. —1995. —№ 5. —С. 40—44.
20. Лебедев А.А., Кантария В.А. Диуретики. —Куйбышев, 1976а. —208 с.
21. Лебедев А.А., Кантария В.А. Механизм действия диуретиков // Фармакол. и токсикол. —1976б. —№ 2. —С. 236—244.
22. Левинзон А.М., Глезер Г.А., Курилова Л.П. Влияние гипотиазида и фуросемида на некоторые виды обмена веществ при артериальной гипертензии // Сов. мед. —1986. —№ 6. —С. 78—80.
23. Острецова И.Б., Багров Я.Ю., Манусова Н.Б., Можаяева М.Г. Влияние фуросемида на фосфодиэстеразу циклического аденозинмонофосфата в транспортном эпителии // Фармакология почек: Тез. докл. III Всерос. науч. конф. —Барнаул, 1990. —С. 79—80.
24. Симонян А.Т., Бостанджян О.Ш. О влиянии гипотиазида на углеводный обмен у больных сахарным диабетом и гипертензией // Тер. арх. —1969. —Т. 41, № 7. —С. 77—81.
25. Шагинова Э.М. О гипергликемизирующем действии диуретиков // Пробл. эндокринологии. —1970. —Т. 16, № 4. —С. 26—31.
26. Шагинова Э.М. Гипергликемизирующее действие диуретиков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. —М., 1971.
27. Шульцев Г.П. О диабетогенном действии гипотиазида // Клин. мед. —1966. —Т. 44, № 8. —С. 145—146.
28. Юпатов И.Ю. Влияние ртутных мочегонных на экскрецию 17-оксикортикостероидов с мочой // Сб. науч. трудов Витебск. мед. ин-та. —Витебск, 1964. —Вып. 11. —С. 264—266.
29. Abraham A.S. Diuretics and intracellular cations // Drugs. —1986. —Vol. 31, Suppl. № 4. —P. 109—111.
30. Andersen O.O., Persson I. Carbohydrate metabolism during treatment with chlorthalidone and ethacrynic acid // Brit. Med. J. —1968. —Vol. 2. —P. 798—801.
31. Anderson J.H., Byrd G.W., Blackard W.G. Hyperresponiveness to tolbutamide of dogs pretreated with diazoxide // Metabolism. —1971. —Vol. 20. —P. 1023—1028.
32. Anderson P.E., Ellis G.G., Austin S.M. Case report: Metolazone-associated hypercalcemia and acute pancreatitis // Amer. J. Med. Sci. —1991. —Vol. 302, № 4. —P. 235—237.
33. Arruda J.A.L., Gutierrez L.P., Kurtzman N.A. Diuretic agents and glucose reabsorption // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. —1975. —Vol. 149, № 1. —P. 50—55.
34. Aynsley-Green A., Alberti K.G. Diuretics and carbohydrate metabolism: the effects of furosemide and amiloride on blood glucose, plasma insulin and cations in the rat // Diabetologia. —1973. —Vol. 9, № 1. —P. 34—42.
35. Bell D.S. Insulin resistance. An often unrecognized problem accompanying chronic medical disorders // Postgrad. Med. —1993. —Vol. 93, № 7. —P. 106—107.
36. Bengtsson C., Blohme G., Lapidus L. et al. Diabetes incidence in users and non-users of antihypertensive drugs in relation to serum insulin, glucose tolerance and degree of adiposity: a 12-year prospective population study of women in Gothenburg, Sweden // J. Intern. Med. —1992. —Vol. 231, № 6. —P. 583—588.
37. Bompiani G.D., Panvino C. L'influenza dei diuretici sulfamidici sulla regolazione della glicemia // Clin. terap. —1962. —Vol. 23, № 12. —P. 1125—1137.

38. Borchgrevink P.C., Holten T., Lynge P. Tissue electrolyte changes induced by high doses of diuretics in rats // *Pharmacol. and Toxicol.* — 1987. — Vol. 60, № 2. — P. 77—80.
39. Brady J.A., Rock C.L., Horneffer M.R. Thiamin status, diuretic medications, and the management of congestive heart failure // *J. Amer. Diet. Assoc.* — 1995. — Vol. 95, № 5. — P. 541—544.
40. Brors O., Braut G.S., Braut S., Jacobsen S. Interaction of hydroflumethiazide and 2,4-disulfamyl-5-trifluoro-methylaniline with cyclic AMP phosphodiesterase and carbonic anhydrase // *Acta Pharmacol. Toxicol.* — 1982. — Vol. 51, № 4. — P. 273—277.
41. Carminati G.M. Azione diabetogena dei derivati benzotiadiazinici nel gatto // *Experientia.* — 1964. — Vol. 20, № 11. — P. 631.
42. 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.
43. Charneau J., Mendler M. Acute necrotic pancreatitis and althiazide // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1997. — Vol. 2, № 2. — P. 164—165.
44. Chavez C.V., Brito Z.O.R., Arguero S.R., Lozano S.H. Insulin resistance: an etiological factor in essential arterial hypertension and coronary cardiopathy // *Gac. Med. Mex.* — 1993. — Vol. 129, № 5. — P. 339—345.
45. Cornish A.L., McClellan J.T., Johnston D.H. Effects of chlorothiazide on pancreas // *New Engl. J. Med.* — 1961. — Vol. 265. — P. 673—675.
46. Danowski T.J., Nabarro J.D.M. Hyperosmolar and other types of non-ketoacidotic coma in diabetes // *Diabetes.* — 1965. — Vol. 14. — P. 162—169.
47. Di Carlo R., Genazzani E., Pagnini G. Influenza dei benzotiadiazinici sul pancreas // *Atti Soc. ital. sci. veterin.* — 1964. — Vol. 18. — P. 184—189.
48. Dimitriadis G., Leighton B., Parry-Billings M., Newsholme E.A. Effects of the diuretic furosemide on the sensitivity of glycolysis and glycogen synthesis to insulin in the soleus muscle of the rat // *Diabetologia.* — 1988. — Vol. 31, № 1. — P. 58—61.
49. Dimitriadis G., Tegos C., Goulinopoulou L., Roboti C., Raptis S. Furosemide-induced hyperglycaemia: the implication of glycolytic kinases // *Horm. Metab. Res.* — 1993. — Vol. 25, № 11. — P. 557—559.
50. Dollery C.T. Diabetogenic effect of long-term diuretic therapy // *Mod. Diuret. Ther. Treatm. Cardiovasc. Renal Diseases.* — Amsterdam, 1973. — P. 320—328.
51. Dollery C.T., Pentecost B.L., Somaan N.A. Drug induced diabetes // *Lancet.* — 1962. — Vol. 2, № 7259. — P. 735—737.
52. Donahue R.P., Abbott R.D., Wilson P.W. Effect of diuretic use on the development of diabetes mellitus. The Framingham study // *Horm. Metab. Res.* — 1990. — Suppl. 22. — P. 46—48.
53. Dorup I., Skjæaa K., Thybo N.K. Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment // *J. Intern. Med.* — 1993. — Vol. 233, № 2. — P. 117—123.
54. Dyckner T., Wester P.O. Intracellular magnesium loss after diuretic administration // *Drugs.* — 1984. — Vol. 28, Suppl. № 1. — P. 161—166.
55. Finnerty F.A. Hypertension // *First Hahemann symposium on hypertensive disease.* — Philadelphia — London, 1959. — P. 653.
56. Fogari R., Zoppi A., Malamani G.D. et al. Effects of different antihypertensive drugs on plasma fibrinogen in hypertensive patients // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 39, № 5. — P. 471—476.
57. Formanek K. Beeinflussung der Blutzuckerregulation durch Dihydrochlorothiazid // *Wien. Klin. Wschr.* — 1963. — Bd. 75. — S. 211—213.
58. Formanek K., Kenner T. Special features of the action of a new diuretic // *Brit. J. Pharmacol.* — 1966. — Vol. 26, № 1. — P. 27—33.
59. Foy J.M. Acute diuretic induced hyperglycaemia in rats // *Life Sci.* — 1967. — Vol. 6, № 9, Part 1. — P. 897—902.
60. Foy J.M., Furman B.L. Effect of diuretics on mouse blood sugar following single dose administration // *Brit. J. Pharmacol.* — 1971. — Vol. 41. — P. 287—297.
61. Freis E.D. Hypertension // *First Hahemann symposium on hypertensive disease.* — Philadelphia — London, 1959. — P. 545.
62. Freis E.D. Adverse effects of diuretics // *Drug Saf.* — 1992. — Vol. 7, № 5. — P. 364—373.
63. Freis E.D. The efficacy and safety of diuretics in treating hypertension // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, № 3. — P. 223—226.
64. Fujimura A., Shiga T., Ohashi K., Ebihara A. Chronopharmacology of trichlormethiazide in rats: (III) Influence on serum triglyceride and glucose // *Jap. J. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 57, № 3. — P. 437—441.
65. Furman B.L. Diuretic induced hyperglycemia in mouse // *Ph. D. Thesis University of Bradford.* — 1970. — P. 81.
66. Geck P., Pfeiffer B. Inhibition of ion transport in Ehrlich cells by muzolimine // *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* — 1986. — Vol. 333, № 3. — P. 323—329.
67. Gerich J.E., Martin M.M., Recant L. Clinical and metabolic effects of hyperosmolar non-ketotic coma // *Diabetes.* — 1971. — Vol. 20. — P. 228—237.
68. Goldner M.G., Zarowitz H., Akgun S. Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus // *New Engl. J. Med.* — 1960. — Vol. 262. — P. 403—405.
69. Gordon E.E., de Hartog M. The relationship between cell membrane potassium, ion transport and glycolysis // *J. Gen. Physiol.* — 1969. — Vol. 54, № 5. — P. 650—663.
70. Haas M. The Na-K-Cl cotransporters // *Amer. J. Physiol.* — 1994. — Vol. 267, № 4, Pt. 1. — P. C869—C885.
71. Haffner S.M., Stern M.P., Mitchell B.D. et al. Incidence of type 2 diabetes in Mexican Americans predicted by fasting insulin and glucose levels, obesity and body fat distribution // *Diabetes.* — 1990. — Vol. 39. — P. 283—288.
72. Heidbreder E., Schafferhans K., Kirsten R., Heidland A. Effect of diuretics and calcium antagonists on circulatory parameters and plasma catecholamines during mental stress // *Europ. J. Clin. Pharmacol.* — 1983. — Vol. 25, № 1. — P. 19—22.
73. Heimsoth V., Hartmann F. Klinische Bewertung der Kohlenhydratstoffwechselstörungen durch Saluretika // *Dtsch. med. Wschr.* — 1965. — Bd. 90, № 34. — S. 1467—1473.
74. Hermansen K., Schmitz O., Mogensen C.E. Effects of thiazide diuretic (hydroflumethiazide) and a loop diuretic (bumetanide) on the endocrine pancreas: studies in vitro // *Metabolism.* — 1985. — Vol. 34, № 8. — P. 784—789.
75. Houston M.C. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive non-diabetics and diabetics // *Amer. Heart J.* — 1988. — Vol. 115. — P. 640—656.
76. Hutcheon D.E., Bartholmew K.S. Antihypertensive action of diazoxide // *Brit. Med. J.* — 1962. — Vol. 2, № 5298. — P. 159—161.

77. Ibsen H. Red blood cell potassium as a measure of body potassium in thiazide-treated patients with essential hypertension // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 1974. — Vol. 34. — P. 161—165.
78. Jackson W.P.U., Nellen M. Effect of furosemide on carbohydrate metabolism, blood-pressure, and other modalities: a comparison with chlorothiazide // *Brit. Med. J.* — 1966. — Vol. 2. — P. 333—336.
79. Jacob A., Becker J., Isler N., Diem S. Effects of ethacrynic acid on the α -adrenergic control of hepatic glycogenolysis // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1982. — Vol. 4, Suppl. № 1. — P. 68—71.
80. Jacobs D.B., Mookerjee B.K., Jung C.Y. Furosemide inhibits glucose transport in isolated rat adipocytes via direct inactivation of carrier proteins // *J. Clin. Invest.* — 1984. — Vol. 74, № 5. — P. 1679—1685.
81. Johnston D.H., Cornish A.L. Acute pancreatitis in patients receiving chlorothiazide // *J.A.M.A.* — 1959. — Vol. 170. — P. 2054—2056.
82. Jung C.Y., Mookerjee B.K. Inhibitory effect of furosemide on glucose transport // *J. Lab. Clin. Med.* — 1976. — Vol. 87, № 6. — P. 960—966.
83. Kaeding A., Schwarz F. Alimentare Hyperglykämie und Saluretika // *Z. ges. inn. Med.* — 1965. — Bd. 20, № 5. — S. 149—153.
84. Kaess H., Schlierf G., Enlers W. et al. The carbohydrate metabolism of normal subjects during potassium depletion // *Diabetologia.* — 1971. — Vol. 7. — P. 82—85.
85. Kaldor A., Jachalyi B., Sebestyen K. Diabetogenic effect of oral diuretics in asymptomatic diabetes // *Int. J. Clin. Pharmacol. and Biopharm.* — 1975. — Vol. 11, № 3. — P. 232—234.
86. Kennedy B.L., Ellis S. Interaction of catecholamines and adrenergic blocking agents at receptor sites mediating glycogenolysis in the rat // *Arch. int. Pharmacodyn. Ther.* — 1969. — Vol. 177. — P. 390—406.
87. Khoi 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.
88. Kissel P., Debry G., Leclerc J. Etude de l'influence du chlorothiazide sur le coefficient d'utilisation peripherique du glucose // *Therapie.* — 1962. — Vol. 17, № 5. — P. 1103—1113.
89. Klahr S., Yates J., Bourgoignie J. Inhibition of glycolysis by ethacrynic acid and furosemide // *Amer. J. Physiol.* — 1971. — Vol. 221, № 4. — P. 1038—1043.
90. Kmoch J., Fabian D., Svoboda Z. The influence of thiazide compounds on the development of diabetes mellitus // *Vnitřní Lek.* — 1966. — Vol. 12, № 9. — P. 869—873.
91. Knorr A., Garthoff B. Inhibition of human red blood cell Na^+ , K^+ -cotransport by various high ceiling diuretics // *Arch. int. pharmacodyn. Ther.* — 1985. — Vol. 278, № 1. — P. 150—156.
92. Knorr A., Garthoff B., Ingendoh A., De Mendoca M. Influence of muzolimine and other diuretics on human red blood cell Na^+ , K^+ -cotransport // *Z. Kardiol.* — 1985. — Vol. 74, Suppl. № 2. — P. 175—178.
93. Königstein R.P., Mahr G. Die Verwendung von Saluretika bei Diabetikern // *Wien. Med. Wschr.* — 1962. — Bd. 112, № 4. — S. 82—84.
94. Lebacqz E., Marcq M. A study of the mechanism of ethacrynic acid induced hyperglycemia // *Rev. franc. Etudes Clin. Biol.* — 1967. — Vol. 12, № 2. — P. 160—162.
95. Lijnen P., Fagard R., Staessen J., Amery A. In vitro effect of xipamide on sodium-potassium transport systems in human erythrocytes // *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* — 1988a. — Vol. 10, № 8. — P. 527—530.
96. Lijnen P., Hespel P., Fagard R. et al. Erythrocyte and leucocyte sodium and potassium transport systems during long-term diuretic administration in men // *J. Hypertens.* — 1988b. — Vol. 6, № 8. — P. 639—645.
97. Lijnen P., Amery A. Erythrocyte sodium and potassium transport systems during long-term administration of the diuretic xipamide in men // *Meth. and Find. Exp. and Clin. Pharmacol.* — 1989. — Vol. 11, № 9. — P. 587—594.
98. Lilleng R., Brors O., Jacobsen S. et al. Lack of hyperglycemic effect of chlorothiazide in normal rats fed diets with different carbohydrate content // *Res. Commun. Chem. Pathol. and Pharmacol.* — 1983. — Vol. 42, № 3. — P. 497—500.
99. Lind L., Berne C., Pollare T., Lithell H. Metabolic effects of anti-hypertensive treatment with nifedipine or furosemide: a double-blind, cross-over study // *J. Hum. Hypertens.* — 1995. — Vol. 9, № 2. — P. 137—141.
100. Luyckx A.S., Mendoza E., Lefebvre P. Furosemide intravenous infusion in normal man: electrolytic, metabolic and hormonal effects. Lack of changes in basal insulin and glucagon plasma levels // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1980. — Vol. 248, № 2. — P. 305—313.
101. Lyon A.F., De Graff A.C. Diuretic therapy. Part V. Clinical use of thiazide diuretics // *Amer. Heart J.* — 1964. — Vol. 68. — P. 569—571.
102. 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.
103. Meng K., Kroneberg G. Untersuchungen an der Ratte zur Frage der diabetogenen Wirkung von Saluretika // *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* — 1965. — Bd. 251. — S. 433—444.
104. Miley H.E., Holden D., Grint R. et al. Regulatory volume increase in rat pancreatic beta-cells // *Pflugers. Arch.* — 1998. — Bd. 435, № 2. — S. 227—230.
105. Mincu G., Mincu I., Georgescu St., Weichert A. Studii asupra actiunii diabetogene a tiazidelor // *Med. interna (Buc).* — 1965. — Vol. 17, № 12. — P. 1425—1433.
106. Minkowitz S., Soloway H.B., Hall J.E., Yermakov V. Fatal hemorrhagic pancreatitis following chlorothiazide administration in pregnancy // *Obstetr. and Gynecol.* 1964. — Vol. 24, № 3. — P. 337—342.
107. Moller A., Schmitz A., Pedersen M.M., Christiansen J.S. Lipoproteins and diuretics in type II diabetes // *J. Diabet. Complications.* — 1991. — Vol. 5, № 1. — P. 13—17.
108. Naik S.R., Sheth U.K. Hyperglycemic effect of metolazone, a new diuretic, in rats following single dose administration // *Indian J. Exp. Biol.* — 1975. — Vol. 13, № 1. — P. 27—29.
109. Nicole J.C., Pulver W. Hyperglykämischer Effekt durch Salidiuretika bei Diabetes mellitus // *Helv. Med. Acta.* — 1962. — Bd. 29. — S. 556—562.
110. Northridge D. Frusemide or nitrates for acute heart failure? // *Lancet.* — 1996. — № 9002. — P. 667—668.
111. Novello F.C., Sprague J.M. Benzothiadiazine dioxides as novel diuretics. Communications to the editor // *J. Amer. Chem. Soc.* — 1957. — Vol. 79. — P. 2028—2029.
112. Palazzoadriano M., Cospite M., Campesi G. Benzotiazidici e metabolismo glicidico. Effetti del trattamento

protratto con idroclorotiazide sul ricambio dei carboidrati // Clin. ter. — 1965. — Vol. 35, № 6. — P. 545—556.

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

114. Peltola P. Furosemide (Lasix) as a diuretic // Acta Med. Scand. — 1965. — Vol. 77. — P. 777—782.

115. Pickkers P., Schachter M., Sever P.S., Hughes A.D. Do K Ca channels and carbonic anhydrase play a role in thiazide-induced hyperglycaemia? // J. Hum. Hypertens. — 1995. — Vol. 9, № 6. — P. 691—693.

116. Pickkers P., Schachter M., Hughes A.D. et al. Thiazide-induced hyperglycaemia: a role for calcium-activated potassium channels? // Diabetologia. — 1996. — Vol. 39, № 7. — P. 861—864.

117. Pogatsa G., Kaldor A., Kocsis F. Thiazidok natasa a cukorbetegsegre // Orv. Hetil. — 1972. — Vol. 113. — P. 2155.

118. Prandota J., Pruitt A.W. Furosemide. I. Binding to human albumin and plasma of nephrotic children. II. Pharmacokinetics, biliary excretion and metabolism in the rat // Abstr. of 5th Congr. of Polish Pharmacol. Soc. — Szczecin, 1975.

119. Ramsay L.E., Yeo W.W., Jackson P.R. Influence of diuretics, calcium antagonists, and alpha-blockers on insulin sensitivity and glucose tolerance in hypertensive patients // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1992. — Vol. 20, Suppl. 11. — P. 549—553.

120. Rapoport M.I., Hurd H.F. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium // Arch. Intern. Med. — 1964. — Vol. 113. — P. 405—408.

121. Reagan J.D. Molecular cloning of a putative Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter from the Malpighian tubules of the tobacco hornworm, *Manduca sexta* // Insect. Biochem. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 25, № 8. — P. 875—880.

122. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595—1607.

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

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

125. Rion R.J. Recurrent pancreatitis after treatment with hydrochlorothiazide // J. Amer. Board. Fam. Pract. — 1994. — Vol. 7, № 1. — P. 74—76.

126. Robinson D.S., Nilsson C.M., Leonard R.F., Horton E.S. Effects of loop diuretics on carbohydrate metabolism and electrolyte excretion // J. Clin. Pharmacol. — 1981. — Vol. 21, № 11—12, Part 2. — P. 637—646.

127. Rosenberg G., Wener J. Metabolic effects of ethacrynic acid in the aged // J. Amer. Geriatr. Soc. — 1970. — Vol. 18, № 9. — P. 729—735.

128. Rossier P.H., Reutter F., Frick D. Das hyperosmolar nicht acidotische Koma bei Diabetes mellitus // Dtsch. med. Wschr. — 1961. — Bd. 86. — S. 2145—2147.

129. Samuelsson O., Hedner T., Berglund G. et al. Diabetes mellitus in treated hypertension: incidence, predictive factors and the impact of non-selective beta-blockers and thiazide diuretics during 15 years treatment of middle-aged hypertensive men in the Primary Prevention Trial Goteborg, Sweden // J. Hum. Hypertens. — 1994. — Vol. 8, № 4. — P. 257—263.

130. Sandstrom P.E. Effects of furosemide on insulin release // Acta endocrinol. — 1985. — Vol. 110, Suppl. 273. — P. 88.

131. Sandstrom P.E. Evidence for diabetogenic action of bumetanide in mice // Europ. J. Pharmacol. — 1988. — Vol. 150, № 1—2. — P. 35—41.

132. Sandstrom P.E., Sehlin J. The diabetogenic action of furosemide in mice is caused by effects on the cells rather than on the kidneys // Acta endocrinol. — 1986. — Vol. 112, Suppl. № 275. — P. 51.

133. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide-induced glucose intolerance in mice is associated with reduced insulin secretion // Europ. J. Pharmacol. — 1987. — Vol. 147, № 3. — P. 403—409.

134. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide causes acute and long-term hyperglycaemia and reduces glucose tolerance in mice // Acta physiol. scand. — 1988a. — Vol. 132, № 1. — P. 75—81.

135. Sandstrom P.E., Sehlin J. Furosemide reduces insulin release by inhibition of Cl⁻ and Ca²⁺ fluxes in β -cells // Amer. J. Physiol. — 1988b. — Vol. 255, № 5, Pt. 1. — P. E591—E596.

136. Sandstrom P.E., Sehlin J. Barium mimics the effect of D-glucose on ⁸⁶Rb⁺ fluxes in mouse pancreatic β -cells // Biochim. Biophys. Acta. Mol. Cell. Res. — 1990a. — Vol. 1055, № 2. — P. 93—97.

137. Sandstrom P.E., Sehlin J. Na⁺ participates in loop diuretic-sensitive Cl⁻-cation co-transport in the pancreatic β -cells // Biochim. Biophys. Acta. Biomembranes. — 1990b. — Vol. 1023, № 2. — P. 191—196.

138. Santos dos B.P.B., Marroni N.A.P., Mundt C.S. et al. Effect of furosemide on endocrine pancreatic secretory response in fasted and fed rats // 31th Int. Congr. Physiol. Sci. — Oulu, 1989. — P. 77.

139. Sawicki P.T. Betablocker und Diuretika: Therapeutika der ersten wahl bei Diabetes mellitus und Hypertonie // Wien. Klin. Wschr. — 1995. — Bd. 107, № 21. — S. 629—639.

140. Saxman K.A., Barrett-Connor E.Z., Morton D.J. Thiazide-associated metabolic abnormalities and estrogen replacement therapy: an epidemiological analysis of postmenstrual women in Rancho Bernardo, California // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, № 5. — P. 1059—1063.

141. Schneider M., Lerch M., Papiri M. et al. Metabolic neutrality of combined verapamil-trandolapril treatment in contrast to beta-blocker-low-dose chlorthalidone treatment in hypertensive type 2 diabetes // J. Hypertens. — 1996. — Vol. 14, № 5. — P. 669—677.

142. Seligmann H., Halkin H., Rauchfleisch S. et al. Thiamine deficiency in patients with congestive heart failure receiving long-term furosemide therapy: a pilot study // Amer. J. Med. — 1991. — Vol. 91, № 2. — P. 151—155.

143. Seltzer H.S., Crout R. Insulin secreting blockade by benzothiadiazides, reversal by sulfonyleurea // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1968. — Vol. 150. — P. 309—313.

144. Senft G., Losert W., Schultz G. et al. Ursachen der Storungen im Kohlenhydratstoffwechsel unter dem Einfluss sulfonamidieter Diuretika // Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol. — 1966. — Bd. 255, № 4. — P. 369—382.

145. Senft G., Munske K., Schultz G., Hoffmann M. Der Einfluss von Hydrochlorothiazid und andern sulfonamidierten Diuretika auf die 3'5'-AMP phosphodiesterase-aktivitat in der Rattenniere // Arch. Pharmacol. Exptl. Pathol. — 1968. — Bd. 259, № 4. — S. 344—359.

146. Shapiro A.P., Benedek T.G., Small J.L. Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension // New Engl. J. Med. — 1961. — Vol. 265, № 21. — P. 1028—1033.

147. Siconolfi-Baez L., Banerji M.A., Lebovitz H.E. Characterization and significance of sulfonylurea receptors // *Diabetes Care*. —1990. —Vol. 13, Suppl. 3. —P. 2—8.
148. Sitt R., Senft G., Losert W., Kaess H. Der Einfluß von Hydrochlorothiazid auf die blutzuckersteigernde Wirkung des Diazoxids // *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* —1966. —Bd. 253. —S. 402—408.
149. Skarfors E.T., Lithell H.O., Selinus T., Aberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? // *Brit. Med. J.* —1989. —Vol. 298. —P. 1147—1152.
150. Staquet M., Nabwangu J., Wolff F. The effect of thiazides on blood sugar of alloxanized and suballoxanized rats // *Metabolism*. —1965. —Vol. 14. —P. 1307—1310.
151. Tabachnick I.I.A., Gulbenkian A., Janell A. The hyperglycemic activity of benzothiadiazine and other diuretics // *Life sci.* —1965. —Vol. 4. —P. 1931—1939.
152. Terner R.J., George J.N. Ionic dependence of bumetanide binding to the rabbit parotid Na/K/Cl cotransporter // *Membr. Biol.* —1988. —Vol. 1—2, № 1. —P. 71—77.
153. Teuscher A.U. Diuretics and diabetes mellitus // *Wien. Med. Wschr.* —1996. —Vol. 146, № 16. —P. 439—442.
154. Thompson W.G. Review. An assault on old friends. Thiazide diuretics under siege // *Amer. J. Med. Sci.* —1990. —Vol. 300, № 3. —P. 152—162.
155. Toivonen S., Mustala O. Diabetogenic action of frusemide // *Brit. Med. J.* —1966. —Vol. 1, № 5492. —P. 920—922.
156. Tuck M. Treatment of hypertensive diabetic patients // *Diabetes Care*. —1988. —Vol. 11, № 10. —P. 828—832.
157. Vlcek J., Tesarova M., Fendrich Z. Analysis of pharmacotherapy of hypertension in out-patients // *Pharm. World Sci.* —1995. —Vol. 17, № 3. —P. 81—86.
158. Waldhausl W. Zur diabetogenen Wirkung von Saluretika // *Wien. Clin. Wschr.* —1967. —Bd. 79, № 4. —S. 256—258.
159. Wales J.K., Grant A., Wolff F.W. Studies on the hyperglycemic effects of nonthiazide diuretics // *J. Pharm. Exp. Ther.* —1968. —Vol. 159, № 1. —P. 229—235.
160. Weil-Maslansky E., Gutman Y., Sasson S. Insulin activates furosemide-sensitive K⁺ and Cl⁻ uptake system in BC3H₁ cells // *Amer. J. Physiol.* —1994. —Vol. 267, № 4, Pt. 1. —P. C932—C939.
161. Weissel W. Klinischer Beitrag zur diabetogenen Wirkung der Saluretika // *Wien. Z. inn. Med.* —1962. —Bd. 43, № 9. —S. 389—396.
162. Wilkins R.W. New drugs for treatment of hypertension // *Ann. Intern. Med.* —1959. —Vol. 50. —P. 1—10.
163. Wilson W.K., Okun R. Acute hemodynamic effect of diazoxide // *Clin. Res.* —1962. —Vol. 10. —P. 184.
164. Wolff F.W., Parmley W.W., White K., Okun R. Drug-induced diabetes // *J.A.M.A.* —1963. —Vol. 185, № 7. —P. 568—574.
165. Yoshihisa S. Acetazolamide slows down the glucose-induced membrane depolarization in pancreatic B-cells: The H⁺-sensitive K⁺-permeability is responsible for the depolarization // *Biomed. Res.* —1988. —Vol. 9, № 5. —P. 383—394.
166. Yui Y., Itokawa Y., Kawai C. Furosemide-induced thiamine deficiency // *Cardiovasc. Res.* —1980. —Vol. 14, № 9. —P. 537—540.

Поступила в редакцию 06.01.2000 г.

Уважаемый автор!

Редакция нашего журнала с удовольствием примет дискету с текстом Вашей статьи

- Дискета должна быть **3,5-дюймовая**.
 - Статья может быть набрана в редакторе Word (не выше версии **Word-6**, работающей под Windows-95) или **Lexicon**. Если Вы работаете с Word-8 под Windows-97, пожалуйста, сохраните текст как text only для **Word-6** под **Windows-95** (File → Save as → text only).
 - Текстовый файл должен иметь **расширение**, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (**.TXT**, **.DOC** или **.RTF**).
 - Файлы должны быть **незаархивированы**.
 - Распечатка текста статьи должна в точности соответствовать ее электронному варианту.
- Если Ваша статья содержит **рисунки**, Вы также можете передать их нам на дискете в формате TIFF (расширение **.TIF**), JPEG (**.JPG**), BitMap (**.BMP**) или PCX. Если рисунки выполнены в редакторе Word (версии не выше Word-7), они обязательно должны содержаться в **отдельных файлах**, а не внутри файла с текстом статьи.
- Файлы с рисунками также **не должны быть заархивированы**.
- Если Вы не можете передать рисунки в электронном формате, постарайтесь, чтобы оригиналы были хорошего качества. *Графические рисунки* должны быть выполнены на белой бумаге черной тушью или черными чернилами либо напечатаны на лазерном или струйном принтере. *Фотографии* должны быть в 2-х экземплярах, один — с обозначениями (если они есть), другой — без.
- Желаем здоровья Вам и Вашему компьютеру!

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.611-002-036.12-085:616.15

А.И.Куликова, Ф.А.Тугушева, О.В.Митрофанова, И.М.Зубина, В.В.Козлов

ВЛИЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ ТЕРАПИИ НА ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ФОСФОЛИПИДЫ КРОВИ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

A.I.Kulikova, F.A.Tugusheva, O.V.Mitrofanova, I.M.Zubina, V.V.Kozlov

THE EFFECT OF ANTIOXIDANT THERAPY ON LIPID PEROXIDATION AND PHOSPHOLIPIDS OF BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

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

РЕФЕРАТ

На 19 больных с хроническим гломерулонефритом исследовано влияние сочетанного парентерального введения в течение месяца витамина Е и тиосульфата натрия на показатели перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ), а также фосфолипидный спектр плазмы и эритроцитов. Антиоксиданты вводили дополнительно к симптоматической терапии, причем патогенетическую терапию не применяли. Показано, что антиоксидантная терапия дает благоприятный эффект на показатели ПОЛ, что проявляется в снижении уровней диеновых конъюгатов плазмы и малонового диальдегида эритроцитов. Отмечена также тенденция к уменьшению лизофосфатидилхолина и нормализации фосфатидилсерина и фосфатидилэтанолamina эритроцитов. Наиболее выраженный эффект отмечен у больных с клиническими проявлениями нефротического синдрома. У больных в стадии ХПН IB—IIA такой эффект не выявлен. Позитивный эффект на параметры плазмы крови связан, по-видимому, с увеличением уровня токоферола и степенью насыщенности им липидов плазмы. Вместе с тем положительной динамики резко сниженного тиолового звена АОЗ при введении антиоксидантов не отмечается.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система крови, витамин Е, тиосульфат натрия.

ABSTRACT

The effect of parenteral administration of vitamin E and sodium thiosulfate on the lipoperoxidation-antioxidant system parameters and on the phospholipid spectrum of plasma and erythrocytes was investigated in 19 patients with chronic glomerulonephritis. Antioxidants were added to symptomatic therapy. Pathogenic therapy was not used. It was found that the parameters of lipid peroxidation (diene conjugates in plasma and malone dialdehyde in erythrocytes) decreased in patients with the nephrotic syndrome, but did not change in patients with chronic renal failure. The level of lysophosphatidylchlorine tended to decline, while the contents of phosphatidylserine and phosphatidylethanolamine tended to normalize in the course of the antioxidant treatment. The data obtained suggest that the positive effect of antioxidants in plasma appears to be associated both with the elevated vitamin E level and with the degree of saturation of lipids with tocopherol. At the same time we failed to find positive results in dynamics of the free reduced thiol group in treatment with antioxidants.

Key words: chronic glomerulonephritis, lipid peroxidation, antioxidant system of blood, sodium thiosulfate, vitamin E.

ВВЕДЕНИЕ

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

стема ПОЛ имеет важное значение при злокачественном росте и атеросклерозе, стрессе и радиационном поражении, воспалительном процессе и физической нагрузке. Одним из важнейших проявлений стимуляции ПОЛ является тотальное поражение клеточных мембран, состоящее в том, что основной субстрат ПОЛ — ненасыщенные

жирные кислоты — претерпевают гидроперекисную модификацию с образованием гидрофильных перекисных кластеров. Это приводит к изменению физико-химических свойств мембран, возникновению новых каналов проводимости, ускоренному транспорту ионов кальция, что стимулирует фосфолипазы и образование лизоформ фосфолипидов. В итоге возникает дезинтеграция мембранных структур, завершающаяся их деструкцией. Наше длительное исследование состояния системы ПОЛ—АОЗ у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) показало, что стимуляция ПОЛ и дефицит антиоксидантных факторов имеют место и при этом заболевании, как на доазотемической стадии, так и у больных с ХПН [13, 15, 16]. Параллельно с этим обнаружены также резко выраженные сдвиги со стороны фосфолипидного спектра плазмы крови и эритроцитов с нарастанием количества лизоформ [7, 12]. Аналогичные сдвиги обнаружены и другими авторами [1, 2, 6, 9, 10].

Полученные результаты однозначно свидетельствуют о необходимости использования в схеме лечения больных с ХГН антиоксидантных (АО) и мембраностабилизирующих препаратов. Попытки лечения с помощью антиоксидантов проводились нами и ранее [8]. Был выявлен положительный, но кратковременный эффект. Задачей настоящей работы явилось изучение влияния несколько другой схемы назначения антиоксидантов больным с ХГН на параметры системы ПОЛ—АОЗ и состояние фосфолипидов с последующим анализом механизма действия АО-средств.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Антиоксидантную терапию проводили у 19 больных с ХГН, не получающих патогенетической терапии (стероидных препаратов и цитостатиков) в связи с наличием у них противопоказаний или непереносимости, а также отсутствия к ним чувствительности. Курс АО-терапии заключался в назначении этим больным в течение месяца 30% раствора тиосульфата натрия (внутривенно) по 25—40 мл (в зависимости от массы тела) ежедневно первые 2 недели и через день — в последующие 2 недели. Начиная с 3-й недели, подключали 10% масляный раствор витамина Е по 1,0 мл ежедневно, внутримышечно. Кроме того, одновременно с тиосульфатом натрия вводили 1% раствор дибазола по 1,0 мл дважды в день (внутримышечно).

Больные (14 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил $40 \pm 10,3$ года, имели ХГН, верифицированный с помощью биопсии в 15 случаях. Диагноз мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) установлен у

10 пациентов; мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МПГН) — у 3, и склерозирующая форма ХГН отмечена в двух случаях. У 9 из 19 пациентов наблюдался часто рецидивирующий тип течения (III тип по классификации С.И.Рябова, В.В.Ставской [14]), еще у 4 больных отмечено обострение (без указания на тип течения) и лишь у 5 — отмечена ремиссия. Средняя длительность заболевания составила $7 \pm 4,8$ года и колебалась от 1 года до 20 лет. У большинства больных за исключением двоих отмечена вторичная гипертензия. По клинической форме заболевания у 5 пациентов зарегистрирован нефротический синдром (НС) с высокой протеинурией, гиперхолестеринемией и отеками, у 7 — мочевого синдрома с гипертензией, но с нормальным уровнем креатинина сыворотки крови, и 7 больных имели ХПН в стадии IB—IIA (по классификации С.И.Рябова) [11].

Показатели системы ПОЛ—АОЗ исследовали отдельно в плазме крови и отмытых физиологическим раствором эритроцитах. О состоянии ПОЛ судили по накоплению в плазме крови диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), в эритроцитах — по уровню МДА, а антиоксидантную систему оценивали по содержанию α -токоферола (ТФ), общих и небелковых сульфгидрильных групп (T-SH_{гp.} и NP-SH_{гp.}, соответственно). Использовались стандартные методики с небольшими модификациями [15]. В качестве интегрального показателя состояния системы ПОЛ—АОЗ рассчитывали антиоксидантный коэффициент (АОК) по формуле, используемой нами ранее [8].

У 8 из обследованных проведено детальное изучение фосфолипидного спектра в плазме крови и эритроцитах, проводимое с помощью тонкослойной хроматографии [5].

Полученные материалы были подвергнуты методам стандартной описательной статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные результаты представлены в табл. 1 и 2. Как следует из табл. 1, больные с ХГН, в отличие от донорской группы, характеризуются повышенным содержанием в плазме ДК, приблизительно в 1,5 раза, и уровнем липидов, примерно на 30%, а также снижением ТФ (на 26,2 %) и T-SH_{гp.} (почти вдвое). Таким образом, эти исследования, как и многочисленные прежние [13, 15, 16], свидетельствуют о стимуляции системы ПОЛ и угнетении АОЗ в плазме крови больных с ХГН, что, естественно, отражается и на величине АОК, уровень которого ниже средненормального на 47,1%. Аналогичные результаты получены и в эритроцитах: о стимуляции ПОЛ свидетельствуют более чем двукратное повышение содержания

Таблица 1

Влияние антиоксидантов на показатели ПОЛ и АОЗ крови больных с ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Группа обследованных	Плазма						
	ДК, ΔE /мл	МДА, нмоль/мл	ТФ, мкмоль/мл	T-SHrp., мкмоль/мл	ОБ, г/л	ОЛ, г/л	АОК
Доноры (1-я)	1,91 $\pm$ 0,07 (n=119)	3,36 $\pm$ 0,15 (n=97)	0,259 $\pm$ 0,008 (n=82)	0,772 $\pm$ 0,023 (n=66)	65,7 $\pm$ 1,37 (n=111)	4,54 $\pm$ 0,13 (n=117)	1,07 $\pm$ 0,05 (n=59)
Больные с ХГН до лечения (2-я)	3,06 $\pm$ 0,46 (n=19)	3,46 $\pm$ 0,24 (n=19)	0,220 $\pm$ 0,010 (n=19)	0,411 $\pm$ 0,038 (n=19)	62,15 $\pm$ 3,00 (n=18)	5,95 $\pm$ 0,42 (n=19)	0,57 $\pm$ 0,07 (n=19)
Через 2 нед от начала терапии (3-я)	2,91 $\pm$ 0,25 (n=19)	3,51 $\pm$ 0,32 (n=19)	0,224 $\pm$ 0,020 (n=19)	0,454 $\pm$ 0,043 (n=19)	62,73 $\pm$ 3,52 (n=18)	5,78 $\pm$ 0,85 (n=19)	0,63 $\pm$ 0,01 (n=19)
Через 1 мес от начала терапии (4-я)	2,30 $\pm$ 0,32 (n=19)	2,95 $\pm$ 0,33 (n=19)	0,242 $\pm$ 0,011 (n=19)	0,437 $\pm$ 0,039 (n=19)	62,97 $\pm$ 3,54 (n=17)	5,01 $\pm$ 0,49 (n=19)	0,97 $\pm$ 0,15 (n=19)
p	1—2 <0,05 1—3 <0,002	НД	1—2 <0,001 2—4 <0,05	1—2 <0,001 1—3 <0,001 1—4 <0,001	НД	1—2 <0,01	1—2 <0,001
Группа обследованных	Эритроциты						
	МДА, нмоль/мг ОЛ	ТФ, мкмоль/мг ОЛ	T-SHrp., мкмоль/мл	NP-SHrp., мкмоль/мл	ОБ, г/л	ОЛ, г/л	АОК
Доноры (1-я)	22,9 $\pm$ 1,24 (n=68)	2,15 $\pm$ 0,12 (n=77)	2,24 $\pm$ 0,09 (n=67)	0,156 $\pm$ 0,005 (n=60)	36,2 $\pm$ 1,0 (n=101)	0,516 $\pm$ 0,02 (n=89)	3,54 $\pm$ 0,24 (n=53)
Больные с ХГН до лечения (2-я)	48,7 $\pm$ 5,3 (n=19)	2,39 $\pm$ 0,22 (n=19)	2,22 $\pm$ 0,16 (n=19)	0,150 $\pm$ 0,012 (n=19)	33,9 $\pm$ 1,7 (n=18)	0,390 $\pm$ 0,03 (n=19)	1,79 $\pm$ 0,17 (n=19)
Через 2 нед от начала терапии (3-я)	34,3 $\pm$ 2,4 (n=19)	1,76 $\pm$ 0,09 (n=19)	2,50 $\pm$ 0,25 (n=19)	0,147 $\pm$ 0,008 (n=16)	36,0 $\pm$ 2,15 (n=18)	0,520 $\pm$ 0,04 (n=19)	2,26 $\pm$ 0,23 (n=16)
Через 1 мес от начала терапии (4-я)	37,5 $\pm$ 2,6 (n=19)	1,71 $\pm$ 0,09 (n=19)	2,67 $\pm$ 0,15 (n=19)	0,162 $\pm$ 0,012 (n=19)	36,3 $\pm$ 1,3 (n=17)	0,501 $\pm$ 0,03 (n=19)	1,96 $\pm$ 0,12 (n=19)
p	1—2 <0,001 2—3 <0,05	1—3 <0,02 1—4 <0,02 2—4 <0,02 2—3 <0,02	1—4 <0,05 2—4 <0,05	НД	НД	1—2 <0,001 2—4 <0,02	1—2 <0,001 1—4 <0,001

Примечание. НД — различия недостоверны.

МДА и снижение величины АОК на 44%. Вместе с тем, в эритроцитах выявлено снижение общего уровня липидов на 25% без существенных сдвигов со стороны уровня ТФ, белковых и общих T-SHrp. и содержания белка.

Результаты использования схемы АО-терапии свидетельствуют о благоприятной тенденции в отношении про- и антиоксидантных свойств плазмы крови, хотя в силу небольшого контингента обследованных лиц и значительного разброса

данных большинство не подтверждено статистически. Благоприятные тенденции заключаются в снижении содержания исходных ДК и липидов плазмы, повышении уровня ТФ ($p < 0,05$) и увеличении среднего значения АОК. В эритроцитах отмечена тенденция к снижению уровня МДА, достоверное повышение общих T-SHrp. ($p < 0,05$), а также статистически значимое увеличение содержания общих липидов ($p < 0,02$). Вместе с тем, отмечается прогрессивное падение ТФ эритроци-

Таблица 2

Влияние антиоксидантов на содержание фракций фосфолипидов крови больных с ХГН ($\bar{X} \pm m$)

Фосфолипиды крови ($\times 10^{-2}$ г/л)	Плазма				Эритроциты			
	Доноры (n=28)	Больные с ХГН		p	Доноры (n=28)	Больные с ХГН		p
		до начала терапии (n=8)	через 2 нед (n=8)			до начала терапии (n=8)	через 2 нед (n=8)	
ОФЛ	208,3 $\pm$ 3,5	273,8 $\pm$ 21,4	268,0 $\pm$ 45,6	1—2<0,05	255,1 $\pm$ 2,0	221,9 $\pm$ 9,7	254,1 $\pm$ 12,1	1—2<0,001
ФХ	145,2 $\pm$ 2,7	177,8 $\pm$ 15,0	188,6 $\pm$ 15,0	1—3<0,05	77,4 $\pm$ 0,9	70,9 $\pm$ 2,3	85,9 $\pm$ 8,2	1—2<0,05
СФМ	39,1 $\pm$ 0,9	58,5 $\pm$ 6,9	55,6 $\pm$ 8,9	1—2<0,05	65,3 $\pm$ 1,9	64,0 $\pm$ 3,9	66,3 $\pm$ 4,1	НД
ФЭА	12,5 $\pm$ 1,0	16,2 $\pm$ 4,1	18,1 $\pm$ 2,4	1—3<0,05	80,6 $\pm$ 2,1	65,4 $\pm$ 3,1	75,7 $\pm$ 5,7	1—2<0,01
ЛФХ	11,2 $\pm$ 0,8	22,2 $\pm$ 3,1	12,3 $\pm$ 2,4	1—2<0,05	3,8 $\pm$ 0,3	6,9 $\pm$ 1,1	5,6 $\pm$ 0,8	1—2<0,02
ФС				2—3<0,05	27,1 $\pm$ 1,0	14,5 $\pm$ 2,3	17,3 $\pm$ 2,7	1—2<0,002 1—3<0,02

тов и низкий АОК. Несмотря на то, что только 8 больных обследованы на содержание ФЛ, и то только в течение 2-недельного срока от начала АО-терапии, мы позволили себе привести эти результаты, чтобы выявить общие тенденции влияния АО-терапии на ФЛ-спектр плазмы крови и эритроцитов (см. табл. 2). Как было отмечено ранее [7, 12], в плазме крови больных с ХГН наблюдается повышение уровня общих фосфолипидов (ОФЛ), причем в первую очередь значительное увеличение содержания сфингомиелина (СФМ) как наиболее трудноомыляемой фракции, т. е. наиболее устойчивой к действию фосфолипазы A_2 (на 33,2%), и уровень лизофосфатидилхолина (ЛФХ) как результат активации фосфолипазы A_2 (вдвое). За 2 нед АО-терапии большинство показателей не претерпели существенных изменений, но содержание ЛФХ значительно и достоверно снизилось.

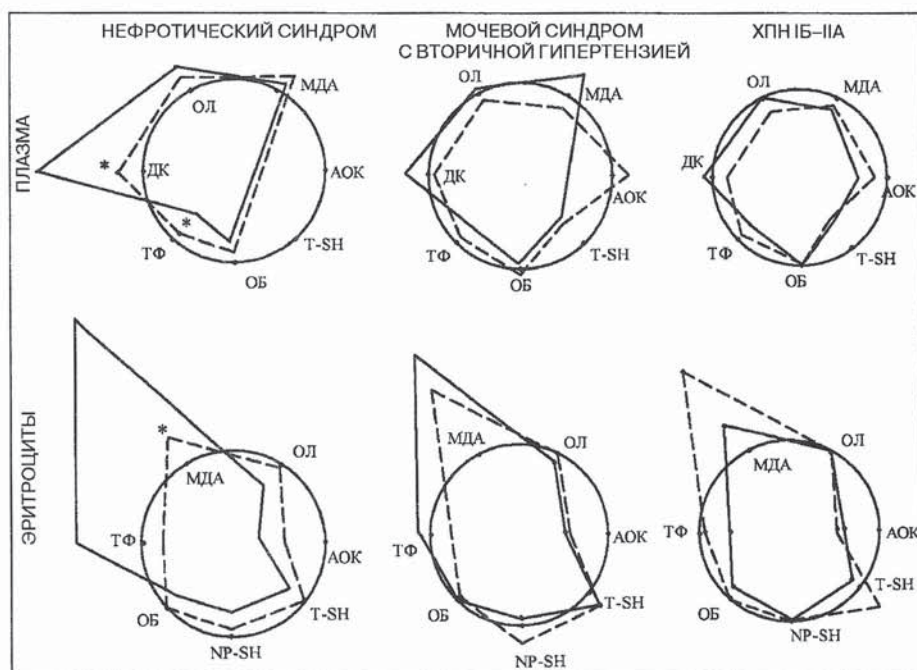
Как видно из этой таблицы, в процессе АО-терапии у больных с ХГН в эритроцитах отмечена тенденция к повышению ранее достоверно сниженного уровня ОФЛ ($p < 0,001$), фосфатидилхолина (ФХ) ($p < 0,05$), фосфатидилэтаноламина (ФЭА) ($p < 0,01$), фосфатидилсерина (ФС) ($p < 0,02$) и к снижению ЛФХ.

Таким образом, приведенные результаты в целом указывают на благоприятный эффект АО-терапии в процессе лечения ХГН в отношении и системы ПОЛ—АОЗ и нормализации уровня как общих ФЛ, так и отдельных их фракций. Особенно следует обратить внимание на снижение уровня ЛФХ в плазме и такую же тенденцию в эритроцитах. Это указывает на то, что АО-терапия косвенно нормализует повышенную активность фосфолипазы A_2 . Полученные нами результаты вполне согласуются с данными других авторов [3, 4].

Для того, чтобы выяснить, каким именно больным более всего показана АО-терапия, мы разделили всех на 3 группы в зависимости от основных клинических проявлений заболевания. Первую составили пациенты с НС на доазотемическом этапе заболевания (5 человек), вторую — больные с мочевым синдромом и вторичной гипертензией, также с доазотемическим

стадий ХГН (7 пациентов) и третью — больные с ХПН IB — IIБ (5 больных). Эти результаты представлены на диаграммах (рисунок). На этих диаграммах нормальные показатели отложены по окружности, а усредненные параметры больных — в тех же точках, но в зависимости от значения они либо выступают за пределы окружности, либо находятся внутри круга. Сплошной линией соединены показатели до лечения антиоксидантами, штриховой — после лечения. Как видно из диаграмм, в плазме крови больных всех групп снижены антиоксидантные показатели — ТФ и особенно Т-SH, а также АОК, причем наиболее истощены факторы АОЗ при НС. Лечение антиоксидантами указывает на тенденцию к увеличению АОК, нормализации уровня ТФ и практически не отражается на содержании общих сульфгидрильных групп. У больных с НС, в отличие от пациентов других групп, резко повышен уровень ДК и общих липидов, причем именно у них АО-терапия наиболее эффективна.

Сходные результаты отмечены и в эритроцитах. Так, в эритроцитах больных с НС зарегистрированы очень высокие значения МДА (достоверно более высокие, чем у пациентов с ХПН, $p < 0,05$). Но в отличие от плазмы крови, в эритроцитах больных с НС отмечается также и высокий уровень ТФ, тогда как при ХПН его величина, напротив, снижена ($p < 0,05$). Антиоксидантная терапия оказывает нормализующий эффект на параметры эритроцитов у больных с НС: достоверно снижается уровень ДК и ТФ ($p < 0,03$ и



Сдвиги в системе ПОЛ—АОЗ плазмы крови и эритроцитов у больных с различными клиническими проявлениями ХГН под влиянием антиоксидантной терапии.

Объяснение в тексте. Звездочки — статистически достоверные различия ($p < 0,05$).

$p < 0,05$, соответственно), а также повышается АОК ($p = 0,001$). Отмечается тенденция к нарастанию содержания общих липидов, T-SHgr. и общего белка. В других группах, как следует из рисунка, такого выраженного эффекта не отмечается.

ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты исследования, положительный эффект АО-терапии отмечен у больных с НС. Он заключается в снижении продуктов ПОЛ (в плазме крови — ДК, в эритроцитах — МДА), и как следствие — в повышении АОК; в тенденции к снижению лизофосфатидилхолина и нормализации некоторых фракций ФЛ (ФЭА и ФС эритроцитов). Что же касается АО-потенциала, то обращает на себя внимание тенденция к нормализации уровня ТФ плазмы, тогда как содержание сульфгидрильных групп по-прежнему остается на очень низком уровне. В эритроцитах значения как общих, так и небелковых NP-SHgr. гораздо ближе к норме, и в процессе лечения они меняются мало.

Таким образом, основной благоприятный эффект АО-терапии проявляется главным образом в снижении уровня продуктов ПОЛ и нарастании витамина Е. Как известно, ДК являются продуктом гидроперекисной модификации ненасыщенных жирных кислот в составе липидов. Поэтому повышение в плазме уровня липидов должно сопровождаться нарастанием ДК. Это подтверждается наличием прямой корреляционной связи между ними ($r = +0,57$, $p < 0,001$).

Известно, что ТФ является структурным антиоксидантом, который препятствует превращению кислорода в его активное состояние. Поэтому от исходного уровня токоферола зависит сам процесс свободно-радикального окисления. Снижение содержания витамина Е в плазме крови у больных с ХГН ($p < 0,001$) и возрастание в результате экзогенного введения ($p < 0,05$) является одним из ведущих механизмов стабилизации ПОЛ в процессе антиоксидантной терапии. В этой связи важна, по всей вероятности, насыщенность липидов токоферолом. При расчете этой величины, выражающей содержание ТФ на единицу липидов, видно, что у больных с ХГН она действительно снижена и составляет среднюю величину $0,045 \pm 0,004$ мкмоль/мг ОЛ против $0,061 \pm 0,003$ мкмоль/мг ОЛ в контрольной группе ($p < 0,01$). Причем у больных с НС эта величина наиболее низка ($0,033 \pm 0,004$ мкмоль/мг ОЛ). В процессе лечения наблюдается тенденция к нормализации этого показателя, статистически подтвержденная у тех же пациентов с НС ($p < 0,05$). В этой группе больных после лечения она повы-

шается до величины 0,048, т. е. на 45%. Таким образом, представленные данные указывают на то, что высокий уровень ДК как продукта ПОЛ определяется не столько уровнем липидов, сколько степенью насыщенности липидов токоферолом, тормозящим саму инициацию ПОЛ.

Обращает внимание, что в отличие от плазмы крови, стимуляция ПОЛ в эритроцитах происходит на фоне высокого уровня ТФ и снижения общих липидов, в первую очередь фосфолипидов, которые, как известно, составляют не менее 60% от всех липидов эритроцитов. Антиоксидантная терапия благоприятно действует на показатели ПОЛ у больных с НС и практически не влияет на эритроциты у больных с ХПН и с мочевым синдромом. Можно предполагать, что снижение ТФ эритроцитов в процессе лечения больных с НС происходит за счет распределения его в увеличенном количестве липидов, а снижение МДА обусловлено уменьшением свободных жирных кислот в результате угнетения фосфолипазной активности, но эти предположения нуждаются в дополнительном подтверждении. Во всяком случае, очевидно, что на мембранном уровне механизм антиоксидантного действия сочетанного введения витамина Е и тиосульфата натрия отличается от такового в плазме крови.

Анализ влияния антиоксидантной терапии на тиоловое звено АОЗ демонстрирует отсутствие каких-либо позитивных сдвигов, особенно в плазме крови. Это связано, по-видимому, в первую очередь с отсутствием существенных сдвигов в содержании и свойствах альбумина плазмы, в составе которого и находится большая часть свободных T-SHgr.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небольшой опыт использования сочетанного введения α -токоферола и тиосульфата натрия в течение месяца у 19 больных с ХГН показал благоприятный эффект влияния антиоксидантов на уровень продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов в плазме и МДА в эритроцитах), особенно у больных с клиническими проявлениями НС. Вместе с тем, антиоксидантная терапия оказалась неэффективной в отношении тиолового звена антиоксидантной защиты и малоэффективной в азотемической стадии ХГН (ХПН IB—IIA). Обнаружена позитивная тенденция эффекта антиоксидантов в отношении фосфолипидного спектра плазмы крови и эритроцитов, в частности, снижения лизоформ фосфолипидов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гринштейн Ю.И., Лундина Т.А., Кнубовец А.М. и др. Свободно-радикальное окисление и канальцевые дисфунк-

ции у больных с ХПН // Тер. арх.— 1991. —Т.63, № 6. — С. 62—65.

2. Жмуров В.А. Мембрано- и иммунологические аспекты гломерулонефрита // Нефрологический семинар, 3-й: Сборник трудов. —СПб., 1995. —С. 178—181.

3. Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. Антиоксидантная терапия диффузного гломерулонефрита у детей // Вопр. охр. мат.—1981.—№ 4.—С. 26—28.

4. Жмуров В.А., Крылов В.И., Петрушина А.Д. Влияние антиоксидантов и мисклерона на процессы дестабилизации клеточных мембран при нефритах у детей // Вопр. мед. химии. — 1987. —№ 1. —С.40—43.

5. Кейтс М. Техника липидологии: Пер. с англ. —М.: Мир, 1975.— С. 309—311.

6. Крылов В.И., Жмуров В.А., Кожевников Ю.Н. Особенности структуры мембран эритроцитов, процессов перекисидации и антиоксидантная функция организма ребенка при диффузном гломерулонефрите // Вопр. охр. мат. —1979. —№ 10. —С. 28—32.

7. Куликова А.И., Митрофанова О.В., Козлов В.В., Барановская С. В. Изменение фракционного состава фосфолипидов эритроцитов и плазмы крови у больных с хроническим гломерулонефритом // Нефрология.—1998. —Т. 2, № 1. —С. 37—41.

8. Куликова А.И., Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Система перекисного окисления липидов // Лечение хронической почечной недостаточности/ С.И. Рябов.— СПб.: Фолиант, 1997. —С. 387—408.

9. Ржевская О.Н., Коровина Н.А. Клинико-диагностическое и патологическое значение процессов перекисного окисления липидов при интерстициальном нефрите у детей // Урол. нефрол. —1984. —№ 6. —С. 56—61.

10. Рудько И.А.,Балашова Т.С., Кубатиев А.А., Ермоленко В.М. Состояние прооксидантной и антиоксидантной систем эритроцита у больных с ХПН // Тер. арх. —1995. — Т. 67, № 8. —С. 7—9.

11. Рябов С. И. Современные представления о хронической почечной недостаточности // Лечение хронической почечной недостаточности/С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997. —С. 11—25.

12. Рябов С. И., Куликова А.И., Митрофанова О.В. Фосфолипиды крови больных с различными клиническими проявлениями хронического гломерулонефрита // Тер. арх. —1995.—Т. 67, № 2. —С. 51—54.

13. Рябов С. И., Куликова А.И., Тугушева Ф.А. и др. Перекисное окисление липидов и система антиоксидантной защиты у больных хроническим гломерулонефритом с нормальной азотовыделительной функцией почек // Тер. арх.—1995.— Т. 67, № 12. —С. 33—37.

14. Рябов С. И., Ставская В.В. Оценка течения хронического гломерулонефрита // Клини.мед.—1996.— Т. 74, № 1. —С. 17—22.

15. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных гломерулонефритом с нефротическим синдромом // Нефротический синдром/С.И. Рябов.—СПб.: Гиппократ, 1992. —С. 100—115.

16. Тугушева Ф.А., Куликова А.И., Зубина И.М. Особенности перекисного окисления липидов крови больных хроническим гломерулонефритом в стадии нарушения функции почек // Вопр. мед. химии.—1993.— Т. 39, № 3. — С. 18—21.

Поступила в редакцию 21.01.2000 г.

© А.В. Смирнов, 2000
УДК 612.015.32:616.611-002-085-039.73

А.В.Смирнов

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ УРОВЕНЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ БЕЗ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ.

СООБЩЕНИЕ I. КЛИНИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ УРОВЕНЬ ЛИПИДОВ И АПОПРОТЕИНА-В В ПЛАЗМЕ КРОВИ И В СОСТАВЕ НИЗКОПЛОТНЫХ ЛИПОПРОТЕИДОВ У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

A.V.Smirnov

FACTORS DETERMINING THE LEVEL OF LIPID METABOLISM INDICES IN GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS WITHOUT DISTURBANCES OF THE RENAL FUNCTION AND WITH CHRONIC RENAL FAILURE AGAINST THE BACKGROUND OF CONSERVATIVE THERAPY.

COMMUNICATION I. CLINICAL FACTORS DETERMINING THE LEVEL OF LIPIDS AND APOPROTEIN-B IN BLOOD PLASMA AND IN LOW DENSITY LIPOPROTEINS IN GLOMERULONEPHRITIS PATIENTS

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

РЕФЕРАТ

Обследованы 250 больных с различными клинико-морфологическими вариантами хронического гломерулонефрита (ХГН). На основании углубленного статистического анализа дана оценка взаимосвязям клинических факторов с основными показателями липидного обмена. Установлено, что морфологическая форма ХГН не оказывает влияния на выраженность нефрогенной дислиппротеидемии (ДЛП). У больных с ХГН с изолированным мочевым синдромом (ИМС) наряду с факторами, которые и в норме влияют на показатели липидного обмена (возраст, пол, уровень систолического АД), имели значение: длительность заболевания и приём диуретиков.

У больных с ХГН со вторичной гипертензией возраст и пол теряли свою значимость в определении уровня показателей липидного обмена. Вместе с тем, возросла роль систолического и диастолического артериального давлений, более существенное значение имели нитрогенные причины: использование мочегонных и гипотензивных средств. Менее заметным, по сравнению с больными с ХГН с ИМС, было влияние длительности гломерулонефрита.

У больных с ХГН с нефротическим синдромом определяющим фактором в отношении показателей липидного обмена являлся сам клинический вариант течения заболевания. Остальные причины: длительность заболевания, диастолическое АД, характер гипотензивной терапии, по-видимому, дополняли действие основного фактора.

При ХГН с хронической почечной недостаточностью IIA—IIB стадии определяющее значение во влиянии на липидный обмен имела длительность артериальной гипертензии. Из всех показателей липидного обмена только уровень α -холестерина зависел от степени ХПН, и гипоальфахолестеринемия нарастала по мере падения скорости клубочковой фильтрации.

Ключевые слова: гиперлиппротеидемия, гломерулонефрит, клинические факторы.

ABSTRACT

Under examination were 250 patients with different clinico-morphological variants of chronic glomerulonephritis (CGN). Interrelationships between clinical factors and basic indices of lipid

metabolism were evaluated on the basis of a thorough statistical analysis. It was found that the morphological form of CGN failed to influence the degree of nephrogenic dyslipoproteidemia (DLP). In CGN patients with the isolated urinary syndrome (IUS) of significance were duration of the disease and intake of diuretics in parallel with the factors which in health also influence the lipid metabolism indices (age, sex, systolic AP).

In CGN patients with secondary hypertension the age and sex lost their significance for determination of the lipid metabolism indices level. At the same time the role of systolic and diastolic arterial pressure increased, of greater significance were the iatrogenic causes: using diuretics and hypotensive drugs. The influence of duration of glomerulonephritis was less conspicuous as compared to CGN patients with IUS.

In CGN patients with the nephrotic syndrome the proper clinical variant of the disease course was the determining factor concerning the lipid metabolism indices. Other causes such as duration of the disease, diastolic AP, the mode of hypotensive therapy appeared to be additive to the effect of the main factor.

In CGN patients with chronic renal failure – stages IIA—IIB – of determining significance in the influence on lipid metabolism was the duration of arterial hypertension. Of all the indices of lipid metabolism only the level of α -cholesterol depended on the degree of CRF, an increase of hypoalphacholesterolemia correlating with a decline in the rate of glomerular filtration.

Key words: hyperlipoproteidemia, glomerulonephritis, clinical factors.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в литературе отсутствуют комплексные исследования, в которых был бы дан анализ факторам, определяющим уровень показателей липидного обмена при различных клинических вариантах течения хронического гломерулонефрита (ХГН). Вместе с тем, данное направление научных исследований представляется весьма актуальным в связи с тем, что в последние годы гиперлиппротеидемию (ГЛП) стали рассматривать в качестве одного из неминуемых механизмов прогрессирования ХГН [33, 36, 40, 41]. При этом основное внимание исследователей приковано к нефротическому синдрому (НС), что вполне объяснимо, так как нарушения липидного обмена при этом патологическом состоянии представлены наиболее зримо. К настоящему моменту в литературе накопилось достаточно много экспериментальных и клинических данных, указывающих на участие ГЛП в развитии склеротических процессов в почечной ткани при НС [8, 15, 16, 25, 28, 30]. Однако если принять точку зрения об универсальном значении ГЛП при гломерулонефрите, то, очевидно, её роль в развитии склеротических изменений в почечной паренхиме следует рассматривать не только при НС, но и при других клинических вариантах течения заболевания, а также при разных морфологических формах нефрита. Установлено, что даже при ХГН, протекающим с изолированным мочевым синдромом (ИМС), в плазме крови отмечается повышение уровня триглицеридов (ТГ), холестерина (ХС) и фосфолипидов (ФЛ) [1, 7, 11, 14, 18], снижение концентрации α -липопротеидов или α -ХС [1, 7, 14], а в ряде случаев наблюдается формирование патологических типов ГЛП [14]. Присоединение вторичной гипертензии приводит обычно к более выраженным сдвигам в показателях липидного обмена: повышаются concentra-

ции ХС, ТГ, жирных кислот, ФЛ [3, 7, 9, 10, 14], прогрессирует гипоальфахолестеринемия [7, 9, 14]. Некоторыми исследователями было продемонстрировано наличие связи между уровнем АД и степенью выраженности нефрогенной дислипотеидемии (ДЛП) [9, 10], что подтверждалось не только математически, но и клинически: на фоне гипотензивной терапии выявлялась тенденция к нормализации показателей липидного обмена [9]. В то же время следует иметь в виду, что характер гипотензивной терапии также влияет на степень выраженности ДЛП. Так, применение β -блокаторов (особенно неселективных) сопровождается повышением концентрации ТГ плазмы крови и ТГ в составе липопротеидов очень низкой плотности (ТГ-ЛОНП), снижением уровня α -ХС [34, 35]. Курсы лечения петлевыми диуретиками или тиазидами сопровождаются увеличением концентраций ХС, ТГ плазмы крови и ХС в составе липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП) и ТГ-ЛОНП [20, 29]. Следует заметить, что при диагностике нефрогенных ДЛП необходимо учитывать возраст и пол больных, так как эти факторы сохраняют своё сильное влияние на уровень показателей обмена и при почечной патологии [39]. В случае их учёта, даже при НС, частота выявления гиперхолестеринемии снижается с обычных 80–90% до 70% [21]. Целый ряд биохимических показателей, а в контексте данной статьи — факторов, характеризующих активность основного почечного процесса, могут быть потенциально задействованы в патогенезе самой нефрогенной ДЛП. Речь идёт о персистирующей протеинурии, нефротической гипоальбуминемии, способствующих прогрессированию нефрогенной ДЛП [26, 38]. Цель настоящей работы заключалась в том, чтобы на основании комплексного анализа нефрогенных ДЛП установить наиболее значимые клинические и

биохимические факторы, определяющие степень выраженности нарушений липидного обмена у больных с различными клиническими вариантами течения ХГН, а также при ХПН на фоне консервативной терапии.

В первом сообщении представлены результаты анализа влияния на уровень показателей липидного обмена следующих клинических факторов: морфологическая форма ХГН, возраст пациентов в начале заболевания и на момент обследования, пол, характер начала заболевания, длительность болезни, наличие и характер артериальной гипертензии (транзиторная, постоянная), цифры систолического и диастолического АД, приём диуретиков и гипотензивных средств.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Основную группу обследованных лиц при выполнении настоящей работы составили 250 больных с ХГН и 25 практически здоровых лиц. Из 250 больных с ХГН у 176 человек был диагностирован гломерулонефрит (из них у 2 человек — острый) с достаточной функцией почек, даже в условиях функциональных нагрузочных проб, у 74 пациентов ХГН протекал с почечной недостаточностью, причём все эти больные получали только консервативную терапию, направленную на коррекцию дизэлектролитемии и метаболических нарушений.

Общая клиническая и морфологическая характеристика больных гломерулонефритом с достаточной функцией почек. Данную группу составляли 174 больных (87 мужчин и 87 женщин) с хроническим и 2 пациента (мужчины) с острым гломерулонефритом (ОГН). У больных с острым и у большинства обследованных лиц с ХГН (168 человек, или 95%) диагноз был подтверждён с помощью морфологического исследования почечных биоптатов. У 8 человек (5%) диагноз идиопатического ХГН был выставлен на основании типичных клинических и лабораторных признаков при отсутствии симптомов системной патологии.

Средний возраст больных с ХГН составил $24,5 \pm 0,9$ лет, длительность заболевания на момент проведения биопсии колебалась от 1 мес до 40 лет и, в среднем, равнялась $55,2 \pm 5,9$ мес. Функция почек у всех больных была сохранной: креатинин крови — $0,103 \pm 0,003$ ммоль/л, мочевины крови — $6,4 \pm 0,2$ ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) — $92,7 \pm 2,9$ мл/мин. При морфологическом исследовании 168 биоптатов почки у 2 больных был выявлен диффузный эндокапиллярный пролиферативный гломерулонефрит (ДЭПН), в 6 случаях диагностирован гломерулонефрит с минимальными изменениями (ГНМИ), у 20 больных установлен мембранозный гломерулонефрит

(МБГН), у 23 человек констатирован мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит (МезПН), у 6 пациентов морфологическая картина в препарате была классифицирована как фокально-сегментарный гломерулосклероз (или фокально-склерозирующий гломерулонефрит — ФСГН), у 5 больных идентифицировать морфологическую форму нефрита не удалось вследствие выраженности изменений, поэтому они были отнесены в группу пациентов со склерозирующим гломерулонефритом (СКГН).

На момент исследования липидного обмена, которое проводилось накануне или в течение 1–2 нед после биопсии, ведущий клинический синдром у 66 больных был представлен в виде ИМС, у 66 пациентов, помимо умеренно выраженного мочевого синдрома (суточная потеря белка — СПБ — $1,95 \pm 0,29$ г/сут), выявлялась вторичная артериальная гипертензия (ВГ — АД: систолическое — $144,3 \pm 2,0$ мм рт. ст., диастолическое — $88,8 \pm 1,1$ мм рт. ст.), у 44 человек отмечался НС (СПБ — $7,1 \pm 0,6$ г/сут, альбумин — $23,2 \pm 1,1$ г/л).

Клиническая и морфологическая характеристика больных гломерулонефритом с хронической почечной недостаточностью, получающих консервативную терапию. Всего были обследованы 74 больных с хроническим гломерулонефритом (41 мужчина и 33 женщины) с почечной недостаточностью. Средний возраст составил $31,9 \pm 1,5$ лет, средняя продолжительность заболевания от его начала до момента появления первых симптомов ХПН Б равнялась $97,3 \pm 10,2$ мес (от 1 мес до 30 лет). У 43 человек (59%) диагноз гломерулонефрита был подтверждён морфологически: у одного человека выявлен гломерулонефрит с минимальными изменениями, у 6 пациентов — МБГН (I ст. — у 2, II ст. — у 2 и III ст. — у 3), у 13 человек — МБПН (I тип — у 10, II тип — у 1 и III тип — у 2), у 18 — МезПН, у 4 — СГН и у 1 пациента — склерозирующий гломерулонефрит. У остальных 30 пациентов диагноз ХГН был выставлен на основании типичной клинической картины — наличие мочевого синдрома (гломерулярного характера) в сочетании с артериальной гипертензией и транзиторными отёками. Более чем у 90% таких больных (28 человек) с ХПН заболевание, начавшись с ИМС, протекало длительно с постепенным присоединением ВГ и развитием ХПН.

Из 74 больных у 23 была диагностирована ХПН I ст. по классификации С.И. Рябова, Б.Б. Бондаренко [12] (у 6 — IA и у 17 — IB), у 36 — ХПН II ст. (у 26 — IIA и у 10 — IIB), у 15 — ХПН III ст. (у 9 — IIIA и у 6 — IIIB).

Методы исследования липидного обмена. Исследования липидного обмена проводили в течение первых 2 нед пребывания в стациона-

ре. На момент обследования больные не получали патогенетической терапии. Воздействие ряда гипотензивных и мочегонных средств анализировали отдельно в каждой из обследованных групп. Накануне исследования в 19.00 пациент получал лёгкий ужин без содержания жиров. Кровь забирала на следующий день в 9.00 из кубитальной вены в пробирку, содержащую ЭДТА (конечная концентрация 1 мг/мл). Плазму отделяли от форменных элементов центрифугированием при 600g в течение 3 мин и её использовали для анализа немедленно или хранили при температуре 4 °C, но не более 24 ч. Руководствуясь рекомендациями экспертов ВОЗ для липидных лабораторий, общий ХС плазмы крови определяли с помощью многоступенчатого метода в модификации L.L. Abell. и соавт. [19] в описании В.Г. Колба и В.С. Камышикова [6]. Для определения ТГ плазмы крови пользовались методом S.P. Gottfried, V. Rozenberg [27]. Для измерения уровня а-ХС применяли методику в описании В.Н. Титова и соавт. [17]. Для определения содержания апопротеина-В в плазме крови использовали метод количественного ракетного иммуноэлектрофореза в модификации M.D. Cugy и соавт. [24]. Липопротеиды очень низкой и низкой плотности выделяли из плазмы крови путём ультрацентрифугирования в градиенте плотности бромистого натрия (ИЭМ РАМН, Санкт-Петербург, ст. научн. сотр. А.С. Кузнецов, В.Т. Лозовский). Во фракциях ЛОНП и ЛНП определяли общепринятыми методами содержание липидов и апопротеина-В [32]. Для фенотипирования ГЛП использовали электрофорез липопротеидов в 3-слойной системе полиакриламидного геля (ПААГ) [5]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики на персональном компьютере 486 ДХ 2-80 с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (кафедра урологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, ст. научн. сотр. В.В. Козлов)

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для всей группы больных с ХГН, по сравнению с контролем, было свойственно более высокое содержание липидов и апопротеина-В, как в плазме крови, так и в составе липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Уровень α -ХС был снижен, а значения коэффициента атерогенности, отражающего соотношение между липопротеидами низкой (атерогенными) и высокой (антиатерогенными) плотности, в несколько раз превышали нормальные значения (табл. 1). Вполне понятно, что общая тенденция к ГЛП и гипоальфахолестеринемии при ХГН была малоинформативной вследствие неоднородности обследованной группы больных по морфологической картине и клинике заболевания. Как видно из табл. 2, по некоторым показателям липидного обмена между разными морфологическими формами имелись достоверные отличия, однако касались они в основном группы больных с МезПН. С клинической точки зрения, данный факт скорее объяснялся преобладанием пациентов с НС при таких морфологических формах нефрита как ГНМИ, МБГН, МБПН, ФСГН, чем воздействием самого морфологического фактора. Однако данное предположение требовало более строгих доказательств. С этой целью нами было проанализировано влияние всей совокупности различных клинических факторов на уровень основных показателей липидного обмена, для определения значимости (весомости или удельного веса) каждого из них.

Как показали исследования, общий ХС сыворотки крови, из всей совокупности клинических признаков, определялся ($R^2=0,06$; $F=13,51$; $p<0,0003$) клиническим вариантом течения гломерулонефрита и наличием ХПН ($t=3,86$; $p<0,0003$). Концентрация ТГ плазмы крови также зависела ($R^2=0,28$; $F=42,08$; $p<0,001$) от клинического варианта заболевания и ХПН ($t=6,84$; $p<0,001$), но одновременно определялась возрастом пациентов ($t=3,04$; $p<0,003$).

Уровень α -ХС плазмы крови оказался наиболее "чувствительным" к воздействию клиниче-

Таблица 1

Уровень липидов и апопротеина-В ($\bar{X} \pm m$) в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных с хроническим гломерулонефритом

Группа обследованных	Плазма крови				ЛНП		ЛОНП		
	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	α -ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	апо-В, мг%
ХГН (n=250)	7,03 $\pm$ 0,25	2,67 $\pm$ 0,12	0,83 $\pm$ 0,02	148,6 $\pm$ 3,1	3,5 $\pm$ 0,1	36,7 $\pm$ 1,1	1,3 $\pm$ 0,2	0,95 $\pm$ 0,02	8,2 $\pm$ 0,6
Контроль (n=25)	4,93 $\pm$ 0,22	1,29 $\pm$ 0,13	1,33 $\pm$ 0,05	123,9 $\pm$ 3,0	2,7 $\pm$ 0,2	23,7 $\pm$ 1,6	0,55 $\pm$ 0,05	0,46 $\pm$ 0,002	3,3 $\pm$ 0,2
p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Примечание. p – достоверность различий с контролем.

Таблица 2

Уровень липидов и апопротеина-В ($\bar{X} \pm m$) в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных с различными морфологическими формами хронического гломерулонефрита

Группа обследованных	Плазма крови				ЛНП		ЛОНП		
	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	α -ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	апо-В, мг%
Контроль (n=25)	4,93±0,22	1,29±0,13	1,33±0,05	123,9±3,0	2,7±0,2	23,7±1,6	0,55±0,05	0,46±0,02	3,3±0,2
ГНИ (n=7)	9,35±1,15 б	3,01±0,78 а	0,85±0,20 а	160,8±15,8 а	4,8±1,0 а	43,5±9,3 а	1,08±0,23 а	1,04±0,21 а	10,7±3,2 а
МБГН (n=26)	9,06±0,73 а	3,09±0,41 а	0,89±0,06 а	157,9±7,1 а	5,2±0,7 а	39,8±3,5 а	5,2±0,74 а	1,28±0,34 в	13,6±3,4 а
МБПГН (n=36)	7,7±1,2 б	3,42±0,49 а	0,75±0,06 а	165,5±8,7 а	3,5±0,4	43,6±3,9 а	1,23±0,13 а	1,19±0,12 а	9,3±1,6 а
МезПГН (n=124)	6,15±0,23 в	2,22±0,14 а	0,90±0,03 б	136,3±4,4	2,97±0,15	32,3±1,4 б	1,38±0,49	0,79±0,05 б	6,4±0,6 в
ФСГН (n=10)	11,6±2,01 б	2,46±0,45 а	0,86±0,12 б	171,2±18,9 а	5,8±1,1 а	45,2±6,1 а	1,7±0,3 а	0,96±0,16 а	18,9±3,7 а
СКГН (n=6)	7,7±1,03 б	3,08±0,56 а	0,82±0,16 а	146,0±12,7 в	4,3±1,0 в	36,1±5,2 б	1,39±0,40 а	1,11±0,21 а	5,7±1,3 б

Примечание. а, б, в – достоверность различий с контролем: а – $p < 0,001$; б – $p < 0,01$; в – $p < 0,02$.

Достоверные межгрупповые различия по ХС: 2-5 – $p < 0,002$; 3-5 – $p < 0,001$; 4-5 – $p < 0,02$; 5-6 – $p < 0,001$; по ТГ: 3-5 – $p < 0,02$; 4-5 – $p < 0,002$; по ХС-ЛНП: 2-5 – $p < 0,002$; 3-5 – $p < 0,001$; 5-6 – $p < 0,001$; по ХС-ЛОНП: 2-3 – $p < 0,01$; 3-4 – $p < 0,01$; 3-5 – $p < 0,001$.

Межгрупповые различия по остальным показателям недостоверны.

ских факторов и зависел ($R^2=0,47$; $F=32,47$; $p < 0,001$) от возраста пациентов в начале заболевания и на момент обследования (соответственно: $t=11,85$; $p < 0,001$ и $t=12,27$; $p < 0,001$), ведущего клинического синдрома ($t=3,33$; $p < 0,001$), длительности заболевания ($t=11,7$; $p < 0,001$), пола обследованных ($t=3,68$; $p < 0,001$). Содержание апопротеина-В в плазме крови и в составе ЛНП

и ЛОНП у больных с ВГ, НС и с ХПН превышало соответствующие показатели у больных с ИМС (табл. 3). В ходе анализа проявилось сильное влияние мочегонных препаратов на уровень липидного и белкового (апопротеин-В) составов плазмы крови и низкоплотных липопротеидов. При этом уровень некоторых показателей липидного обмена напрямую находился под влиянием

Таблица 3

Уровень липидов и апопротеина-В ($\bar{X} \pm m$) в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов при различных клинических вариантах ХГН и у больных с ХПН, получающих консервативную терапию

Группа обследованных	Плазма крови				ЛНП		ЛОНП		
	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	α -ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	апо-В, мг%
Контроль (n=25)	4,93±0,22	1,29±0,13	1,33±0,05	123,9±3,0	2,7±0,2	23,7±1,6	0,55±0,05	0,46±0,02	3,3±0,2
ИМС (n=67)	5,5±0,23	1,63±0,14	1,03±0,04 а	117,1±4,7	2,5±0,1	26,0±1,5	0,64±0,06	0,63±0,05	5,2±0,7
ВГ (n=68)	6,22±0,28 б	2,42±0,18 а	0,82±0,04 а	142,2±5,7	2,9±0,2	33,2±2,1 в	1,8±0,9 в	0,79±0,06 б	6,7±0,8 в
НС (n=44)	9,96±0,61 а	3,0±0,3 а	0,87±0,05 а	168,2±6,1 а	5,8±0,4 а	45,7±2,2 а	1,53±0,13 а	1,21±0,20 б	13,4±1,6 а
ХПН (n=69)	7,41±0,67 в	3,75±0,28 а	0,61±0,04 а	175,2±2,4 а	3,6±0,3	45,0±2,1 а	1,4±0,1 а	1,3±0,1 а	9,3±1,3 б
2-3	0,05	0,001	0,001	0,001	–	0,008	–	–	–
2-4	0,001	0,001	0,02	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001
2-5	0,009	0,001	0,001	0,001	0,004	0,001	0,001	0,001	0,007
3-4	0,001	–	–	0,003	0,001	0,001	–	0,02	0,001
3-5	–	0,001	0,001	0,001	0,05	0,001	–	0,001	–
4-5	0,01	–	0,001	–	0,001	–	–	–	0,05

Примечание. а, б, в – достоверность различий с контролем: а – $p < 0,001$; б – $p < 0,01$; в – $p < 0,03$.

именно этого фактора. К ним можно было отнести ХС-ЛНП ($R^2=0,06$; $F=17,92$; $p<0,001$; $t=4,23$; $p<0,001$), апо-В-ЛОНП ($R^2=0,06$; $F=17,86$; $p<0,001$; $t=4,23$; $p<0,001$).

Таким образом, при анализе влияния совокупности клинических факторов на уровень показателей липидного обмена у больных с ХГН наиболее весомыми оказались клинический вариант течения гломерулонефрита и наличие ХПН (все показатели), возраст пациентов (ХС, ТГ, α -ХС), длительность заболевания (α -ХС), прием диуретиков (ХС-ЛНП, апо-В-ЛОНП). Связей с морфологической формой гломерулонефрита нами не обнаружено. Учитывая сильное и неоспоримое влияние ведущего клинического синдрома на уровень показателей липидного метаболизма (см. табл. 3.), мы поставили перед собой задачу изучить влияние основных клинических факторов на уровень липидов и апопротеина-В в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов при различных вариантах течения ХГН (ИМС, ВГ, НС) и у больных с ХПН, получающих консервативную терапию.

Изолированный мочево́й синдром. При сравнении больных с ХГН с ИМС с контролем практически все показатели липидного обмена были в норме, за исключением гипоальфахолестеринемии и более высоких значений коэффициента атерогенности при ХГН (см. табл. 3). Однако группа больных с ХГН с ИМС не была однородной. Условно мы выделили две группы пациентов — одну с нормолиппротеидемией и другую — с гиперлиппротеидемией (табл. 4). Показатели липидного обмена в последней группе отличались не только от нормы, но и превышали уровень липидов в крови и в составе низкоплотных липопротеидов у пациентов с ИМС и нормолиппротеидемией. Интересно отметить, что

даже при нормолиппротеидемии прослеживалась отчетливая и достоверная тенденция к гипоальфахолестеринемии. Из всей совокупности клинических факторов на уровень ХС плазмы крови оказывали влияние ($R^2=0,31$; $F=10,69$; $p<0,001$) возраст пациентов в начале заболевания ($t=3,52$; $p<0,001$) и на момент обследования ($t=4,39$; $p<0,001$), длительность болезни ($t=3,23$; $p<0,002$). Концентрация ТГ плазмы крови определялась ($R^2=0,22$; $F=14,92$; $p<0,001$) возрастом в начале заболевания ($t=4,45$; $p<0,001$) и на момент обследования ($t=4,68$; $p<0,001$), длительностью течения гломерулонефрита ($t=4,20$; $p<0,001$), приемом диуретиков ($t=2,75$; $p<0,006$). Наиболее зависимым от клинических факторов заболевания был уровень α -ХС плазмы крови, который определялся ($R^2=0,47$; $F=32,47$; $p<0,001$) возрастом пациентов в начале заболевания ($t=11,85$; $p<0,001$) и на момент обследования ($t=12,27$; $p<0,001$), полом больных ($t=3,68$; $p<0,001$), ведущим синдромом в начале заболевания ($t=3,34$; $p<0,001$), длительностью болезни ($t=11,7$; $p<0,001$) и уровнем систолического АД ($t=4,40$; $p<0,001$). Коэффициент атерогенности зависел ($R^2=0,07$; $F=5,75$; $p<0,02$) от возраста пациентов на момент обследования ($t=2,40$; $p<0,02$). На концентрацию ХС в составе ЛНП (ХС-ЛНП) при ИМС статистически значимое влияние ($R^2=0,26$; $F=6,75$; $p<0,001$) оказывали длительность болезни ($t=2,23$; $p=0,03$), возраст больных на момент обследования ($t=2,64$; $p=0,01$), прием диуретиков ($t=2,07$; $p=0,04$). Содержание ХС в составе ЛОНП (ХС-ЛОНП) определялось ($R^2=0,09$; $F=3,19$; $p<0,02$) возрастом пациентов в начале заболевания ($t=2,26$; $p=0,03$) и на момент обследования ($t=2,66$; $p=0,01$), длительностью болезни ($t=2,03$; $p<0,05$). Концентрация ТГ-ЛОНП зависела ($R^2=0,16$; $F=7,4$; $p<0,001$) от возраста больных, в

Таблица 4

Содержание липидов и апопротеина-В ($\bar{X} \pm t$) в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных с ХГН с ИМС с нормо- и гиперлиппротеидемией

Группа обследованных	Плазма крови				ЛНП		ЛОНП		
	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	α -ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	апо-В, мг%
Контроль (n=25)	4,93 $\pm$ 0,25	1,29 $\pm$ 0,13	1,33 $\pm$ 0,05	123,9 $\pm$ 3,0	2,7 $\pm$ 0,2	23,7 $\pm$ 1,6	0,55 $\pm$ 0,05	0,46 $\pm$ 0,002	3,3 $\pm$ 0,2
ИМС, нормо-ЛП (n=50)	5,03 $\pm$ 0,20	1,11 $\pm$ 0,08	1,13 $\pm$ 0,04	105,4 $\pm$ 4,2	2,16 $\pm$ 0,12	22,1 $\pm$ 1,4	0,45 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,03	3,7 $\pm$ 0,6
ИМС, ГЛП (n=16)	7,12 $\pm$ 0,59	3,31 $\pm$ 0,22	0,72 $\pm$ 0,09	156,0 $\pm$ 9,4	3,66 $\pm$ 0,35	39,3 $\pm$ 2,6	1,25 $\pm$ 0,14	1,18 $\pm$ 0,14	9,8 $\pm$ 1,9
1-2	—	—	0,004	0,005	0,02	—	0,05	—	—
p< 1-3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,02	0,001	0,001	0,001	0,001
2-3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001

Примечание. Нормо-ЛП – нормолиппротеидемия; ГЛП – гиперлиппротеидемия.

котором началось заболевание ($t=3,12$; $p<0,003$). На содержание апопротеина-В в плазме крови ($R^2=0,17$; $F=7,53$; $p<0,001$) и в составе ЛНП (апо-В-ЛНП) ($R^2=0,10$; $F=4,51$; $p<0,01$) влиял возраст пациентов на момент обследования (соответственно: $t=2,93$; $p<0,005$ и $t=2,20$; $p<0,03$), а уровень апо-В-ЛОНП был подвержен воздействию ($R^2=0,21$; $F=6,49$; $p<0,001$) диуретиков ($t=2,82$; $p<0,01$).

Вторичная гипертензия. В общей группе больных с ХГН и ВГ уровень практически всех показателей липидного обмена превышал соответствующие значения при сравнении с контролем и с больными с ХГН с ИМС, а гипоальфахолестеринемия была более выраженной (см. табл. 3). Так же, как и при ИМС, у больных с ХГН с ВГ можно было выделить две группы пациентов: одну — с нормолипидотемией и другую — с гиперлипид- и гиперлипопротеидемией (табл. 5). Примечательно, что даже при нормолипидотемии концентрация α -ХС плазмы крови была ниже, чем в контроле и у больных с ХГН с ИМС. Из всего многообразия клинических факторов на уровень ХС плазмы крови при ХГН с ВГ оказывали влияние ($R^2=0,20$; $F=6,48$; $p<0,001$) характер начала заболевания (“острое” или “хроническое”) ($t=2,88$; $p<0,01$), применение диуретиков ($t=2,76$; $p<0,01$). Концентрация ТГ определялась ($R^2=0,07$; $F=3,62$; $p=0,03$) проводимой гипотензивной терапией ($t=1,94$; $p=0,06$), однако достоверность связи была небольшой. Так же, как и у больных с ИМС, уровень α -ХС был связан ($R^2=0,11$; $F=3,79$; $p<0,01$) с длительностью болезни ($t=2,35$; $p=0,02$), с гипотензивной терапией ($t=2,21$; $p=0,03$), менее отчетливой (достоверной) была связь с возрастом ($t=1,83$; $p=0,07$). Сумма из четырех клинических факторов: характер начала заболевания ($t=2,49$; $p=0,02$), уровень систолического ($t=2,35$; $p=0,02$) и диастолического ($t=2,55$; $p=0,01$) артериального давления, гипотензивная терапия ($t=2,80$;

$p=0,007$) — оказывали влияние ($R^2=0,18$; $F=4,51$; $p<0,003$) на содержание ХС в составе ЛОНП.

Уровень апопротеина-В в плазме крови зависел ($R^2=0,15$; $F=6,99$; $p<0,002$) от уровня диастолического АД ($t=2,12$; $p<0,05$) и применения диуретиков ($t=2,74$; $p<0,01$).

Нефротический синдром. У больных с ХГН с НС из всего многообразия проанализированных клинических факторов лишь некоторые из них оказывали влияние на уровень показателей липидного обмена, причем, как правило, в незначительной степени. Так, концентрация общего ХС плазмы крови в слабой степени определялась ($R^2=0,08$; $F=4,19$; $p<0,05$) уровнем диастолического артериального давления ($t=2,04$; $p=0,05$). ХС-ЛНП и апо-В-ЛНП зависели от длительности заболевания (соответственно: $r_s=0,44$; $p=0,003$ и $r_s=0,36$; $p=0,02$). Из ятрогенных влияний сохраняла свое значение гипотензивная терапия, с характером которой были связаны концентрации α -ХС ($r=-0,31$; $p=0,04$) и ХС-ЛНП ($r=0,32$; $p=0,03$), при этом основное отрицательное действие оказывали β -блокаторы: при их применении отмечались наименьшие значения α -ХС и более высокий уровень ХС-ЛНП. Вопреки ожиданиям, диуретики не имели такого определяющего значения в отношении уровня липидов, как это отмечалось ранее в группах больных с ИМС и ВГ. Таким образом, у больных с ХГН с НС из всех рассматриваемых факторов определяющим был сам клинический вариант течения заболевания, остальные причины: длительность заболевания (ХС-ЛНП, апо-В-ЛОНП), диастолическое АД (ХС), характер гипотензивной терапии (α -ХС, ХС-ЛНП) — дополняли (возможно, усугубляли) действие основного фактора.

Хроническая почечная недостаточность. У больных с ХГН с ХПН, получавших консервативную терапию, нарушения липидного обмена проявлялись отчетливо и характеризова-

Таблица 5

Содержание липидов и апопротеина-В ($\bar{X} \pm m$) в плазме крови и в составе низкоплотных липопротеидов у больных с ХГН с ВГ с нормо- и гиперлипопротеидемией

Группа обследованных	Плазма крови				ЛНП		ЛОНП		
	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	α -ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	апо-В, мг%	ХС, ммоль/л	ТГ, ммоль/л	апо-В, мг%
Контроль (n=25)	4,93 $\pm$ 0,25	1,29 $\pm$ 0,13	1,33 $\pm$ 0,05	123,9 $\pm$ 3,0	2,7 $\pm$ 0,2	23,7 $\pm$ 1,6	0,55 $\pm$ 0,05	0,46 $\pm$ 0,002	3,3 $\pm$ 0,2
ВГ, нормо-ЛП (n=40)	5,05 $\pm$ 0,23	1,48 $\pm$ 0,09	0,95 $\pm$ 0,05	116,3 $\pm$ 4,9	2,3 $\pm$ 0,1	25 $\pm$ 1	2,1 $\pm$ 1,5	0,52 $\pm$ 0,03	3,8 $\pm$ 0,2
ВГ, ГЛП (n=28)	7,95 $\pm$ 0,40	3,75 $\pm$ 0,27	0,64 $\pm$ 0,05	179,3 $\pm$ 7,8	3,7 $\pm$ 0,3	44,9 $\pm$ 3,9	1,42 $\pm$ 0,15	1,18 $\pm$ 0,10	10,8 $\pm$ 1,7
1-2	—	—	0,001	—	0,05	—	—	—	0,01
p< 1-3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,009	0,001	0,001	0,001	0,001
2-3	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	—	0,001	0,001

лись гиперхолестерин- и гипертриглицеридемией, выраженной гипоальфахолестеринемией, высоким уровнем липидов (ХС и ТГ) и апо-В в составе ЛНП и ЛОНП (см. табл. 3). При ХПН также можно было выделить группу пациентов с нормолиппротеидемией, у которых уровень ХС, ТГ плазмы крови, концентрации липидов и апо-В в составе низкоплотных липопротеидов не превышали нормальных значений. Однако эта группа была малочисленной (9 человек, или 13%), для нее также была характерна гипоальфахолестеринемия. По сравнению с предыдущими группами больных, значительно меньшее число показателей липидного обмена определялось клиническими факторами. Можно было отметить влияние длительности гломерулонефрита на содержание апопротеина-В в составе ЛНП ($r=0,29$; $p<0,02$). Липидный состав ЛОНП был тесно связан с длительностью артериальной гипертензии. Зависимость носила положительный характер, как в отношении ХС-ЛОНП ($r=0,34$; $p<0,01$), так и ТГ-ЛОНП ($r=0,26$; $p=0,03$). Для ХС-ЛОНП также значимым был уровень диастолического АД ($r=0,26$; $p=0,03$). При множественном регрессионном анализе указанные зависимости могли быть представлены в виде математических формул:

$$\text{ХС - ЛОНП} = 1,25 + 0,00001 \times (\text{ДАГ})^2 \quad (1)$$

$$(R^2=0,14; F=6,24; p<0,02),$$

$$(\text{ТГ - ЛОНП})^2 = 1,92 - 0,00002 \times (\text{ДАГ})^2 \quad (2)$$

$$(R^2=0,07; F=5,14; p<0,03),$$

где ДАГ — длительность артериальной гипертензии (мес), ХС-ЛОНП и ТГ-ЛОНП — концентрации ХС и ТГ в составе ЛОНП. Логичным было бы предположить, что наиболее весомым окажется влияние самой ХПН на уровень показателей липидного обмена. Однако в противоположность ожиданиям, степень ХПН коррелировала только с уровнем α -ХС плазмы ($r=-0,28$; $p=0,02$) и больше ни с одним из показателей липидного обмена. Даже длительность почечной недостаточности не имела сколько-нибудь заметного влияния на уровень липидов крови и низкоплотных липопротеидов. В отличие от больных с ХГН с ВГ, при ХПН не наблюдалось заметного влияния гипотензивной терапии, лишь уровень ТГ плазмы крови был несколько выше в группе пациентов, принимавших β -блокаторы. Применение диуретиков не сказывалось на уровне показателей липидного обмена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что нарушения липидного обмена в той или иной степени выявляются при любом из клинических вариантов течения ХГН и при ХПН.

Какого-либо влияния морфологической формы ХГН на выраженность ДЛП нами не установлено, что находится в полном согласии с мнением большинства исследователей, обнаруживших эту закономерность задолго до нас [13, 31, 37]. При анализе собственного материала мы задались целью выяснить, какие клинические факторы определяют уровень показателей липидного обмена при каждом из клинических вариантов течения ХГН (ИМС, ВГ, НС) и при ХПН. Помимо упоминаемых в литературе возраста и пола больных [39], учитывались длительность заболевания, значения артериального давления, прием медикаментов (гипотензивные и мочегонные средства).

При отдельных клинических вариантах течения ХГН и при ХПН степень влияния различных факторов была неоднозначной. У больных с ХГН с ИМС превалировали те, которые и в популяции здоровых людей оказывают существенное воздействие на показатели липидного обмена. К ним прежде всего следовало отнести возраст (все показатели) и пол (α -ХС) пациентов [2, 4]. По-видимому, такое же значение имела обратная корреляция уровня систолического АД с концентрацией α -ХС, так как подобные взаимоотношения также выявляются у здоровых людей [2]. Указанные связи липидных показателей с возрастом и полом больных теряли свою значимость уже у больных с ХГН с ВГ, где возраст оказывал влияние только на уровень α -ХС, а пол не имел значения. При НС и у больных с ХГН с ХПН возраст и пол не влияли на уровень показателей липидного обмена. Из клинических факторов, патогенетически связанных с почечной патологией, при ИМС имели значение: длительность заболевания (ХС, ТГ, α -ХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛОНП), уровень диастолического артериального давления (ТГ), а также прием диуретиков (ТГ, ХС-ЛНП, апо-В-ЛОНП). Связь показателей липидного обмена с перечисленными факторами носила положительный характер. Влияние длительности гломерулонефрита на отдельные показатели липидного обмена сохраняло свое значение при ВГ (α -ХС), НС (ХС-ЛНП, апо-В-ЛНП) и ХПН (апо-В-ЛНП).

У больных с ХГН с ВГ, по сравнению с ИМС, более заметно проявилось влияние систолического (ХС-ЛНП) и диастолического (ХС-ЛНП, апо-В_{пл}) артериального давлений, более существенное значение имели ятрогенные причины: использование мочегонных (ХС, ХС-ЛНП, апо-В_{пл}) и гипотензивных (ТГ, α -ХС, ХС-ЛНП) средств.

Наименьшая степень влияния клинических факторов на уровень показателей липидного метаболизма отмечалась у больных с ХГН с НС.

Кроме упомянутой выше длительности заболевания (ХС-ЛНП, апо-В-ЛНП), имели значение уровень диастолического АД (ХС) и прием β -блокаторов (α -ХС, ХС-ЛНП), присутствие которых в схемах гипотензивной терапии сопровождалось более выраженной гипоальфахолестеринемией и высокой концентрацией ХС-ЛНП.

При ХПН оказались незначимыми в отношении нарушений липидного обмена следующие особенности клинического течения ХГН в доазотемическую стадию заболевания: характер начала гломерулонефрита, ведущий клинический синдром, длительность доазотемического периода заболевания. Вместе с тем, сохранялось влияние артериальной гипертензии, причем определяющее значение имела ее длительность, особенно в отношении липидного состава ЛОНП. В литературе приводятся сведения, что гипертриглицеридемия при ХПН начинает формироваться при снижении СКФ до 50 мл/мин и прогрессирует в случае ее падения до 15–20 мл/мин [22, 23]. На примере наших больных мы не выявили связи между степенью почечной недостаточности, ее длительностью и показателями липидного обмена. Только уровень α -ХС зависел от степени снижения функции почек, и гипоальфахолестеринемия нарастала по мере падения скорости клубочковой фильтрации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований показали, что при ХГН с ИМС из всех обнаруженных зависимостей наибольший интерес с патофизиологической точки зрения представляют положительные корреляции показателей липидного обмена с длительностью заболевания (ХС, ТГ, α -ХС, ХС-ЛНП, ХС-ЛОНП) и приемом диуретиков (ТГ, ХС-ЛНП, апо-В-ЛОНП). Все остальные связи, в частности с возрастом (большинство показателей), полом (α -ХС), уровнем систолического АД (α -ХС), кажутся клинически менее существенными, так как свойственны популяции здоровых людей. У больных с ХГН с ВГ такие факторы, как возраст и пол, теряли свою значимость в определении уровня показателей липидного обмена. Менее заметным было влияние длительности гломерулонефрита (α -ХС), в то же время возросла определяющая роль систолического (ХС-ЛПН) и диастолического (ХС-ЛНП, апо-В_{ЛПН}) артериального давления, большое значение приобрели ятрогенные причины: использование мочегонных (ХС, ХС-ЛНП, апо-В_{ЛПН}) и гипотензивных (ТГ, α -ХС, ХС-ЛНП) препаратов. Наименьшая степень влияния клинических факторов на уровень показателей липидного метаболизма отмечалась у больных с ХГН с НС. Очевидно, в данном случае определяющим фактором был сам клинический вариант течения заболева-

ния. При ХПН ПА—ПБ стадии наиболее сильное влияние на показатели липидного обмена оказывала артериальная гипертензия, причём была велика роль её длительности. На примере наших больных мы не выявили связи между степенью почечной недостаточности, её длительностью и показателями липидного обмена. Только уровень α -ХС зависел от степени ХПН, и гипоальфахолестеринемия нарастала по мере падения скорости клубочковой фильтрации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алексеев Г.И., Стороженко А.А. Состояние липидного обмена при остром и хроническом гломерулонефрите // *Клин.мед.*—1974.—Т. 52, № 1. —С. 70—74.
2. Ахметели М.А., Жуковский Г.С. Корреляты холестерина липопротеидов высокой плотности: изучение в СССР // *Липопротеиды высокой плотности и атеросклероз: Материалы I Советско-Амер. симпозиума* (Ленинград, 1981).—М.: Медицина, 1983.—С. 253—261.
3. Бугрий Т.В. Нарушения липидного обмена у больных хроническим нефритом с гипертоническим и нефротическим синдромами и возможные пути их фармакологической коррекции: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. — М., 1982.
4. Глазунов И.С. Методические подходы к популяционным исследованиям ишемической болезни сердца и липидов // *Дислипидемии и ишемическая болезнь сердца* / Е.И. Чазов, А.Н. Климов —М.: Медицина, 1980.—С. 129—139.
5. Климов А.Н., Ганелина И.Е. Фенотипирование гиперлипидемий: Метод. реком. —М., 1975.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии. —Минск: Беларусь, 1982. —366 с.
7. Митрофанова О.В., Куликова А.И. Состояние фосфолипидов крови при ХГН // *Сб. материалов раб. совещ. нефрологов С.-Запада России* (Санкт-Петербург, 16 мая 1996 г.). —СПб., 1996.—С. 72—76.
8. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: Клинико-морфологические сопоставления // *Тер.арх.*—1994.—Т. 66, № 7.—С. 73—76.
9. Неверов Н.И., Козлова Р.И., Виноградова И.В. и др. Гипотензивная терапия и содержание липидов в крови больных хроническим нефритом с артериальной гипертензией // *Тер. арх.*—1989.—Т. 61, № 6.—С. 123—126.
10. Новиков В.Т., Байматова Д.Д., Козлова Р.И. и др. Содержание основных классов липидов в сыворотке крови у больных с почечным гипертоническим синдромом // *Тер. арх.*—1985.—Т. 57, № 6.—С. 103—105.
11. Пыриг Л.А., Мельман Н.Я., Анищенко В.М. Оценка показателей метаболизма липидов у больных с хронической почечной недостаточностью // *Врач. дело.* —1981а.—№ 1.—С. 32—35.
12. Рябов С.И., Бондаренко Б.Б. О классификации хронической почечной недостаточности // *Клин. мед.* —1975.—Т. 53, № 10.—С. 100—103.
13. Рябов С.И., Кожевников А.Д. Почка и обмен веществ. — Л., 1980. —168 с.
14. Смирнов А.В. Клиническое значение и характеристика дислипидемий при различных клинико-морфологических вариантах гломерулонефрита: Дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1985.
15. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Е.Ю., Ракитянская И.А. Участие гиперлипидемии в прогрес-

сировании склеротических процессов при гломерулонефрите / 3-я Конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (17—18 октября).—Новгород, 1991.—С. 218.

16. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Ракитянская И.А., Травкина Е.С. Гиперлиппротеидемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом // Тер. арх.—1992.—Т. 64, № 11.—С. 45—48.

17. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в α -липопротеидах // Лаб. дело.—1979.—№ 1.—С. 36—41.

18. Шульцев Г.П., Мутина Е.С. Изменение липидного обмена при некоторых заболеваниях почек // Тер. арх.—1969.—Т. 41, № 4.—С. 35.

19. Abell L.L., Levy B.B., Brodie B.B., Kendall F.E. A simplified method for the estimation of total cholesterol in serum and demonstration of its specificity // J. Biol. Chem.—1952.—Vol. 195, № 1.—P. 357—366.

20. Ames R.P. The effects of antihypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. II. Non-diuretic drugs // Drugs.—1986.—Vol. 32, № 2.—P. 335—357.

21. Appel G., Blum C., Chien S. et al. The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. Relation to plasma albumin concentration, oncotic pressure, and viscosity // New Engl. J. Med.—1985.—Vol. 312, № 24.—P. 1544—1548.

22. Attman P.O., Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia—relation to renal function and dialysis // Nephron.—1991.—Vol. 57.—P. 401—410.

23. Bergesio F., Monzani G., Ciuti R. et al. Lipids and apolipoproteins change during progression of chronic renal failure // Clin. Nephrol.—1992.—Vol. 38, № 5.—P. 264—270.

24. Curry M.D., Gustafson A., Alanpovic P., McConatty W.J. Electroimmuno-diffusion assay evaluated for quantitation of human apolipoprotein B // Clin. Chem.—1978.—Vol. 24, № 2.—P. 280—286.

25. Diamond J.R., Karnovsky M.J. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation // Kidney Int.—1987.—Vol. 32, № 5.—P. 671—678.

26. Glasscock R.J. Syndromes of glomerular disease // Textbook of Nephrology / S.G. Massry, R.J. Glasscock. 3rd ed.—Baltimore: Williams & Wilkins, 1995.—Vol. 1, Ch. 41.—P. 681—764.

27. Gottfried S.P., Rosenberg B. Improved manual spectrophotometric procedure for determination of serum triglycerides // Clin. Chem.—1973.—Vol. 19, № 9.—P. 1077—1078.

28. Grond J., Weening J.J., Elema J.D. Glomerular sclerosis in nephrotic rats. Comparison of the long-term effects of adriamycin and aminonucleoside // Lab. Invest.—1984.—Vol. 51, № 3.—P. 277—285.

29. Hansson L. The future of pharmacological therapy for risk factor reduction hypertension // Drugs.—1988.—Vol. 36, Suppl.3.—P. 110—114.

30. Harris K.P.G., Purkerson M.L., Yates Y., Klahr S. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome // Amer. J. Kidney Dis.—1990.—Vol. 25, № 1.—P. 16—23.

31. Heuck C.C., Ritz E. Hyperlipoproteinemia in renal insufficiency // Nephron.—1980.—Vol. 25, № 1.—P. 1—7.

32. Kane J.P. A rapid electrophoretic technique for identification of subunit species of apoproteins in serum lipoproteins // Anal. Biochem.—1973.—Vol. 54.—P. 350—364.

33. Klahr S. Progression of chronic renal disease // Nutrition.—1990.—Vol. 6, № 3.—P. 207—212.

34. Lardinois C.K., Neuman S.L. The effects of antihypertensive agents on serum lipids and lipoproteins // Arch. Intern. Med.—1988.—Vol. 148.—P. 1280—1288.

35. Lijnen P. Biochemical mechanisms involved in the β -blocker-induced changes in serum lipoproteins // Amer. Heart. J.—1992.—Vol. 124.—P. 549—556.

36. Meyer T.W., Baboolal K., Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury // The Kidney / B.M. Brenner.—1996.—P. 2011—2048.

37. Newmark S.R., Anderson C.F., Donadio J.V., Ellefson R.D. Lipoprotein profiles in adult nephrotics // Mayo Clin. Proc.—1975.—Vol. 50, № 7.—P. 353—364.

38. Short C.D., Durrington P.N., Mallick N.P. et al. Serum lipoprotein(a) in men with proteinemia due to idiopathic membranous nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant.—1992.—Vol. 7, Suppl.1.—P. 109—113.

39. Valeri A., Telfand J., Blum C., Appel J. Treatment of the hyperlipidemia of the nephrotic syndrome: A controlled trial // Amer. J. Kidney Dis.—1986.—Vol. 8, № 3.—P. 388—396.

40. Wee P.M., Donker Ab.J.N. Clinical strategies for arresting progression of renal disease // Kidney Int.—1992.—Vol. 42, Suppl.38.—P. 114—120.

41. Wheeler D.C. Lipids — what is the evidence for their role in progressive renal disease? // Nephrol. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 1.—P. 14—16.

Поступила в редакцию 11.01.2000 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.124.2-073:616.61-008.64-036.12

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

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ БЕЗ ВЫРАЖЕННОЙ АНЕМИИ

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

REMODELING OF THE LEFT VENTRICLE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE WITHOUT EVIDENT ANEMIA

Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета Ульяновского университета, Центральная городская клиническая больница, г. Ульяновск, Россия

РЕФЕРАТ

Изучено ремоделирование сердца у 34 больных с хронической почечной недостаточностью в додиализной стадии с уровнем гемоглобина более 110 г/л. Мужчин было 16, женщин – 18, средний возраст ($\pm S$) составлял 50,1 $\pm$ 21,2 года. Исключены больные с сахарным диабетом, пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, а также больные с тяжелой сердечной недостаточностью. Артериальную гипертензию имели 88,2% больных. При эхокардиографическом исследовании установлена высокая частота гипертрофии левого желудочка (76,5%) и диастолической дисфункции (E/A менее 1,0 наблюдалось у 35,3% больных), при этом фракция выброса была выше 50% у всех больных. Многофакторный регрессионный анализ показал независимое прямое влияние на индекс массы левого желудочка систолического артериального давления. На относительную толщину стенки левого желудочка влияли систолическое артериальное давление и индекс массы тела. Влияние анемии не просматривалось, в том числе и на показатели диастолического наполнения левого желудочка, с последними был четко связан возраст больных. Сделан вывод, что у больных с хронической почечной недостаточностью и гемоглобином выше 110 г/л основным фактором, определяющим ремоделирование сердца, является артериальная гипертензия. Уровень гемоглобина у этого контингента больных не связан с массой миокарда, относительной толщиной стенки и показателями диастолического наполнения левого желудочка.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, анемия, гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция левого желудочка.

ABSTRACT

Remodeling of the heart was studied in 34 pre-dialysis patients (16 men and 18 women, mean age 50,1 $\pm$ 21,2 years) with chronic renal failure (serum creatinine 0,25 $\pm$ 0,069 mmol/L) with the hemoglobin level more than 110 g/L. Diabetic patients and patients with III-IV class of heart failure (NYHA criteria) were excluded. 88,2% of the patients had arterial hypertension. Echocardiography showed high incidence of left ventricle hypertrophy (76,5%) and left diastolic dysfunction ($E/A < 1,0$ was in 35,3% of the patients), all the patients having the left ventricular output fraction more than 50%. Multifactorial regression analysis demonstrated an independent direct influence of systolic blood pressure on the left ventricle mass index. Relative thickness of the left ventricle wall was influenced by the systolic arterial pressure and the body mass index. The influence of anemia was not noted as well as its effect on the indices of diastolic filling the left ventricle, the latter being clearly associated with the patients' age. A conclusion is made that in patients with chronic renal failure and hemoglobin higher than 110 g/L arterial hypertension is the main factor determining remodeling of the heart. The hemoglobin level in this contingent of patients was not found to be associated with the myocardium mass, relative wall thickness and the indices of diastolic filling of the left ventricle.

Key words: chronic renal failure, anemia, left ventricle hypertrophy, left ventricle diastolic dysfunction.

ВВЕДЕНИЕ

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) наблюдается у 75% больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), начинающих диализную терапию, и является предиктором поздней летальности (более 2 лет на диализе) [8]. Одним из факторов, влияющих на возникновение ГЛЖ у больных с ХПН, является анемия [9]. Применение рекомбинантного эритропоэтина позволяет успешно лечить анемию, в том числе у больных в додиализной стадии ХПН. Согласно рекомендациям групп экспертов, уровень гемоглобина, к достижению которого следует стремиться при лечении, составляет 110—120 г/л (гематокрит 33—36%) [6, 17]. Вместе с тем, эти показатели ниже нормального уровня гемоглобина в здоровой популяции и пока нет окончательного ответа на вопрос, ведет ли дальнейшее повышение гемоглобина к снижению летальности больных с ХПН. Проведенное в США крупное проспективное исследование не подтвердило положительного влияния нормализации гематокрита (42%) в сравнении с уровнем гематокрита 30% на летальность диализных больных с сердечной недостаточностью [1]. Однако выводы работы подвергаются критике со стороны известных европейских нефрологов, так как больные, у которых не удалось достичь уровня гемоглобина 42%, могли иметь для этого причины, которые и обусловили высокую летальность независимо от уровня гемоглобина [15]. Большинство исследований, посвященных изучению влияния анемии на состояние сердца при ХПН, проведено на фоне лечения эритропоэтином, который обладает вазоконстрикторным свойством [2]. Кроме того, нельзя полностью исключить влияние эритропоэтина *per se* на уменьшение смертности при ХПН вне связи с увеличением уровня гемоглобина [13]. Весьма сложно оценить влияние анемии на состояние сердца у больных с исходно разной патологией (сахарный диабет, ИБС, сердечная недостаточность и др.). Целью настоящего исследования явилось изучение ремоделирования сердца у больных в додиализной стадии ХПН с нормальным или умеренно сниженным гемоглобином, которые не имели тяжелой сердечной недостаточности и не получали лечение эритропоэтином.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 34 больных с ХПН в додиализной стадии. Мужчин было 16, женщин - 18. Возраст больных составлял от 18 до 69 лет ($50,1 \pm 21,2$ года). При диагностике анемии использовали рекомендации рабочей группы европейских экспертов по диагностике и лечению анемии у больных с ХПН [6]. Критерием отбора больных с ХПН для исследования был уровень гемогло-

бина 110 г/л и более у женщин в детородном возрасте и 120 г/л и более — у женщин в менопаузе и мужчин. Причиной ХПН в 14 случаях был хронический гломерулонефрит, в 9 — гипертоническая болезнь, в 4 — поликистоз почек, в 7 — прочие причины. Больные имели ИБ—IIА стадию ХПН по классификации С.И.Рябова и Б.Б.Бондаренко. Креатинин сыворотки крови составлял $0,25 \pm 0,069$ ммоль/л. В исследование не включены больные с сахарным диабетом, а также пациенты, перенесшие инфаркт миокарда и имеющие сердечную недостаточность III—IV класса по классификации NYHA. Больные не получали лечение эритропоэтином. Артериальной гипертензией считали систолическое артериальное давление (САД) больше или равное 140 мм рт. ст. и (или) диастолическое артериальное давление (ДАД) больше или равное 90 мм рт. ст. Всем больным выполнено ультразвуковое исследование на диагностическом сканере "Aloca SSD-2000" (Япония) в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества [18, 20]. Измеряли следующие параметры: толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и диастолу (КДО) по формуле L. Teichgoltz. Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R.V. Devereux и соавт. [5]. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относя показатели массы к площади поверхности тела. Рассчитывали относительную толщину стенки по формуле: $ОТС = (2 \times ЗСЛЖ/КДР) \times 100$. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ 125 г/м² и более у мужчин и 110 г/м² и более — у женщин.

Оценку диастолической функции ЛЖ проводили с помощью импульсной доплерэхокардиографии из верхушечного доступа в 4-камерном сечении сердца. Определяли следующие параметры наполнения левого желудочка: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (V_E), максимальную скорость наполнения левого желудочка в систолу предсердий (V_A), отношение этих скоростей (E/A), время изоволюмического расслабления левого желудочка ($T_{ИВР}$), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка ($T_{ЗК}$). Биохимические исследования проводили на анализаторе Hitachi, Model 911 (Япония).

Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента, проводили многофакторный регрессионный ана-

Результаты эхокардиографии

Параметры	$\bar{X} \pm S$
ЛП, мм	38,5 $\pm$ 4,65
ИММЛЖ, г/м ²	167,1 $\pm$ 42,1
ОТС	56,9 $\pm$ 9,5
ФВ, %	58,5 $\pm$ 6,6
V _Е , м/с	0,64 $\pm$ 0,12
V _А , м/с	0,61 $\pm$ 0,19
Е/А	1,14 $\pm$ 0,58
T _{ИВР} , мс	106,0 $\pm$ 29,1
T _{ЭК} , мс	178,8 $\pm$ 52,1

лиз. Показатели представлены как $\bar{X} \pm S$, различие считали достоверным при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

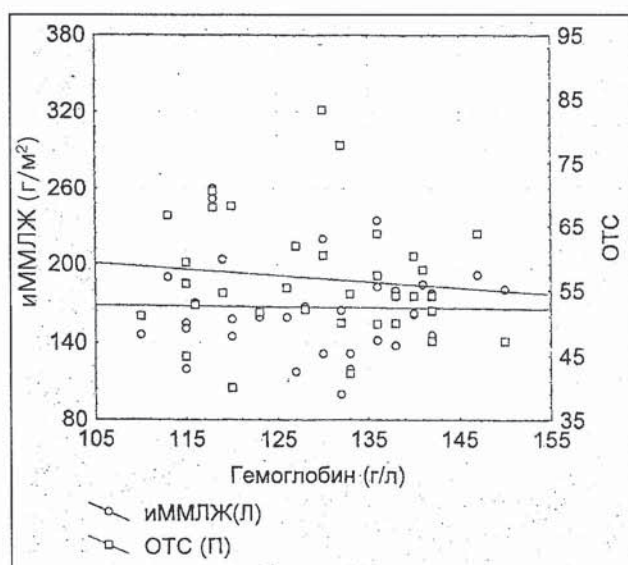
Артериальную гипертензию имели 30 (88,2%) больных. Уровень САД в день ультразвукового исследования составил $171,1 \pm 27,32$ мм рт.ст, ДАД — $99,8 \pm 15,26$ мм рт.ст. Средний уровень гемоглобина составлял $129,4 \pm 11,2$; с колебаниями от 110 до 150 г/л. Показатели ультразвукового исследования сердца представлены в таблице. Гипертрофия левого желудочка выявлена у 26 (76,5%) больных. Увеличение диаметра левого предсердия (более 40 мм) отмечено у 9 (26,5%) больных. Фракция выброса была больше 50% у всех больных, при этом отношение Е/А менее 1,0 наблюдалось у 12 (35,3%) больных. Многофакторный регрессионный анализ показал независимое прямое влияние на ИММЛЖ САД ($p = 0,04$,

$R^2 = 0,54$). На ОТС влияли САД ($p = 0,02$), индекс массы тела ($p = 0,0037$, $R^2 = 0,83$). Не отмечено значимой связи между уровнем гемоглобина и ИММЛЖ ($p = 0,13$), уровнем гемоглобина и ОТС ($p = 0,73$). Распределение показателей ИММЛЖ и ОТС в зависимости от концентрации гемоглобина представлено на рисунке.

При включении в многофакторный регрессионный анализ в качестве зависимой переменной показателей диастолического наполнения левого желудочка установлено обратное влияние на показатель Е/А возраста ($p = 0,001$, $R^2 = 0,72$). Отмечено также прямое влияние возраста на скорость в пике А ($p = 0,03$, $R^2 = 0,72$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Ремоделирование сердца при ХПН происходит под влиянием разных факторов (артериальная гипертензия, избыточная масса тела и др.) [12]. Не вызывает сомнения, что у ряда больных ГЛЖ возникает еще до развития почечной недостаточности. При ХПН рано развивается анемия, которая увеличивает работу сердца, что приводит к гипертрофии и (или) дилатации левого желудочка. Лечение анемии ведет к частичному регрессу ГЛЖ [3, 21]. Неполный регресс объясняется многофакторным генезом ГЛЖ при ХПН [11]. При лечении эритропоэтином за счет снижения ударного объема и числа сердечных сокращений уменьшается работа сердца, однако при этом увеличивается общее периферическое сопротивление [7], с последним обстоятельством, как и с увеличением вязкости крови, связывают появление или усугубление артериальной гипертензии у ряда больных [19]. При лечении рекомендуется достигать показателя гематокрита 33—36% (гемоглобин — 110—120 г/л) [6, 17], при этом отмечено уменьшение смертности от сердечных осложнений [14, 17]. Вместе с тем, ряд авторов не наблюдали разницы в летальности больных с гемоглобином 100—110 г/л и пациентов с более высоким уровнем гемоглобина [16], а в одном из исследований лечение эритропоэтином диализных больных даже увеличило риск сердечно-сосудистых осложнений [10]. Ранее упоминавшееся нами исследование [1] было прекращено из-за более высокой смертности в группе больных с целевым гематокритом 42%. Следует отметить, что эти больные имели сердечную недостаточность. Мы обследовали больных в додиализной стадии ХПН с гемоглобином более 110 г/л, которые не имели сахарного диабета, инфаркта миокарда и тяжелой сердечной недостаточности и не получали лечение эритропоэтином. При этом мы не обнаружили влияния уровня гемоглобина на ИММЛЖ, а также геометрию левого желудочка (ОТС). Не наблюдалось также связи ИММЛЖ и ОТС с уровнем азо-



Индекс массы миокарда левого желудочка и относительная толщина стенки левого желудочка у больных с разным уровнем гемоглобина.

темии. Относительная толщина стенки прямо коррелировала с индексом массы тела. Однако следует помнить, что, помимо мышечной и жировой составляющей, масса тела у больных с ХПН в значительной степени зависит от состояния гидратации.

Обращает внимание высокая частота диастолической дисфункции, в частности, при фракции выброса более 50% показатель Е/А был менее 1,0 у 12 (35,3%) больных. В этой связи следует отметить, что у 26,5% больных наблюдалось увеличение диаметра левого предсердия. Обнаруженное нами влияние возраста больных на показатели трансмитрального кровотока не удивительно, так как частота диастолической дисфункции закономерно увеличивается с возрастом больных [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных с ХПН, имеющих гемоглобин выше 110 г/л, наблюдается высокая частота ГЛЖ и диастолической дисфункции при отсутствии связи между уровнем гемоглобина и ИММЛЖ, ОТС, а также показателями диастолического наполнения левого желудочка. Факторами, определяющими ремоделирование сердца у этих больных, являются уровень систолического артериального давления, масса тела и возраст больных. Основные усилия врача должны быть направлены на коррекцию артериальной гипертензии. Требуется специальное исследование роли массы тела. Несмотря на то, что мы не обнаружили влияния концентрации гемоглобина (при гемоглобине более 110 г/л) на массу миокарда, геометрию левого желудочка и показатели трансмитрального кровотока, "оптимальный" показатель гемоглобина еще предстоит определить, так как группа больных с ХПН крайне неоднородна, а качество жизни на гемодиализе не определяется только состоянием сердечно-сосудистой системы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Besabar A., Kline Bolton W., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin // *New Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 584—590.
2. Bode-Boger S., Kuhn M., Radermacher J., Frolich L.C. Recombinant human erythropoietin enhances vasoconstrictor tone via endothelin-1 and constrictor prostanoids // *Kidney Int.* — 1996. — Vol. 50. — P. 1255—1261.
3. Cannella G., La Canna G., Sandrini M. Reversal of left ventricular hypertrophy following recombinant human erythropoietin treatment of anemic dialysed uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1991. — Vol. 6. — P. 31—37.
4. Cohen-Solar A. Left ventricular diastolic dysfunction: pathophysiology, diagnosis and treatment // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13, Suppl. 4 — P. 3—5.
5. 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.
6. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14. [Suppl. 5].
7. Fellner S.K., Lang R.M., Neumann A. et al. Cardiovascular consequences of connection of anemia of renal failure with erythropoietin // *Kidney Int.* 1993 — Vol. 44. — P. 1309—1315.
8. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1995. — Vol. 5. — P. 2024—2031.
9. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease // *Amer. J. Kidney Dis.* 1996 — Vol. 28. — P. 53—61.
10. Iseki K., Nishime K., Uchida H. et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients // *Nephron.* — 1996. — Vol. 72. — P. 30—36.
11. Kunz K., Dimitrov Y., Muller S. et al. Uraemic cardiomyopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13 [Suppl. 4] — P. 39—43.
12. Levey A.S., Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1999. — Vol. 14. — P. 863—867.
13. Locatelli F., Conte F., Marcelli D. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity — the experience of the Lombardy Dialysis Registry // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 1642—1644.
14. Ma J., Ebben J., Collins A. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1999. — Vol. 10. — P. 610—619.
15. Macdougall I.C., Ritz E. The normal haematocrit trial in dialysis patients with cardiac disease: are we any the less confused about target haemoglobin? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 3030—3033.
16. Madore F., Lowrie E., Brugnara C. et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor // *J. Amer. Soc. Nephrol.* 1997. — Vol. 8. — P. 1921—1929.
17. NFK-DOQI™ Work Group. NFK-DOQI™ clinical practice guidelines for the treatment of anemia of chronic renal failure // *Amer. J. Kidney Dis.* 1997. — Vol. 30 [Suppl. 3]. — S. 192—240.
18. Sahn D.J., DeMaria A., Kissio J., Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements // *Circulation.* — 1978. — Vol. 58. — P. 1072—1083.
19. Samtleben W., Balmadus C.A., Bommer J. et al. Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin // *Contrib. Nephrol.* — 1988. — Vol. 66. — P. 114—122.
20. 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.
21. Wizemann V., Shafer R., Kramer W. Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy // *Nephron.* — 1993. — Vol. 64. — P. 202—206.

Поступила в редакцию 15.11.99 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-063.27-06:616.12-008.64

Т.Н.Енькина, Б.Г.Лукичев, А.А.Енькин, К.М.Гринев

ВЛИЯНИЕ ШУНТОВОГО КРОВотоКА ПО АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЕ НА РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, КОРРЕГИРОВАННОЙ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

T.N.Enkina, B.G.Lukichev, A.A.Enkin, K.M.Grinev

EFFECT OF SHUNT BLOOD FLOW ALONG THE ARTERIO-VEINous FISTULA ON PROGRESSION OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE CORRECTED BY PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова. Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Наложение артериовенозной фистулы больным с терминальной ХПН, необходимой для гемодиализной терапии, приводит к дополнительной нагрузке на миокард за счет шунтирования крови.

Методом эхокардиографии и дуплексным сканированием артериовенозной фистулы обследованы в динамике 152 больных с терминальной ХПН. Больных регулярно обследовали с преддиализного периода до 24 мес после наложения артериовенозной фистулы.

Установлено, что у всех пациентов с терминальной ХПН и явлениями сердечной недостаточности, получающих гемодиализную терапию, отмечается достоверно высокий сердечный выброс, нарушение систолической функции с нарушением функции расслабления, выраженность гипертрофии миокарда у таких больных неадекватна объему полости левого желудочка.

Хирургическая коррекция кровотока по артериовенозной фистуле ликвидирует проявление сердечной недостаточности. Улучшается систолическая функция левого желудочка, уменьшаются размеры левых камер сердца и масса миокарда левого желудочка. Однако сохраняется нарушение диастолического расслабления миокарда.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, хронический гемодиализ, артериовенозная фистула, сердце, гемодинамика.

ABSTRACT

The application of an arterio-venous fistula in patients with end-stage chronic renal failure (CRF) which is necessary for hemodialysis treatment results in an additional load for the myocardium due to shunting the blood. The method of echocardiography and duplex scanning of the arterio-venous fistula were used for a dynamic examination of 152 patients with the end-stage CRF. The patients had been regularly examined since the predialysis period up to 24 months after applying the arterio-venous fistula.

It was found that all the patients with the end-stage CRF and symptoms of heart failure treated by hemodialysis had reliably high cardiac output, disturbed systolic function with the disturbed function of relaxation, evident myocardial hypertrophy inadequate to the left ventricle volume.

Surgical correction of blood flow along the arterio-venous fistula liquidates the symptoms of heart failure. The left ventricle systolic function improves, sizes of the left chambers of the heart and mass of the left ventricle myocardium become less, but the diastolic relaxation of the myocardium remains disturbed.

Key words: chronic renal failure, chronic hemodialysis, arterio-venous fistula, heart, hemodynamics.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних двадцати лет артериовенозная фистула (АВФ) является основным сосудистым доступом для проведения программного гемодиализа. Накоплен большой опыт о неблагоприятных трансформациях АВФ, обусловленных хронической травматизацией ее стенки пункциями, несоответствием тонуса венозной стенки артериальному давлению внутри АВФ и других факторов. Указанные причины способствуют расширению просвета венозного сегмента АВФ и повышению кровотока [5]. Последнее обстоятельство имеет тенденцию к постепенному нарастанию, соответственно увеличиваются шунтовый сброс крови и нагрузка на миокард. По мнению R. W. Schrier и соавт. [6], увеличение сброса крови по АВФ приводит к нарастанию центрального венозного давления, что повышает преднагрузку на миокард и способствует растяжению камер сердца, увеличению конечного диастолического напряжения волокон миокарда. С другой стороны, сокращение центральных вен способствует облегчению венозного возврата. Конечным результатом этих процессов является повышение сердечного выброса и центрального артериального давления. J. London и соавт. [4] выявили, что частота эксцентрической гипертрофии левого желудочка составляет в диализной популяции 20—26% и связывает факт ее возникновения с перегрузкой сердца объемом за счет большой величины шунтового сброса по АВФ. Выраженность влияния АВФ на состояние центральной и внутрисердечной гемодинамики зависит от величины артериовенозного соустья, от удаленности АВФ от сердца, от длительности существования АВФ, от выраженности артериальной гипертонии и анемии, величины гидратации тканей. K. Kunz и соавт. [3] подчеркивают роль состояния миокарда, предшествовавшего наложению АВФ. Описаны влияние АВФ на развитие сердечной недостаточности (СН) и ликвидация признаков СН после перевязки АВФ [7, 8].

В доступной литературе не содержится сведений об изменениях гемодинамических параметров АВФ в зависимости от времени ее функционирования, о взаимосвязи этих величин с показателями центральной и внутрисердечной гемодинамики. Не изучен вопрос о взаимоотношениях характеристик кровотока по АВФ и выраженности клинических проявлений СН.

Целью исследования явилось изучение роли величины кровотока по АВФ в генезе СН у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих программный гемодиализ. Реализация цели работы производилась путем исследования показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики, величины кровотока и анатомического состояния

АВФ и сопоставления полученных данных с выраженностью клинических проявлений СН. Нам представилось целесообразным провести вышеперечисленные сопоставления у больных с признаками СН, не поддающейся коррекции медикаментозной терапией до и после оперативной коррекции избыточного кровотока по АВФ и сравнить полученные данные с аналогичными показателями центральной и внутрисердечной гемодинамики у больных, не имеющих клинических признаков СН.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Показатели кардиогемодинамики изучались у 152 больных с терминальной ХПН, получающих программный гемодиализ. Среди обследованных хронический гломерулонефрит наблюдался у 96 пациентов, хронический пиелонефрит — у 26, поликистоз почек — у 16, аномалии развития мочеполовой системы — у 8, амилоидоз почек — у 6 человек. Возраст больных колебался от 17 до 52 лет, в среднем, 37,5 года. Среди обследованных — 86 мужчин, женщин — 66. Исследование проводилось на ультразвуковом сканере "Logic 500" (США).

Исследование выполняли по протоколу Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики [1]. Полученные результаты сопоставляли с нормативными стандартами измерений у взрослых, рекомендованными данным протоколом. Оценивали размеры всех камер сердца: левого предсердия (РЛП), левого желудочка (РЛЖ), правого предсердия (РПП), правого желудочка (РПЖ), конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка. Для оценки выраженности гипертрофии миокарда измеряли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ), рассчитывали массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) по формуле R. Devereux, N. Reichek [2] и индексировали её к площади поверхности тела (ИММЛЖ). Адекватность гипертрофии левого желудочка объёму полости оценивали по соотношению конечного диастолического объёма левого желудочка к массе миокарда (КДО/ММЛЖ). Для оценки систолической функции левого желудочка использовали расчёт сердечного индекса (СИ), показатели фракции выброса и сокращения волокон миокарда (ФВ и ФС), массы миокарда левого желудочка. Диастолическую функцию левого желудочка оценивали по соотношению в трансмитральном кровотоке пиковых скоростей в фазу раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е/А), по времени изоволюмического расслабления левого желудочка (ВИВР). Дуплексное сканирование АВФ выполняли на вышеописанном приборе линейным датчиком с частотой сканирования 7 МГц. Раз-

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели ($\bar{X} \pm m$) у больных с терминальной ХПН, получающих гемодиализную терапию

Показатели	1-я группа (n=85)	2-я группа (n=67)
Продолжительность гемодиализа, годы	4,9±1,2*	2,2±0,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	163,7±2,7	166,2±1,9
Диастолическое АД, мм рт. ст.	104,2±2,9	105,0±2,0
Гемоглобин, г/л	87,1±0,3	86,2±0,8
Креатинин крови, ммоль/л	0,82±0,01	0,83±0,01
Мочевина крови, ммоль/л	24,3±0,5	24,2±0,7
Объём остаточного диуреза, мл/сут	150,0±10,0	750,0±50,0

* p < 0,01.

ницу между объёмной скоростью кровотока (ОСК) в проксимальном и дистальном сегментах артерии, питающей фистульную вену, принимали

за величину шунтового кровотока по АВФ. Расчёт ОСК проводили по программе прибора. Величину ОСК соотносили с показателем сердечного выброса (ОСК/МОК, %).

Исследования производили в додиализный период до формирования АВФ, через 1, 3, 6, 12 и 24 мес после наложения соустья. У 85 больных из числа обследованных произведена хирургическая коррекция избыточного сброса по АВФ.

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.7.0, Statistica for Windows v.5.0.)

Для изучения влияния величины кровотока по АВФ на генез СН были сформированы две группы. В 1-ю (85 человек) были включены пациенты, у которых имелись признаки застойной СН, не поддающейся коррекции медикаментозной терапией и сеансами гемодиализа, данные по этим больным представлены до оперативного вмешательства с целью снижения кровотока по АВФ и спустя 2 года после операции. 2-я (контрольная) группа состояла из 67 больных с ХПН, получающих программный гемодиализ. У представителей выборки не имелось признаков СН и увеличенного кровотока по АВФ. Клиническая характеристика обследованных больных представлена в табл. 1, из которой следует, что сравниваемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, величине артериального давления, степени анемизации и азотемии. Однако длительность гемодиализной терапии у пациентов с наличием СН достоверно превышала таковую в контрольной группе. То же относится и к величине суточного диуреза, который у больных контрольной группы был достоверно выше, чем у пациентов с наличием СН.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Полученные данные по исследованию показателей центральной и внутрисердечной гемодинамики и гемодинамических характеристик кровотока по АВФ у больных 1-й и 2-й группы представлены в табл. 2, из которой следует, что для пациентов 1-й группы было характерно наличие достоверно увеличенного шунтового кровотока по АВФ до 3,07±0,1 л/мин (48,6% от величины сердечного выброса). В то же время во 2-й группе (без признаков СН) эти величины составили, соответственно, 1,72±0,38 л/мин (p < 0,0001), что составляет 25,6% от величины сердечного

Таблица 2

Состояние сердечной гемодинамики ($\bar{X} \pm m$) у больных с терминальной ХПН, получающих гемодиализную терапию

Показатели	Больные с признаками СН, 1-я группа			Больные без признаков СН, 2-я группа	
	До операции (n=85)	После операции (n=83)	P ₁	(n=67)	P ₂
ЧСС, уд/мин	114,4±1,2	80,0±1,0	***	88,4±2,6	***
РЛП, мм	44,3±0,4	41,1±0,3	***	40,6±0,5	***
РЛЖ, мм	62,0±0,4	57,0±0,3	***	60,7±0,4	***
РПП, мм	48,2±0,3	40,1±0,3	***	42,9±0,3	***
ТЗСЛЖ, мм	17,6±0,2	17,5±0,2	***	15,2±0,4	**
ТМЖП, мм	17,7±0,2	17,4±0,2	НД	15,4±0,1	**
ММЛЖ, мм	207,7±33,2	192,2±2,2	НД	203,0±3,0	*
ИММЛЖ, г/м ²	131,0±1,8	117,6±2,4	*	128,1±2,0	*
КДОЛЖ, мл	190,7±3,0	174,6±3,0	***	183,4±3,2	**
КДО/ММЛЖ, мл/г	0,93±0,01	0,83±0,1	***	0,89±0,1	**
ФВ, %	52,5±0,5	68,6±0,5	***	60,7±0,9	****
ФС, %	21,2±0,3	35,1±0,6	***	29,5±0,6	****
СИ, л/(мин·м ²)	5,9±0,13	3,2±0,1	***	4,6±0,15	*
ОПСС, дин·с·см ⁻⁵	1667,1±53,6	1724,5±40,5	**	1816,8±52,5	**
Е/А, отн. ед.	1,38±0,07	0,84±0,05	*	1,08±0,03	**
ВИВР, мс	82,2±3,3	109,1±4,5	**	109,7±2,4	*
ОСК в АВФ, мл/мин	3071,4±73,0	1337,4±61,0	****	1721,0±38,0	****
ОСК в АВФ/СВ	48,6±1,1	24,6±1,5	****	25,6±0,5	***

Примечание. p₁ — достоверность разницы между показателями больных 1-й группы до и после операции коррекции АВФ; p₂ — достоверность разницы между показателями в 1-й до операции и 2-й группе. * p < 0,05;

** p < 0,01; *** p < 0,001; **** p < 0,0001; НД — различия недостоверны.

го выброса. Обращает внимание, что величина общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) у больных 1-й группы (с признаками СН), несмотря на значительное превышение нормальных цифр, достоверно ниже ($p < 0,002$), чем во 2-й группе, без признаков СН. Выраженность тахикардии у больных 1-й группы достоверно превышала таковую во 2-й группе. У представителей 1-й группы значимо больше, чем у больных 2-й группы, размеры левых и правых камер сердца. Выраженная гипертрофия левого желудочка имела у больных обеих групп, но у больных 1-й группы она была неадекватна объёму полости ($\text{КДО/ММЛЖ} = 0,93 \pm 0,05$, $p < 0,01$).

В 1-й группе имелись нарушения систолической функции левого желудочка ($\text{ФВ} = 52,5 \pm 0,5\%$ и $\text{ФС} = 21,2 \pm 0,3\%$, $p < 0,0001$ и $p < 0,0001$, соответственно). Показатели диастолической функции достоверно отражают нарушения расслабления левого желудочка у больных 1-й выборки.

У 83 больных, составляющих 1-ю группу, выполнена хирургическая коррекция избыточного кровотока по АВФ (рис. 1), заключающаяся в перевязке артерии, питающей АВФ, с заполнением последней по коллатералям локтевой артерии. Динамика показателей внутрисердечной гемодинамики до и спустя 2 года после хирургической коррекции избыточного кровотока по АВФ представлена в табл. 2, из которой следует, что в позднем послеоперационном периоде у пациентов исчезает тахикардия, достоверно уменьшаются размеры левых камер сердца, приближаясь к нормальным значениям, отмечается уменьшение выраженности миокарда левого желудочка с восстановлением компенсаторных возможностей миокарда ($\text{КДО/ММЛЖ} = 0,83 \pm 0,1$ мл/г). Улучшается систолическая функция левого желудочка, однако восстановления диастолической функции левого желудочка не происходит.

Таким образом, двумя независимыми друг от друга методическими подходами доказано влияние на кардиогемодинамическую структуру СН у больных с ХПН, получающих программный гемодиализ, величины шунтового кровотока по АВФ.

На рис. 2 представлено наличие достоверной корреляционной зависимости величины кровотока через АВФ от длительности её функционирования. Эти данные подтверждаются тем фактом, что у представителей 1-й группы (см. табл. 2), у которых АВФ функционировала достоверно дольше, чем у больных 2-й группы (соответственно,

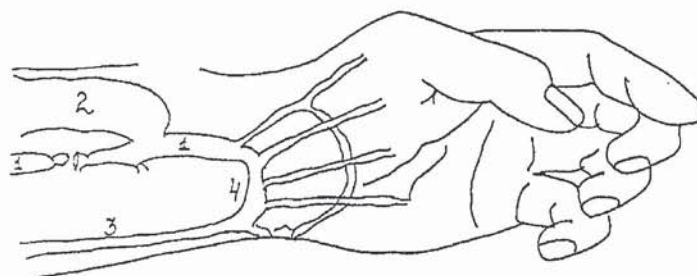


Рис. 1. Схема операции коррекции избыточного кровотока по артериовенозной фистуле типа Brescia — Cimino.

1 — лучевая артерия; 2 — головная вена; 3 — локтевая артерия;
4 — система ладонных анастомозов.

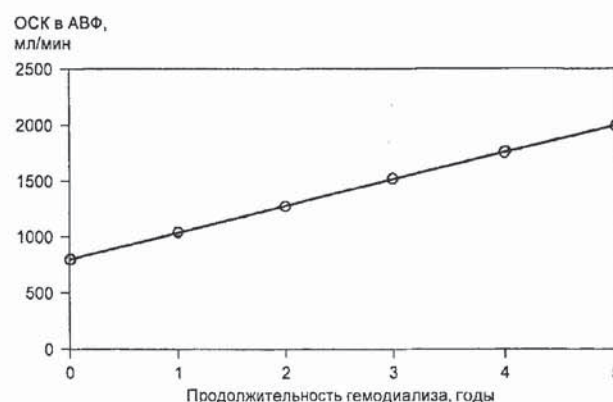


Рис. 2. Зависимость между объёмной скоростью кровотока по АВФ и продолжительностью лечения программным гемодиализом ($r = 0,49$; $p < 0,001$).

$4,9 \pm 1,2$ года и $2,2 \pm 0,7$ года; $p < 0,01$), уровень кровотока по АВФ достоверно выше.

Для изучения факторов, влияющих на величину шунтового кровотока по АВФ, был использован метод множественного регрессионного анализа. В табл. 3 представлены величины, оказавшиеся значимыми для суммарного результата этого исследования. Заслуживает особого внимания тот факт, что объёмная скорость кровотока по АВФ увеличивается при уменьшении пульсового давления ($F = 9,67$; $p < 0,0001$). После получения данной закономерности мы провели ретроспективный анализ гемодинамических по-

Таблица 3

Факторы, влияющие на величину объёмной скорости кровотока в АВФ, у больных с терминальной ХПН, получающих гемодиализную терапию (суммарный результат множественного регрессионного анализа)

Показатель	t	p	Примечание
ЧСС, уд/мин	9,53	< 0,0001	Увеличивается при тахикардии
Междиализная прибавка массы тела, баллы	8,31	< 0,0001	Увеличивается при избыточной прибавке массы тела
Систолическое АД, мм рт. ст.	2,87	< 0,004	Увеличивается при снижении артериальной гипертензии
Пульсовое АД, мм рт. ст.	7,95	< 0,0001	Увеличивается при уменьшении пульсового давления

казателей и пришли к выводу о том, что действительно снижение пульсового давления соответствует нарастанию сброса крови по АВФ. Таким образом, можно рекомендовать простой и доступный в общеклинической практике показатель — снижение пульсового давления в качестве косвенного признака повышения шунтового кровотока. Последнее является показанием для доплерографического измерения кровотока по АВФ и последующего принятия решения о необходимости хирургической коррекции АВФ.

ОБСУЖДЕНИЕ

При терминальной ХПН сердце функционирует в условиях выраженной анемии, дизэлектролитемии, метаболического ацидоза. Повышенную нагрузку на миокард определяют артериальная гипертензия и перегрузка объемом за счет гипергидратации. Не представляется возможным исключить влияние на миокард уремической интоксикации. В терминальной стадии ХПН воздействие на миокард вышеперечисленных факторов достигает максимальных значений. У большинства больных к этому этапу ХПН формируется выраженная гипертрофия левого желудочка с признаками умеренной дилатации. Применение программного гемодиализа вносит определенную стабилизацию в прогрессирование ХПН, однако механизмы, приводящие к нарушениям сердечно-сосудистой системы, продолжают функционировать. Наложение АВФ создает дополнительную нагрузку на миокард в виде шунтового сброса крови, что усугубляет перегрузку объемом. При сопоставлении показателей внутрисердечной гемодинамики и величины сброса крови по АВФ у пациентов с признаками СН с таковыми у больных без ее наличия нами установлено, что у них достоверно больше сердечный выброс, более выражены нарушения систолической функции в сочетании с нарушением способности к расслаблению. Общее периферическое сопротивление у больных с СН достоверно ниже, чем у пациентов без СН. В отличие от больных 2-й группы у них выраженность гипертрофии миокарда не адекватна объему полости левого желудочка.

Хирургическая операция, в результате которой достоверно снижается кровоток по АВФ и, соответственно, венозный возврат к сердцу, приводит к ликвидации клинических признаков сердечной недостаточности. Происходит уменьшение сердечного выброса, при улучшении систолической функции левого желудочка, при этом уменьшаются размеры левых камер сердца и масса миокарда левого желудочка. Сохраняются гипертрофия стенок левого желудочка и нару-

шения его диастолического расслабления, т.е. имеется нарушение адаптации гипертрофированного миокарда к нагрузке объемом с развитием систолической и диастолической дисфункции левого желудочка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Избыточный кровоток по артериовенозной фистуле приводит к развитию сердечной недостаточности, ригидной к консервативной терапии и дегидратационной терапии во время сеансов гемодиализа.

2. Величина кровотока по артериовенозной фистуле достоверно зависит от длительности функционирования соустья.

3. Косвенным признаком повышения шунтового сброса по артериовенозной фистуле может служить снижение пульсового давления, что является показанием к доплерографическому исследованию.

4. Хирургическая коррекция избыточного кровотока по артериовенозной фистуле у больных с признаками сердечной недостаточности приводит к ликвидации последних, при этом нормализуется систолическая функция левого желудочка, но сохраняются нарушения диастолического расслабления гипертрофированного миокарда.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков, В.А. Сандриков. — Т. V. — Видар, 1998. — 360 с.
2. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография. — М., 1993. — 347 с.
3. Kunz K., Dimitrov Y., Muller S. et al. Uremic cardiomyopathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13, № 4. — P. 39—43.
4. London G.M., Fabiani F. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights // *Cardiac dysfunction in chronic uremia* / P.S. Parfrey, J.D. Harnett Norwell. — 1992. — № 8. — P. 117—137.
5. Melki Ph., Boyer J.Ch., Belin X. et al. Place actuelle de l'echo-doppler dans la prise en charge diagnostique et therapeutique des stenoses des abords vasculaires de l'hemodialys // *Sang.thrombose, vaisseaux.* — Vol. 8, № 5. — P. 275—284.
6. Schrier R.W., Niederberger M. Paradoxes of body fluid volume regulation in health and disease; a unifying hypothesis // *Western J. Med.*, 1994. — № 161. — P. 393—408.
7. Scholz R.W., Settmacher U. Der adaequate AV—Gefabzugang. — Munchen, 1995. — S. 81.
8. Young PR., Rohr M.S., Marterre W. I. jr. High-output cardiac failure secondary to a brachiocephalic arteriovenous hemodialysis fistula: two cases // *Amer. Surg.* — 1998. — Vol. 64, № 3. — P. 239—241.

Поступила в редакцию 08.12.99 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 612.461.23.02

*А.Г.Кучер, А.М.Есаян, Ю.А.Никогосян, Ю.А.Ермаков,
В.А.Константинова, Л.Н.Куколева, И.Г.Каюков*

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПОЧЕК ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРФИЛЬТРАЦИИ

*A.G.Kucher, A.M.Essaian, Yu.A.Nikogosyan, Yu.A.Ermakov,
V.A.Konstantinova, L.N.Kukoleva, I.G.Kayukov*

SPECIFIC FEATURES OF THE FUNCTIONING OF KIDNEYS IN HEALTHY SUBJECTS UNDER CONDITIONS OF HYPERFILTRATION

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

РЕФЕРАТ

Состояние гломерулярной гиперfiltrации у здоровых людей, вызванное нагрузками растительным и животным белком, а также мочевиной, ассоциировалось с достоверным нарастанием диуреза и абсолютной экскреции креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлора, неорганического фосфора и осмотически активных веществ. На фоне гиперfiltrации экскретируемые фракции всех изученных ингредиентов, кроме кальция, значительно не изменялись. Уровень фракционной экскреции последнего достоверно снижался. Полученные данные позволяют полагать, что гиперfiltrация, полученная в результате примененных приемов, приводит к резкому усилению нагрузки не только на гломерулы, но и на канальцевый аппарат почек. Не исключено, что изменения химического состава тубулярной жидкости и канальцевого транспорта различных веществ (прежде всего мочевины, кальция и хлора), возникающие при гиперfiltrации, в какой-то мере сами могут быть ответственными за становление данного феномена.

Ключевые слова: почки, здоровые лица, нагрузочные пробы, белок, мочевина, аминокислоты, гиперfiltrация.

ABSTRACT

The state of glomerular hyperfiltration in healthy subjects caused by loading with vegetable and animal proteins and with urea was associated with a significant increase of diuresis and absolute excretion of creatinine, urea, potassium, sodium, calcium, inorganic phosphorus and osmotically active substances. Against the background of hyperfiltration the excreted fractions of all the ingredients but calcium were not reliably changed. The level of calcium fraction excretion was reliably decreased. The data obtained suggest that hyperfiltration resulting from the methods used leads to a dramatic enhancement of loading not only on glomerules, but also on the tubular apparatus of the kidneys. It can't be excluded that changes in the chemical composition of the tubular liquid and tubular transport of various substances (first of all urea, calcium and chlorine) appearing in hyperfiltration can be responsible in certain extent for the development of this phenomenon.

Key words: kidneys, healthy subjects, loading tests, protein, urea, amino acids, hyperfiltration.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущем сообщении [3] мы рассмотрели особенности функциональной реакции почек здоровых людей на острые пероральные нагрузки различными дозами растительного (соевого) и животного белка, комплексом синтетических аминокислот (кетостерил) и мочевиной. При этом отчетливая гиперfiltrационная реакция была зарегистрирована в выборках испытуемых, получавших мясо (в дозах, эквивалентных 1,0 и 0,5 г белка на 1 кг идеальной массы тела — ИМТ),

соевого изолята (1,0 г белка на 1 кг ИМТ) и мочевины (в количестве, соответствующем 1,0 г белка на 1 кг ИМТ). В такой ситуации увеличение скорости клубочковой фильтрации обычно сопровождалось нарастанием абсолютной, но не фракционной экскреции электролитов и осмотически активных веществ. При этом, во многих чертах функциональные последствия гиперfiltrации в сериях наблюдений с той или иной степенью увеличения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) оказались довольно сходными [3]. Поэтому в

настоящей работе мы предприняли попытку более подробно проанализировать те общие закономерности функционирования почек, которые возникают в условиях гиперфильтрации вне зависимости от того, каким путем она вызвана.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследованиях принимали участие 10 практически здоровых лиц (3 женщины и 7 мужчин) в возрасте от 20 до 48 лет. Выполнены 7 серий опытов, с однократными пероральными нагрузками различными видами белка, мочевиной и аминокислотами. В первую серию (1-я группа наблюдения) вошли 7 испытуемых, получавших соевый изолят SUPRO 760 (Protein Techn. Int., USA) из расчета 1,0 г белка на 1 кг идеальной массы тела. Во 2-й (n=7) — назначали “красное мясо” (говядина) в том же белковом эквиваленте. В 3-й (n=7) и 4-й (n=7) выборке использовали нагрузки соевым изолятом и “красным мясом” в количествах, соответствующих 0,5 г белка на 1 кг ИМТ. Представители 5-й группы наблюдения (n=7) получали мочевину в дозах, эквивалентных 1,0 г белка на 1 кг ИМТ. В 6-й (n=5) — применяли комплекс синтетических незаменимых аминокислот и кетокислот (Кетостерил, Fresenius, FRG) в количествах, соответствующих 1,0 г белка на 1 кг ИМТ. Наконец, в 7-й выборке (n=7) испытуемые получали комбинированную нагрузку соевым изолятом и “красным мясом” из расчета 0,3 г белка каждого вида (всего 0,6 г) на 1 кг ИМТ. Программа проведения функциональных тестов включала три 2-часовых клиренсовых периода (исходный и 2 посленагрузочных).

Порядок выполнения данных исследований подробно описан нами ранее [2,4].

В пробах сыворотки крови (Р) и мочи (U) устанавливали концентрации эндогенного креатинина (CR), мочевины (UR), калия, натрия, кальция, хлора, неорганического фосфора и осмоляльности (osm).

По общепринятым правилам рассчитывали: минутный диурез (V_s), величины абсолютной (U_D , ммоль/2 ч) и фракционной экскреции (EF_x , %), концентрационные индексы (U_x/P_x) и клиренсы (C_x , мл/мин), а также отношения концентрация хлора в моче/концентрация мочевины в моче (U_{Cl}/U_{UR}) и концентрация хлора в моче/осмоляльность мочи (U_{Cl}/U_{osm}). Величины всех клиренсовых параметров приводили к стандартной площади поверхности тела.

Для статистической обработки использовали t-критерий Стьюдента для парных сравнений, линейный корреляционный анализ, коэффициент ранговой корреляции Кенделла, а также многомерные статистические методы. Все математические операции выполняли с помощью стандартного пакета Statistica for Windows, версия 5.0 (StatSoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как уже отмечалось в нашем предыдущем сообщении, наиболее отчетливый прирост клиренса креатинина имел место в 1, 2, 4-й и 5-й группе наблюдения (см. [3, рис. 5]). Поэтому из испытуемых данных выборок была сформирована общая subgroupa, в которую вошли всего 28 наблюдений (по 7 человек в каждой из 4 серий с зарегистрированной отчетливой гиперфильтрацией). При этом в анализ были включены результаты исследования функционального состояния почек, полученные в пробе с наибольшими величинами клиренса креатинина (C_{CR}) независимо от того, в каком из двух нагрузочных периодов (втором или третьем) достигался данный максимум. Возможность такого объединения была в известной мере подтверждена с помощью дискриминантного анализа.

При данном подходе было показано, что в условиях максимальной гиперфильтрации по характеристикам функционального состояния почек можно было достаточно надежно отличить 2-ю группу от 3-й и 3-ю от 5-й и 6-й (табл. 1). Однако заметных межгрупповых различий между 1-й и 2-й, 1-й и 4-й, 1-й и 5-й, 2-й и 5-й, 4-й и 5-й по функциональным параметрам не наблюдалось (см. табл. 1). Из числа основных групп наблюдения, вошедших в объединенную выборку, с известной долей уверенности можно было только отличить 2-ю от 4-й по уровнями осмоляльности сыворотки крови, отношению концентрации хлора в моче к

Таблица 1

Различия между показателями функционального состояния почек в различных группах наблюдения здоровых лиц при нагрузках белком и его дериватами в условиях максимальной гиперфильтрации (результаты дискриминантного анализа)

Сравниваемые группы наблюдения	Показатели	P_{ind}	$P_{сходн}$
2-3	EF_{UR}	<0,0001	<0,0001
	P_{osm}	<0,001	
	$U_{P/P}$	<0,001	
	U_{UR}	<0,004	
	U_{osm}	<0,03	
2-4	P_{osm}	<0,0002	<0,0001
	U_{Cl}/U_{osm}	<0,0006	
	U_{Cl}/P_{Ca}	<0,03	
3-5	P_{UR}	<0,0006	<0,0001
	U_{Cl}/U_{UR}	0,121	
	C_{Na}	<0,02	
	U_{Ca}/D	<0,081	
3-6	U_P	<0,004	<0,004

Примечание. Достоверных различий между другими группами наблюдения с помощью дискриминантного анализа не обнаружено.

концентрации мочевины в моче и концентрационному индексу кальция (см. табл. 1).

Состояние гиперфилтрации, по сравнению с внегрузочным периодом, характеризовалось достоверным нарастанием концентраций мочевины и неорганического фосфора в сыворотке крови (табл. 2). Напротив, сывороточный уровень калия снижался (см. табл. 2). Наблюдалось также значимое уменьшение мочевых концентраций кальция и хлора (см. табл. 2). Существенно, что в данной ситуации отмечалось довольно заметное нарастание диуреза, а также величин абсолютной экскреции всех изученных химических составляющих мочи: креатинина, мочевины, калия, натрия, кальция, хлора, неорганического фосфора и осмотически активных веществ (см. табл. 2). В то же время в пробе с максимальной гиперфилтрацией, по сравнению с условиями

обычного режима, выявлялись существенно меньшие значения концентрационных индексов кальция и хлора. Поведение величин клиренсов исследованных компонентов мочи в общем соответствовало изменениям показателей абсолютной экскреции, хотя достоверного увеличения клиренсов кальция и неорганического фосфора зарегистрировано не было (см. табл. 2). Как и при анализе динамики функционального состояния почек в каждой из групп наблюдения в отдельности [3] отмечено мало изменений параметров фракционной экскреции. Только экскретируемая фракция кальция в пробах с максимальными величинами клиренса креатинина оказалась достоверно ниже, чем в контрольном периоде (см. табл. 2). Наконец, при гиперфилтрации установлено уменьшение отношения концентрация хлора в моче/концентрация мочевины в моче или концентрация хлора в моче/осмоляльность мочи (см. табл. 2).

На следующем этапе были рассмотрены взаимоотношения между величинами клиренса креатинина и показателями функционального состояния почек, как во внегрузочных условиях, так и при гиперфилтрации. В контрольном периоде с помощью линейного корреляционного анализа было обнаружено, что C_{CR} значимо позитивно связан с концентрациями креатинина и мочевины в моче, абсолютной экскрецией креатинина, мочевины, калия, натрия, хлора и осмотически активных веществ (табл. 3). Кроме того, отмечены прямые корреляции между C_{CR} и концентраци-

Таблица 2

Показатели функционального состояния почек во внегрузочном периоде и в пробе с максимальной гиперфилтрацией

Показатели	Внегрузочный период	Максимальная гиперфилтрация	p
P_{UR} , ммоль/л	5,10±0,24	6,84±0,42	<0,003
P_{K} , ммоль/л	4,57±0,07	4,42±0,07	<0,02
P_{P} , ммоль/л	1,0±0,05	1,13±0,04	<0,03
U_{Ca} , ммоль/л	1,59±0,19	1,18±0,15	<0,02
U_{Cl} , ммоль/л	137,4±17,1	95,7±10,0	<0,01
V_{S} , мл/мин	1,91±0,27	2,66±0,26	<0,04
$U_{CR}D$, ммоль/2 ч	1,26±0,09	1,79±0,10	<0,0001
$U_{UR}D$, ммоль/2 ч	33,9±3,32	55,5±4,92	<0,0001
$U_{K}D$, ммоль/2 ч	6,85±0,75	10,9±1,09	<0,0001
$U_{Na}D$, ммоль/2 ч	17,6±2,48	26,9±2,10	<0,001
$U_{Ca}D$, ммоль/2ч	0,29±0,035	0,36±0,046	<0,05
$U_{Cl}D$, ммоль/2 ч	22,7±2,76	29,0±2,54	<0,01
$U_{P}D$, ммоль/2 ч	2,14±0,22	3,15±0,28	<0,01
$U_{осм}D$, ммоль/2 ч	86,6±8,84	136,1±9,3	<0,0001
U_{Ca}/P_{Ca}	0,69±0,09	0,46±0,06	<0,01
U_{Cl}/P_{Cl}	1,30±0,16	0,91±0,10	<0,02
C_{CR} , мл/мин	88,3±5,2	127,6±5,5	<0,0001
C_{UR} , мл/мин	50,1±4,6	61,4±3,4	<0,03
C_{K} , мл/мин	11,3±1,17	18,6±1,78	<0,0001
C_{Na} , мл/мин	0,93±0,12	1,45±0,11	<0,001
C_{Cl} , мл/мин	1,58±0,18	2,07±0,17	<0,005
$C_{осм}$, мл/мин	2,21±0,21	3,55±0,23	<0,05
EF_{Ca} , %	1,15±0,16	0,865±0,11	<0,05
U_{Cl}/U_{UR}	0,77±0,09	0,56±0,05	<0,04
$U_{Cl}/U_{осм}$	0,25±0,01	0,21±0,01	<0,001

Примечание. Приведены только достоверно различающиеся показатели.

Таблица 3

Взаимосвязи клиренса креатинина с показателями функционального состояния почек во внегрузочном периоде в 1, 2, 4-й и 5-й группе наблюдения у здоровых лиц (результаты линейного корреляционного анализа)

Коррелируемые показатели	r	p
$C_{CR} - U_{CR}$	+0,40	<0,05
$C_{CR} - U_{UR}$	+0,45	<0,05
$C_{CR} - U_{CR}D$	+0,86	<0,01
$C_{CR} - U_{UR}D$	+0,53	<0,05
$C_{CR} - U_{K}D$	+0,47	<0,05
$C_{CR} - U_{Na}D$	+0,47	<0,05
$C_{CR} - U_{Cl}D$	+0,52	<0,05
$C_{CR} - U_{осм}D$	+0,58	<0,05
$C_{CR} - U_{UR}/P_{UR}$	+0,44	<0,05
$C_{CR} - C_{UR}$	+0,45	<0,05
$C_{CR} - C_{K}$	+0,45	<0,05
$C_{CR} - C_{Na}$	+0,46	<0,05
$C_{CR} - C_{осм}$	+0,60	<0,05
$C_{CR} - T_{H_2O}^c/C_{CR}$	-0,42	<0,05

Таблица 4

Взаимосвязи клиренса креатинина с показателями функционального состояния почек в пробе с максимальной гиперфилтацией суммарно в 1, 2, 4-й и 5-й группе наблюдения здоровых лиц (результаты линейного корреляционного анализа)

Коррелируемые показатели	r	p
$C_{CR} - P_{CR}$	+0,56	<0,02
$C_{CR} - U_K$	+0,38	<0,05
$C_{CR} - U_{CR}D$	+0,70	<0,01
$C_{CR} - U_KD$	+0,47	<0,05
$C_{CR} - U_K/P_K$	+0,40	<0,05
$C_{CR} - C_K$	+0,56	<0,02
$C_{CR} - EF_{H_2O}$	-0,40	<0,05
$C_{CR} - EF_{UR}$	-0,60	<0,01
$C_{CR} - EF_{Cl}$	-0,41	<0,05
$C_{CR} - EF_{osm}$	-0,40	<0,05

онным индексом мочевины, а также клиренсами мочевины, калия, натрия и осмотически активных веществ (см. табл. 3). Наконец, установлена обратная связь между клиренсом креатинина и показателем фракционной реабсорбции осмотически свободной воды (см. табл. 3).

При гиперфилтации характер коррелятивных взаимоотношений между C_{CR} и характеристиками функционального состояния почек несколько менялся. Здесь имелись прямые связи между этим параметром и концентрацией креатинина в сыворотке крови, уровнем калия в моче, абсолютной экскрецией креатинина и калия, а также концентрационным индексом и клиренсом данного катиона (табл. 4). Напротив, в условиях гипер-

филтации прослеживались обратные зависимости между креатининовым клиренсом и экскретируемыми фракциями воды, мочевины, хлора и осмотически активных веществ (см. табл. 4).

Наконец, с помощью коэффициента ранговой корреляции Кенделла были прослежены взаимосвязи между приростами (Δ) клиренса креатинина и параметров функционального состояния почек. Оказалось, что величины нарастания C_{CR} достоверно обратно коррелируют с изменениями концентрации кальция в сыворотке крови (табл. 5) и — прямо с абсолютной экскрецией креатинина, калия, хлора, осмотически активных веществ, а также с вариациями значений клиренсов практически всех исследованных веществ, кроме кальция (см. табл. 5)

ОБСУЖДЕНИЕ

Рассматривая общие закономерности функционирования почек в условиях гиперфилтации, следует обратить внимание на то, что данное состояние прежде всего сопровождается усилением абсолютной экскреции ионов и осмотически активных веществ (см. табл. 2). При этом, однако, экскретируемые фракции большинства изученных химических компонентов мочи (кроме кальция) не изменяются (см. табл. 2). Сам факт казалось бы пропорционального увеличения СКФ и абсолютной экскреции большей части исследованных составляющих мочи указывает, однако, не только на увеличение фильтрационной нагрузки на клубочки (фильтрационного заряда того или иного вещества), но и существенное нарастание реабсорбции в пересчете на одну канальцевую клетку. Действительно, логично представить, что количество клеток, обеспечивающих процесс реабсорбции, не меняется (по крайней мере, если применяемые нагрузки не включают в работу “дремлющие” нефроны, наличие которых, с точки зрения современных представлений о регуляции почечной гемодинамики, выглядит достаточно маловероятным). В такой ситуации возрастание СКФ с примерно пропорциональным, но не опережающим увеличением абсолютной экскреции вызовет неизбежное увеличение и абсолютной реабсорбции соответствующего ингредиента. Именно поэтому одна тубулярная клетка будет вынуждена транспортировать большие количества данного вещества. Негативные последствия такой перегрузки как клубочков, так и канальцев (особенно длительной) в настоящее время не оставляют сомнений.

Стоит обратить внимание и на исчезновение ряда достоверных корреляций между клиренсом креатинина и показателями функционального состояния почек и появления новых связей на фоне гиперфилтации по сравнению с внегрузочными условиями (сравни табл. 3 и 4). Эти

Таблица 5

Взаимосвязи между нарастанием клиренса креатинина и изменениями показателей функционального состояния почек в ответ на нагрузку (коэффициент ранговой корреляции Кенделла)

Коррелируемые показатели	τ	p
$\Delta C_{CR} - \Delta P_{Ca}$	-0,32	0,018
$\Delta C_{CR} - \Delta U_{CR}D$	+0,60	<0,0001
$\Delta C_{CR} - \Delta U_KD$	+0,40	0,002
$\Delta C_{CR} - \Delta U_{Cl}D$	+0,28	0,036
$\Delta C_{CR} - \Delta U_{osm}D$	+0,29	0,027
$\Delta C_{CR} - \Delta C_{UR}$	+0,31	0,02
$\Delta C_{CR} - \Delta C_K$	+0,42	<0,002
$\Delta C_{CR} - \Delta C_{Na}$	+0,28	0,038
$\Delta C_{CR} - \Delta C_{Cl}$	+0,27	0,044
$\Delta C_{CR} - \Delta C_P$	+0,27	0,045
$\Delta C_{CR} - \Delta C_{osm}$	+0,29	0,028

результаты, на наш взгляд, могут отражать определенную “разбалансировку” между процессами гломерулярной ультрафильтрации и канальцевой реабсорбции при значительном увеличении СКФ.

Ситуация с изменениями почечного транспорта кальция в условиях гиперфильтрации у здоровых людей заслуживает отдельного рассмотрения. Здесь нарастание абсолютной экскреции данного элемента сопровождается снижением его экскретируемой фракции (см. табл. 2), т. е. перегрузка тубулярных клеток этим катионом оказывается относительно большей по сравнению, например, с перегрузкой натрием или калием. Следует отметить и то, что, согласно полученным нами данным (см. табл. 5), изменения уровня кальция в сыворотке крови оказались достоверно связанными с нарастанием клиренса креатинина. При этом при низких или даже отрицательных приростах величин концентрации общего кальция сыворотки увеличение C_{CR} было наибольшим. На основе описанных выше результатов, безусловно, нельзя выстроить логически сколько-нибудь безупречную схему, объясняющую выявленные взаимоотношения, но можно высказать некоторые предположения. Во-первых, не исключено, что примененные в данной работе нагрузки белком и его дериватами способны оказывать непосредственное влияние на гомеостаз и (или) почечный транспорт кальция. Тогда, учитывая важную роль ионов кальция в регуляции почечной гемодинамики как за счет прямых миогенных эффектов на гломерулярные артериолы, так и участия в реализации механизма канальце-клубочковой обратной связи [7, 9], допустимо предположить, что такие сдвиги в гомеостазе и тубулярном транспорте кальция могут участвовать в развитии феномена гиперфильтрации. Во-вторых, возможна и другая интерпретация. Нельзя исключить, что гиперфильтрация сама по себе может привести к тем изменениям почечного транспорта кальция, которые и были зарегистрированы в настоящем исследовании. Провести четкую грань между этими двумя предположениями, на основании полученных данных, не представляется возможным. Неясными остаются и пути, по которым нагрузки белком и его дериватами могут воздействовать на гомеостаз кальция. Наконец, на основе современных представлений о функционировании механизма канальце-клубочковой обратной связи [7], можно предположить, что нарастание фракционной реабсорбции кальция на фоне применяемых нагрузок, наоборот, служит фактором, ограничивающим неконтролируемый рост скорости клубочковой фильтрации. Об этом же могут косвенно свидетельствовать большие величины нарастания клиренса креатинина при небольших или отрицательных приростах концентрации каль-

ция в сыворотке крови (см. табл. 5). В этом случае относительно меньшее увеличение фильтрационного заряда кальция будет снижать потенциальный плацдарм его тубулярной реабсорбции и, в конечном итоге, ограничивать рост концентрации данного элемента в цитозоле канальцевых клеток. Кроме того, относительная “гипокальциемия” у лиц с максимальным повышением клиренса креатинина может создавать условия для уменьшения входа кальция в гладкомышечные клетки клубочковых сосудов, способствуя их дилатации. Однако из-за очень высокого градиента внеклеточный кальций/внутриклеточный кальций последний механизм представляется менее вероятным.

В любом случае, учитывая возможные отрицательные последствия длительной перегрузки почечных клеток кальцием у больных с хроническим гломерулонефритом [1] или диабетической нефропатией [8] — состояния, патогенез которого во многом связан с первично развивающейся гиперфильтрацией — нельзя исключить, что повреждающее действие последней на почки в какой-то мере реализуется за счет изменений ренального транспорта данного катиона.

Механизмы развития гломерулярной гиперфильтрации при нагрузках белком и аминокислотами остаются неясными. Обсуждается возможность участия ряда факторов: активации секреции глюкогона, усиление синтеза оксида азота вследствие повышения доставки L-аргинина, содержащегося в белке, к местам образования NO в почках, подавление активности механизма канальце-клубочковой обратной связи [4, 5, 10, 11]. Не исключают и прямого вазодилаторного воздействия аминокислот, в том числе не только L-аргинина, на приносящую артериолу [11]. Несомненных доказательств справедливости каждой из этих точек зрения нет. Спорными остаются и представления о конкретных путях реализации гиперфильтрационной реакции в почках при усиленном потреблении протеинов. Одни предполагают, что избыток аминокислот приводит к заметному снижению сопротивления как в афферентной, так и в эфферентной артериолах при неизменных величинах транскапиллярного гидростатического градиента и коэффициента гломерулярной ультрафильтрации, т. е. гиперфильтрация в ответ на нагрузку аминокислотами является следствием нарастания почечного плазмотока, связанного с вазодилатацией [5]. Другие, не отрицая роли общей гломерулярной вазодилатации в увеличении почечного кровотока на фоне нагрузки белком, основное значение в увеличении СКФ отводят преимущественно уменьшению тонуса приносящей артериолы [10].

В свое время при исследовании только двух групп здоровых лиц, получавших нагрузки мясом и соевым изолятом в эквиваленте 1,0 г белка на

1 кг ИМТ, мы обнаружили зависимость между отношением концентрация хлора в моче/осмоляльность и клиренсом креатинина в условиях белковых нагрузок [4]. На основе этих данных, было предположено, что необходимость экскреции дополнительных количеств осмотически активного вещества — мочевины, образующихся за счет метаболизма избытка протеинов, поступающих в организм, изменяет состав канальцевой жидкости, притекающей к области плотного пятна, в том числе уменьшая в ней относительную концентрацию хлора. Последнее подавляет активность механизма канальце-клубочковой обратной связи и, в конечном итоге, приводит к гиперфильтрации [4]. Возможность влияния вариаций величин ренальной экскреции мочевины на уровни СКФ отмечают и другие авторы [6].

В настоящей работе в условиях гиперфильтрации регистрировалось отчетливое уменьшение отношений U_{Cl}/U_{osm} и U_{Cl}/U_{UR} (см. табл. 2). В то же время достоверных взаимосвязей между нарастанием клиренса креатинина и изменениями этих показателей выявлено не было. Возможно, отсутствие таких корреляций объясняется нелинейностью и сложностью взаимодействий различных факторов, контролирующих состояние почечной гемодинамики. Кроме того, как мы уже подчеркивали ранее, проводить аналогии между химическим составом окончательной мочи и тубулярной жидкости, притекающей к области macula densa, следует с крайней осторожностью [4]. Однако сам факт возможности нарастания СКФ при нагрузках мочевиной [3, 6] дает дополнительные основания полагать, что “мочевинный механизм” занимает свое определенное место в формировании феномена гиперфильтрации при усиленном потреблении белка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги обсуждению результатов, полученных в настоящей работе, следует отметить, что гиперфильтрация, вызванная нагрузками белком или конечным продуктом белкового метаболизма — мочевиной, сопровождается значительным увеличением нагрузки не только на гломерулы, но и на канальцевый аппарат почек. Последнее, по-видимому, может оказывать самостоятельное отрицательное воздействие на

состояние почечной паренхимы. При этом не исключено, что изменения химического состава тубулярной жидкости и канальцевого транспорта различных веществ (прежде всего мочевины, кальция и хлора), возникающие при гиперфильтрации, в какой-то мере сами могут быть ответственными за становление данного феномена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Каюков И.Г., Хадикова Н.Г., Ермаков Ю.А. и др. Прогностическое и патогенетическое значение нарушений почечного транспорта кальция при хроническом гломеруло-нефрите // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 66—72.
2. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Воздействие однократных нагрузок умеренными дозами соевого и мясного белка на деятельность почек у здоровых добровольцев // Нефрология. — 1998. — Т. 2, № 2. — С. 52—56.
3. Кучер А.Г., Есаян А.М., Никогосян Ю.А. и др. Особенности функционального ответа почек здоровых людей на нагрузки различными видами белка и его дериватов // Нефрология. — 1999. — Т. 3, № 4. — С. 81—90.
4. 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.
5. Рентц Дун Б., Андерсон Ш., Бреннер Б. Гемодинамические основы прогрессирования почечных болезней // Современная нефрология: II Межд. нефрол. семинар. — М., 1997. — С. 162—172.
6. Bankir L., Ahlounday M., Bouby N. et al. Is the process of urinary urea concentration responsible for a high glomerular filtration rate // J. Amer. Soc. Nephrol. — 1993. — Vol. 4, № 5. — P. 1091—1103.
7. Greger R. How does the macula densa sense tubule function? // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — Vol. 12. — P. 2215—2217.
8. Lash J.P., Barkis G.L. Effects of ACE inhibitors and calcium antagonists alone or combined on progression of diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. — 1995. — Vol. 10, Suppl. 9. — P. 56—62.
9. Maddox D.A., Brenner B.M. Glomerular ultrafiltration // The Kidney (Fifth Edition)/B.M. Brenner. — 1996. — Vol. 1. — Chapt.7.
10. Mizuri S., Hayashi I., Ozawa T. et al. Effects of oral protein load on glomerular filtration rate in healthy controls and nephrotic patients // Nephron. — 1988. — Vol. 48, № 2. — P. 101—106.
11. Reyes A.A., Karl I.E., Klahr S. Role of arginine in health and renal disease // Amer. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267, № 3 (Pt.2). — P. F331—F346.

Поступила в редакцию 25.12.99 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 612.112.11/.12.085.2+615.874

И.А.Ракитянская, А.Г.Кучер, Т.В.Абрамова

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НЕКОТОРЫХ АМИНОКИСЛОТ ИЗ СОСТАВА СОЕВОГО ИЗОЛЯТА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК КРОВИ, ЛИМФО- И ГРАНУЛОЦИТОПОЭЗА IN VITRO

I.A.Rakityanskaya, A.G.Kucher, T.V.Abramova

ASSESSMENT OF THE EFFECT OF CERTAIN AMINO ACIDS ISOLATED FROM SOY-BEANS ON THE FUNCTIONAL STATE OF BLOOD CELLS, LYMPHO- AND GRANULOCYTOPOIESIS IN VITRO

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

РЕФЕРАТ

Изучали влияние отдельных аминокислот из состава соевого изолята (аргинина, изолейцина, лейцина, лизина) на изменение экспрессии рецепторного аппарата лимфоцитов и нейтрофилов, полученных из периферической крови здоровых доноров, in vitro, а также митогенное действие отдельно каждой аминокислоты на пролиферативную активность мононуклеаров в культуре in vitro в течение 72 ч по включению радиоактивной метки тритий-тимидин в синтез ДНК.

Было выявлено наиболее выраженное воздействие аргинина и изолейцина на изменение экспрессии рецепторного аппарата мембраны лимфоцитов и гранулоцитов. На пролиферативную активность мононуклеаров в реакции бласттрансформации при отсутствии и добавлении фитогемагглютинаина выраженное воздействие оказывал только аргинин.

Ключевые слова: аминокислоты, реакция бласттрансформации, мононуклеары, нейтрофилы, пролиферация, экспрессия рецепторов.

ABSTRACT

Under study was the influence of certain amino acids isolated from soy-beans (arginine, isoleucine, leucine, lysine) on changes in expression of the receptor apparatus of lymphocytes and neutrophils obtained from peripheral blood of healthy donors in vitro, and the mitogenic action of every amino acid separately on proliferative activity of mononuclears in culture in vitro during 72 hours according to the inclusion of radioactive tritium-thymidine label into DNA synthesis. The most pronounced effect of arginine and isoleucine on changes in the expression of the receptor apparatus of the lymphocyte and granulocyte membranes was detected. Arginine was not the only substance influencing the proliferative activity of mononuclears in the reaction of blasttransformation with the absence and with the addition of phytohemagglutinine.

Key words: amino acids, reaction of blasttransformation, mononuclears, neutrophils, proliferation, expression of receptors.

ВВЕДЕНИЕ

Большое значение в лечении больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) придается диетотерапии [6]. При разработке адекватного рациона питания для этих пациентов диетологи встречают некоторые трудности [2]. В нашей клинике широко используют белковый соевый изолят— Supro 760, который является наиболее приемлемой пищевой добавкой в рационе больных с ХПН по многим показателям. Положительные качества Supro 760 подтверждены в экспериментальных работах сотрудников НИИ нефрологии [3] и при

клиническом наблюдении за больными с ХПН, применявшими соевый изолят [1].

Функции иммунной системы, которая играет ведущую регуляторную роль в организме, у больных с хроническим гломерулонефритом, по мере развития ХПН, приобретают более выраженные нарушения, обусловленные воздействием вторичных уремических токсических факторов [4, 5]. В такой ситуации введение соевого изолята в рацион больных с ХПН, наряду с положительными эффектами, может приводить к неожиданным изменениям в системе иммунного гомеостаза,

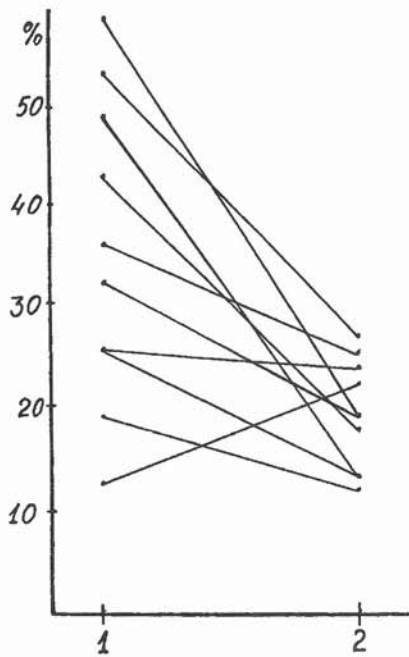


Рис. 1. Изменение экспрессии E⁺-рецепторов на мембранах Т-лимфоцитов под влиянием аргинина.

Здесь и на рис. 2-4: 1 — контроль; 2 — опыт. По оси ординат — доля розеткообразующих клеток.

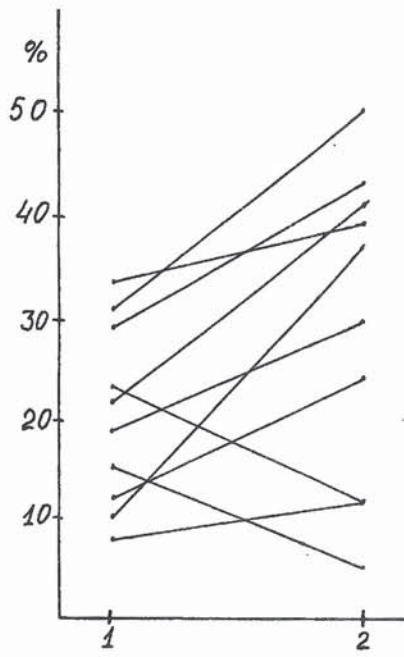


Рис. 2. Изменение экспрессии FcIgM⁺-рецепторов на мембранах Т-лимфоцитов под влиянием аргинина.

так как он является сильным аллергеном. При этом необходимо учитывать количество вводимого соевого изолята, поскольку как передозировка, так и недостаток этой добавки может

вызвать неадекватную реакцию иммунного ответа.

В работе J.V. Reynolds и соавт. [9] указывалось, что применение парентерально или энтерально аргинина в виде добавок способствует усилению иммунного ответа, выражающегося в повышении продукции тимоцитов, зрелых лимфоцитов и их ответа в культуре *in vitro* на различные митогены. Наиболее оптимальной оценкой, по данным авторов, которая характеризует действие пищевых добавок, в частности аргинина, является усиление утилизации ³H-тимидина в синтез ДНК мононуклеаров в культуре *in vitro*. Об усилении митогенеза лимфоцитов периферической крови на митогены ConA и ФГА после курса применения аргинина указывается и в работах А. Barbul и соавт. [7, 8].

Целью данной работы явилось изучение влияния отдельных аминокислот из состава соевого изолята (аргинина, изолейцина, лейцина, лизина) на экспрессию рецепторного аппарата лимфоцитов и нейтрофилов *in vitro*, а также митогенное действие отдельно каждой аминокислоты на пролиферативную активность мононуклеаров в культуре *in vitro* в течение 72 ч.

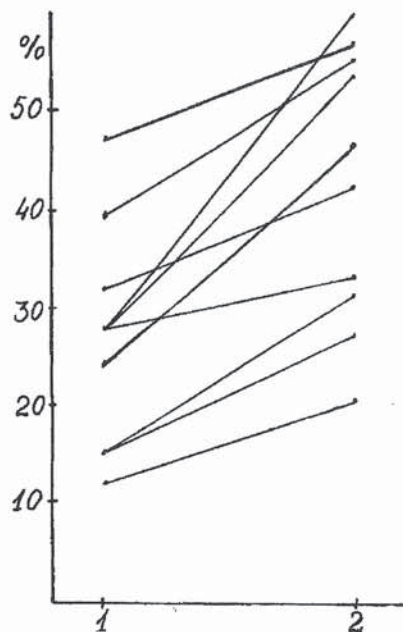


Рис. 3. Изменение экспрессии E⁺-рецепторов на мембранах нейтрофилов под влиянием изолейцина.

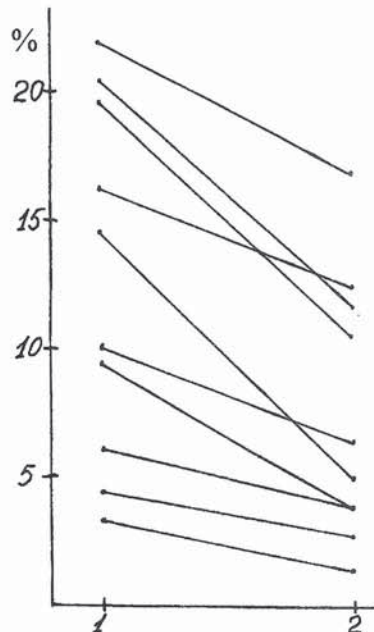


Рис. 4. Изменение экспрессии C3b⁺-рецепторов на мембранах нейтрофилов под влиянием аргинина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве модели пролиферативной активности использовали постановку реакции бласттрансформации лимфоцитов с неспецифическим митогеном фитогем-агглютинином. Исследование проведено на образцах крови 10 здоровых доноров. Из венозной гепаринизированной крови ступенчато на градиенте плотности фикоλλ-верографин (1,077 г/мл) выделяли мононуклеары. Нейтрофильные гранулоциты выделяли на желатиновом градиенте. На мембране мононуклеаров и гранулоцитов изучали экспрессию E⁺-, C3b⁺-, FcIgG⁺-, FcIgM⁺-рецепторов до и после инкубации с изучаемыми аминокислотами. Реакцию бласттрансформации ставили по методу С. Schutt. Дозы аминокислот, добавляемые в системы, были

рассчитаны индивидуально для каждого донора, исходя из идеальной массы тела (0,8 г/кг) и абсолютного количества лейкоцитов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования было выявлено наиболее выраженное воздействие аргинина на E+ и FcIgM+-рецепторы на мембране лимфоцитов, при этом отмечалась четкая зависимость от исходного относительного и абсолютного содержания зрелых Т-лимфоцитов и Т-хелперов в периферической крови доноров.

Из рис. 1 и 2 видно, что в случае нормального содержания этих клеток отмечается резкое угнетение E+-рецепторов и усиление экспрессии FcIgM+-рецепторов при добавлении в систему аргинина. Аналогичная ситуация наблюдалась и при добавлении изолейцина. Лейцин и лизин действуют на экспрессию этих рецепторов разнонаправленно. Экспрессия других исследованных рецепторов на лимфоцитах изменялась разнонаправленно и недостоверно.

Из данных, представленных на рис. 3, видно, что экспрессия E+-рецепторов на нейтрофилах усиливается под влиянием изолейцина, независимо от исходного относительного и абсолютного количества нейтрофилов в периферической крови. Подобная реакция отмечается при воздействии на нейтрофилы и аргинина.

На рис. 4 продемонстрировано угнетающее влияние аргинина на экспрессию C3b+-рецепторов на нейтрофилах (аналогично действует и изолейцин). Этот ответ также не зависит от абсолютного и относительного содержания нейтрофилов в периферической крови.

Изученные в нашей работе аминокислоты обладают свойством вызывать пролиферацию лимфоцитов в реакции бласттрансформации в отсутствие фитогемагглютинаина (рис. 5). В то же время, изолейцин, лейцин и лизин в присутствии митогена могут угнетать пролиферативный ответ мононуклеаров (см. рис. 5). Напротив, при добавлении в культуру аргинина и фитогемагглютинаина наблюдается резкое усиление пролиферативной активности мононуклеаров, превышающее ответ только на данный митоген (см. рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных результатов следует, что наиболее направленное влияние на экспрессию рецепторов на мембране лимфоцитов и нейтрофилов оказывают аргинин и изолейцин. При этом отмечается четкая зависимость влияния аргинина и изолейцина на экспрессию E+ и FcIgM+-рецепторов на мембране лимфоцитов от абсолютного и относительного содержания этих клеток в крови, в то время как такая зависимость

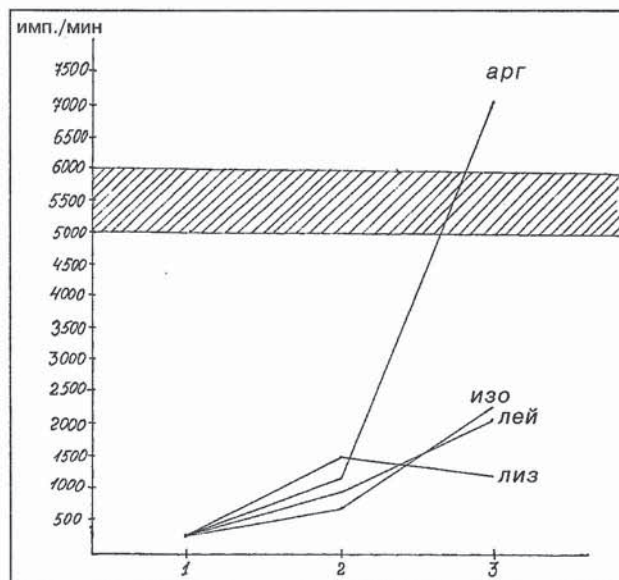


Рис. 5. Изменение пролиферативной активности мононуклеаров в культуре *in vitro* под влиянием аминокислот, в присутствии и отсутствии фитогемагглютинаина.

1 — спонтанный синтез ДНК; 2 — синтез ДНК в присутствии аминокислот; 3 — синтез ДНК в присутствии фитогемагглютинаина и аминокислот. Заштрихованная область — усредненные значения ответа мононуклеаров на стимуляцию фитогемагглютинином.

отсутствует при изучении влияния аминокислот на нейтрофилы. Последнее связано с ключевой ролью лимфоцитов в поддержании иммунного гомеостаза и зависимостью дифференцировки и созревания нейтрофилов в костном мозге от состояния костномозгового лимфопозза, количества и полноценности вырабатываемых цитокинов, в частности, интерлейкина-2, как в костном мозге, так и в периферическом русле непосредственно лимфоцитами, которые оказывают влияние на гранулоциты.

Угнетение экспрессии C3b+-рецепторов на нейтрофилах под влиянием аргинина и изолейцина может способствовать снижению адгезии нейтрофилов на диализной мембране у больных, получающих лечение гемодиализом и употребляющих соевый изолят.

По данным А. Barbul и соавт. [7, 8], аргинин усиливает пролиферативную активность Т-клеток на митогены. Уровень и продолжительность ответа пролиферативной реакции определяются концентрацией интерлейкина-2 и экспрессией рецепторов к нему.

Из данных литературы известно, что стимуляция аргинином *in vivo* здоровых доноров в течение 7 дней в дозе 30 г/сут приводит к увеличению бласттрансформации лимфоцитов периферической крови в ответ на стимуляцию митогеном. При этом ответ в реакции бласттрансформации усиливается как в присутствии моноцитов, так и в их отсутствии, что свидетельствует о направ-

ленном действии аргинина на blastogenesis лимфоцитов. Соответственно он способствует процессам пролиферации лимфоидной ткани, обладая трофическим свойством [7, 8]. Сходные данные были получены и в представленной экспериментальной работе с аргинином (см. рис. 5). В то же время, изолейцин, лейцин и лизин в отсутствие митогена могут в слабой степени стимулировать пролиферативный ответ мононуклеаров, но при наличии фитогемагглютина они подавляют включение тритий-тимидина в синтез ДНК в этих клетках (см. рис. 5).

Таким образом, из предварительных результатов проведенной работы следует, что только аргинин обладает выраженным стимулирующим влиянием на пролиферацию лимфоцитов, которое очень похоже на действие ранних лимфоидных элементов TdT+-клеток в процессе физиологической пролиферации (трофический эффект).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Влияние соевого изолята Supro 760 на функциональное состояние иммунной системы может быть как положительным, так и отрицательным.

2. Эффект влияния соевого изолята Supro 760 зависит от общего состояния иммунной системы пациента и дозы применяемой добавки.

3. Необходима разработка иммунологических критериев применения Supro 760.

4. Необходима разработка методов, позволяющих *in vitro* подбирать адекватную дозу соевого изолята Supro 760.

5. Пациенты, применяющие соевый изолят Supro 760, должны неукоснительно соблюдать рекомендации диетолога.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Григорьева Н.Д., Кучер А.Г., Спиридонов В.Н., Васильев А.Н. Динамика концентрации общего белка и альбумина сыворотки крови у больных, находящихся на хроническом гемодиализе при длительном приеме соевого изолята "Supro 760" // Нефрология. — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 83—88.
2. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 1. — С. 39—46.
3. Кучер А.Г., Есаян А.М., Шишкина Л.И. и др. Влияние нагрузок растительными и животными белками на функциональное состояние почек у здоровых людей // Нефрология. — 1997. — Т. 1, № 2. — С. 79—84.
4. Ракитянская И.А., Кришталь Т.Ю., Никитина Н.А. Показатели клеточного звена иммунитета больных хроническим гломерулонефритом при развитии и прогрессировании хронической почечной недостаточности // Сборник научных трудов СПбМИ. — СПб., 1993. — С. 93.
5. Ракитянская И.А., Кришталь Т.Ю., Никитина Н.А. Изменения иммунологических показателей у больных ХПН при длительном лечении гемодиализом // Сборник научных трудов СПбМИ. — СПб., 1993. — С. 98.
6. Рябов С.И. Современные подходы к лечению гемодиализом больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология. — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 8—13.
7. Barbul A., Lazarou S.A., Efron D.T. et al. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans // Surgery. — 1990. — Vol. 108, № 2. — P. 331—337.
8. Barbul A., Sisto D.A., Wasserkrug H.L., Efron G. Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings // Surgery. — 1981. — Vol. 90, № 2. — P. 244—251.
9. Reynolds J.V., Daly J.M., Zhang S. et al. Immunomodulatory mechanisms of arginine // Surgery. — 1988. — Vol. 104, № 2. — P. 142—151.

Поступила в редакцию 22.11.99 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-018-08:616-099:598.126

О.Е.Амелехина, Р.В.Бабахянян, А.Е.Сафрай, О.Д.Ягмуров

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОТРАВЛЕНИЯ ЯДОМ ГАДЮКИ ОБЫКНОВЕННОЙ

O.E.Amelekhina, R.V.Babakhanyan, A.E.Safray, O.D.Yagmourov

STRUCTURAL-FUNCTIONAL ALTERATIONS IN KIDNEYS IN MODELING VIPERA BERUS VENOM POISONING

Кафедры судебной медицины и правоведения, патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено комплексное гистологическое и гистохимическое исследование почек при моделировании отравлений ядом гадюки обыкновенной в эксперименте. Доказано наличие морфологических признаков нефротоксического эффекта яда гадюки. Изменения активности ферментативных процессов (ЛДГ, СДГ, ЩФ) свидетельствуют об изменении тканевого дыхания в клетках эпителия проксимальных и дистальных канальцев. Сделан вывод о диагностической значимости установленных изменений и необходимости их учета при лечении отравления.

Ключевые слова: гадюка обыкновенная, нефротоксический эффект.

ABSTRACT

A combines histological and histochemical study of the kidneys was carried out as part of an experimental model of *Vipera berus* venom poisoning. The nephrotoxic effect of *Vipera berus* venom was found to have morphological signs. Changes in the enzyme activity (LDG, SDG, AF) evidence changed tissue respiration in the epithelial cells of proximal and distal tubules. A conclusion is made of a diagnostic significance of the above changes. They should be taken into account during treatment of the venomous snake's bites.

Key words: *Vipera berus*, nephrotoxic effect.

ВВЕДЕНИЕ

Ядовитые змеи, укусы которых могут вызвать отравления, в том числе и смертельные, широко распространены в различных странах мира. Одной из наиболее часто встречающихся на территории России, в частности, в Ленинградской области является гадюка обыкновенная (*Vipera berus*) [1, 3, 6].

Отличительной особенностью отравлений ядами гадюк является преобладание в клинической картине интоксикации явлений геморрагического отека с появлением пузырей и некроза тканей в зоне инокуляции яда. Местные изменения в области укуса резко выражены, быстро прогрессируют и во многом определяют степень общей интоксикации, которая может сопровождаться явлениями сердечно-сосудистой недостаточности, в тяжелых случаях и шока. При тяжелых формах отравлений возможно появление клинических признаков острой почечной недостаточности, с олигурией, иногда переходящей в анурию [1—5, 7].

Следует отметить, что в литературных источниках отсутствуют данные, объясняющие клинико-морфологическую картину при отравлениях

ядом гадюки обыкновенной, что послужило поводом для настоящего исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническая часть работы основана на анализе 215 карт стационарных больных, находившихся на специализированном лечении по поводу отравлений, возникших вследствие укусов гадюкой обыкновенной.

Материалом для эксперимента явились 20 половозрелых беспородных крыс-самцов массой 100-120 г. Яд гадюки обыкновенной вводили подкожно в дозе $2LD_{50}$ из расчета 1 мг на 100 г массы. Контрольной группе животных вводили аналогичный объем физиологического раствора.

Для гистологического исследования кусочки почек забирали непосредственно после наступления летального исхода и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, эритрозин, оранжевым-красным-голубым (по Зербино); замороженные срезы окрашивали смесью суданов III и IV.

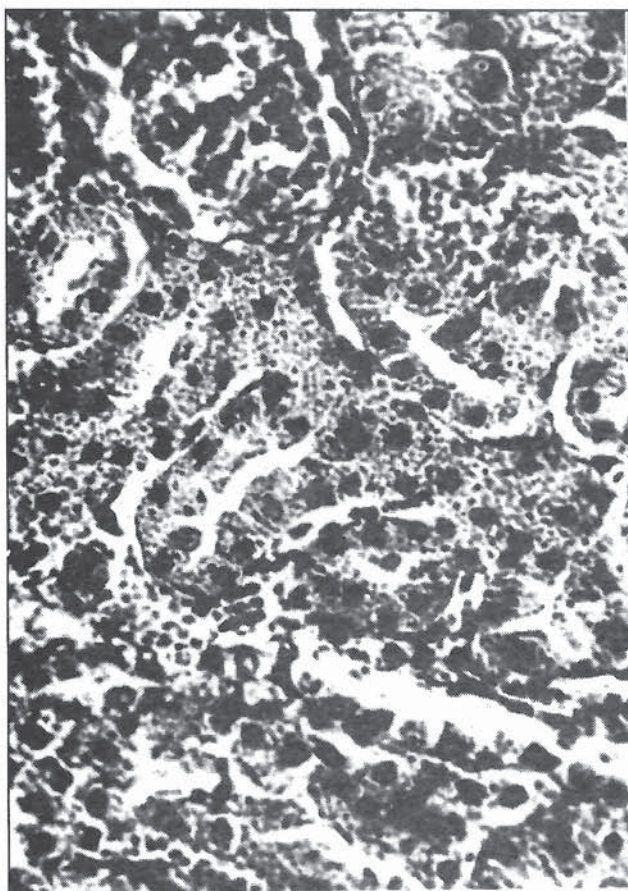


Рис. 1. Полнокровие капиллярных петель клубочка, очаговое кровоизлияние и зернистая дистрофия эпителия канальцев.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

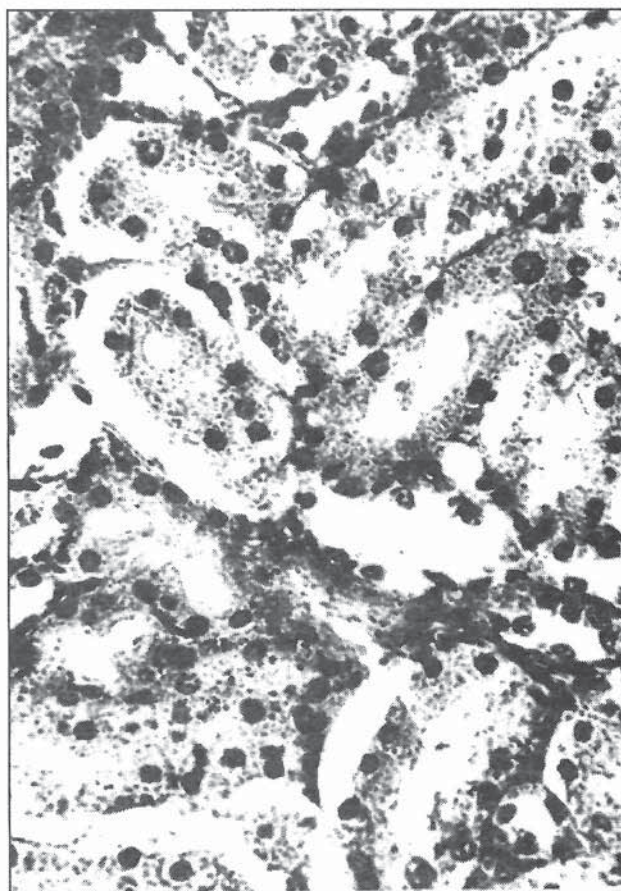


Рис. 2. Десквамация клеток эпителия проксимальных канальцев и очаговый тубулорексис.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

Количественные гистохимические исследования проводили на 10 мкм криостатных срезах. Проводили реакции на сукцинатдегидрогеназу (СДГ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ) по Нахласу и Зелигману, а также на щелочную фосфатазу (ЩФ) методом азосочетания. Количественное определение активности ферментов производили методом прямой цитофотометрии в апикальных и базальных отделах цитоплазмы клеток эпителия проксимальных и дистальных канальцев.

Статистическую обработку проводили на персональном IBM-совместимом компьютере с использованием профилированного пакета "GB STATGRAPHIC".

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ 215 карт стационарных больных показал, что клиническая картина отравления при укусах гадюкой обыкновенной складывалась из общих и местных признаков интоксикации.

Степень тяжести интоксикации в 165 случаях (77,7%) оценивали как легкую, клиническая картина в этих случаях ограничивалась местны-

ми проявлениями. В 46 случаях (21,4%) отмечали среднюю степень отравления, характеризующуюся как местными, так и общими признаками отравления. У 4 пациентов (1,86%) наблюдали тяжелую степень отравления. У этой категории больных общие проявления интоксикации выходили на первый план.

Местные симптомы отравления проявлялись болями, отеком и гиперемией в местах укусов, а также ограничением движений в близлежащих суставах, синюшностью, уплотнением и припухлостью мягких тканей, увеличением регионарных лимфатических узлов, общие симптомы — слабостью, тошнотой, головокружением, иногда головной болью и рвотой.

Среди лабораторных исследований обращало на себя внимание появление следов белка в общих анализах мочи, которое встречалось в 15 случаях (7%).

Гистологическое исследование почек экспериментальных животных выявило значительные структурные изменения, среди которых доминировали расстройства микроциркуляции в виде резкого полнокровия артерий и капилляров.

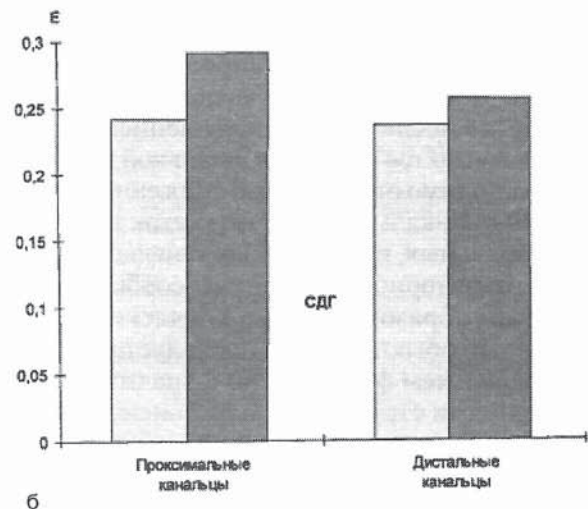
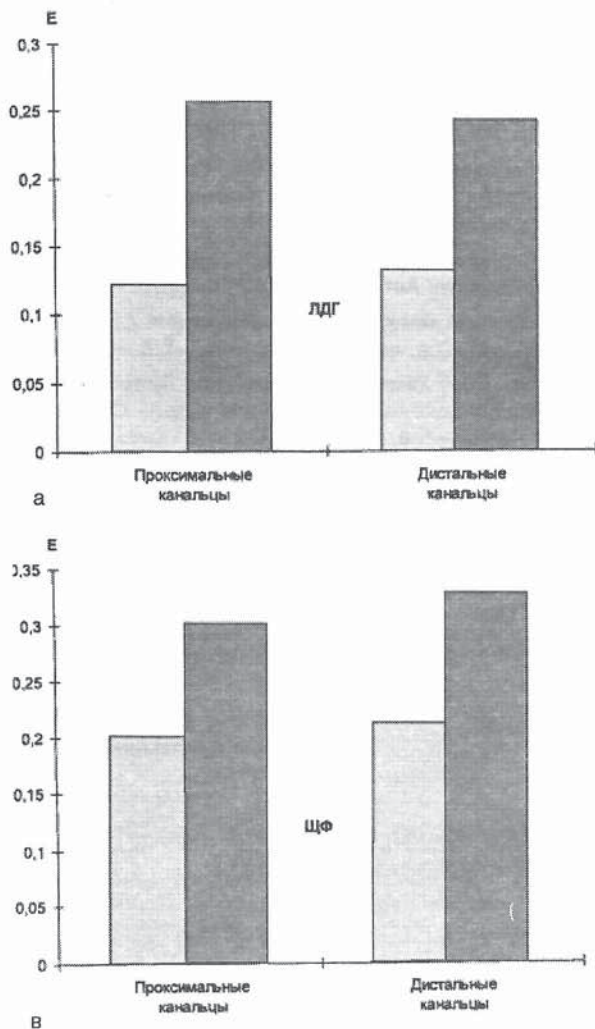


Рис. 3. Изменения активности гистохимических реакций в эпителии проксимальных и дистальных канальцев экспериментальных животных при моделировании отравлений ядом гадюки обыкновенной.

а — лактатдегидрогеназа (ЛДГ); б — сукцинатдегидрогеназа (СДГ); в — щелочная фосфатаза (ЩФ); по оси абсцисс — темные столбики — контроль; светлые — опыт; по оси ординат — Е — условная единица оптической плотности.

В некоторых случаях отмечались признаки сладжа. В отдельных капиллярах стромы отмечались стазы и агрегация эритроцитов с формированием фигур “монетных столбиков”. Изменений клубочкового аппарата выявлено не было.

В канальцах выявляли набухание цитоплазмы клеток эпителия проксимальных канальцев и ее зернистость, особенно в апикальных отделах, где наблюдались немногочисленные мелкие вакуоли. Клеточные каемки представляются подчеркнутыми. Просветы части проксимальных канальцев имели звездчатую форму. Отмечались десквамация клеток эпителия проксимальных канальцев и очаговый тубулорексис (рис. 1, 2).

Гистохимическое исследование активности ферментативных процессов показало почти двукратное снижение активности всех исследуемых ферментов в нефротелии как проксимальных, так и дистальных канальцев. Чувствительными к действию яда гадюки обыкновенной оказались ферменты аэробного (СДГ), анаэробного (ЛДГ) гликолиза и маркер транспортных процессов — ЩФ (рис. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что острое отравление ядом гадюки обыкновенной вызывает дисциркуляторно-дистрофические изменения в эпителии проксимальных канальцев и значительное снижение активности изученных ферментов проксимальных и дистальных канальцев. Указанные изменения свидетельствуют о повреждении ферментных систем функционально активных клеток, наиболее чувствительных к воздействию яда.

Характер и выраженность дистрофических изменений проксимальных канальцев, а также десквамация клеток эпителия, свидетельствуют о значительных структурных нарушениях в зоне базальных отростков. Это коррелирует с гистохимическими изменениями, указывающими на нарушения процессов окислительного фосфорилирования на внутренней мембране митохондрий (снижение активности СДГ и ЛДГ), располагающихся в базальных отделах клеток и энергетически обеспечивающих процессы реабсорбции белка и ионные насосы.

Это может сопровождаться увеличением концентрации энергозависимого кальция в цитоплазме, ингибированием активности дыхательных ферментов и как следствие — повреждением цитоскелета с последующим нарушением межклеточных контактов и связей в базальной мембране.

Необходимо отметить, что снижение активности ЩФ в апикальных отделах клеток эпителия и проксимальных, и дистальных канальцев приводит к транзитной блокаде реабсорбции белка.

Таким образом, нефротоксический эффект яда гадюки обыкновенной проявляется не только нарушением функции, но и значительными изменениями структурных компонентов почечных канальцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаруженные структурно-функциональные изменения почек экспериментальных животных указывают на наличие нефротоксического действия яда гадюки обыкновенной, которое может проявляться как прямым воздействием на ферментные системы митохондрий и цитоплазмы, так и опосредованно в связи с нарушениями микроциркуляции.

Установленный факт нефротоксического воздействия необходимо учитывать при выборе препаратов для лечения отравлений ядом гадюки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бабаханян Р.В., Ливанов Г.И., Сосюкин А.Е. Отравления ядами гадюк (клиника, диагностика и лечение): Метод. реком.— СПб., 1999. — 15 с.
2. Баркаган З.С., Перфильев П.П. Ядовитые змеи и их яды. — Барнаул: Алтайск. кн. изд-во, 1967. — С. 38—44.
3. Большая медицинская энциклопедия / Б.В. Петровский и др.—М.: Сов. энциклопедия, 1978. —Т. 8. —С. 447—453.
4. Вредные химические вещества. Природные органические соединения. / В.А. Филлов и др.— СПб.: Изд-во СПХФА, 1998. —Т. 8. —С. 270—272.
5. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбульский Э.К. Клиническая токсикология детей и подростков. —СПб.: Интермедика, 1999. —Т. 2. —С. 282—286.
6. Орлов Б.Н., Гелашвили Д.Б., Ибрагимов А.К. Ядовитые животные и растения СССР. —М.: Высш. школа, 1990. — С. 107—109.
7. Султанов М.Н. Укусы ядовитых животных. —М.: Медицина, 1977. —С. 63—78.

Поступила в редакцию 28.10.99 г.

© А.И. Гоженко, А.С. Федорук, 2000
УДК 616.61-008.64-092.9-085

А.И. Гоженко, А.С. Федорук

ВЛИЯНИЕ ПРЕДУКТАЛА НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

A.I. Gozhenko, A.S. Fedoruk

THE EFFECT OF PREDUCTAL ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF EXPERIMENTAL ACUTE RENAL FAILURE

Кафедра патологической физиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

В опытах на 44 самцах белых крыс показано, что введение сулемы 5 мг/кг приводит через 24 ч к возникновению олигурической стадии острой почечной недостаточности. Внутривентрикулярное введение крысам 5 мг/кг предуктала, как профилактически (одновременно с введением сулемы), так и с целью лечебного воздействия (через 12 и 24 ч после введения сулемы) оказывает отчетливое позитивное влияние на функцию почек, что выражается в восстановлении скорости клубочковой фильтрации, снижении уровня креатининемии, благоприятном эффекте на процессы канальцевого транспорта.

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, сулема, предуктал, креатинин, клубочковая фильтрация, канальцевый транспорт.

ABSTRACT

Experiments in 44 male albino rats have shown that administration of bichloride of mercury in a dose of 5 mg/kg results in the oliguric state of acute renal failure in 24 hours. The intraperitoneal administration of 5 mg/kg of Preductal (possessing an antioxidant and antiischemic action) to rats both for prophylactic purposes (simultaneously with the administration of bichloride of mercury) and for obtaining a therapeutic effect (in 12 and 24 hours after the administration of bichloride of mercury) gives a marked positive effect on the renal function expressed as a restoration of the glomerular filtration rate, decreased level of creatininemia and a favorable effect on the tubular transport processes.

Key words: acute renal failure, bichloride of mercury, Preductal, creatinine, glomerular filtration, tubular transport.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что при токсических нефропатиях происходят значительные нарушения метаболизма паренхимы почек, причем, особенно существенно нарушаются процессы окислительного фосфорилирования в корковом веществе почек, что обусловлено значительным повреждением на уровне митохондрий [1—3, 5]. Энергетический дефицит в почечном эпителии является ведущим патогенетическим механизмом нарушения энергозависимого транспорта в эпителии почечных канальцев [2, 4, 7]. Это предполагает возможность коррекции нарушенных процессов канальцевой реабсорбции и секреции путем восстановления энергетического обмена в почках с помощью веществ, нормализующих, в первую очередь, окислительный метаболизм.

В последние годы в терапевтическую практику, преимущественно в кардиологию, входит новый фармакологический препарат триметазидин

(предуктал), в основе механизма действия которого находится способность восстанавливать пул энергетических фосфатов и, следовательно, существенно влиять на энергетический обмен в тканях [6, 8]. Это позволило предположить, что предуктал может оказаться эффективным при повреждении почек, в которых важная роль отводится нарушениям энергетического метаболизма.

Цель и задачи исследования заключались в проведении анализа профилактического и терапевтического влияния предуктала на течение экспериментальной сулемовой острой почечной недостаточности (ОПН) путем изучения функционального состояния почек белых крыс-самцов в условиях индуцированного водного диуреза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Эксперименты проведены на 44 самцах белых крыс массой 0,12—0,15 кг. Экспериментальную сулемовую ОПН вызывали подкожным введени-

ем дихлористой ртути в дозе 5 мг/кг массы тела [5]. Предуктал (фирма Servier, Франция) вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг, предварительно растворив в воде для инъекций.

Исследования во всех группах проводили через 24 ч после введения сулемы (1-я группа), что соответствует олигурической стадии ОПН. Во 2-й группе предуктал вводили однократно, одновременно с сулемой; в 3-й группе — предуктал вводили дважды (через 12 и 24 ч) после введения сулемы. Контролем служили крысы, которым вместо раствора предуктала вводили воду для инъекций. Функциональное состояние почек изучали в условиях водного диуреза (введение зондом в желудок подогретой до 37 °С водопроводной воды в количестве 5% массы крысы с последующим сбором мочи за 2 ч). Концентрацию креатинина в моче определяли по Фолину [Берхин Е.Б., Иванов Ю.И., 1972], в плазме крови — по Попперу в модификации А.К. Мерзона (1970);

содержание белка в моче — количественным сульфосалициловым методом А.И. Михеевой, И.А. Богодаровой (1969); концентрацию натрия, калия в моче и плазме крови — методом фотометрии пламени на ФПЛ-1; титруемые кислоты и аммиак — титрометрически. Показатели деятельности почек рассчитывали по формулам Ю.В. Наточина (1974) и А.И. Гоженко (1991).

Абсолютные величины показателей деятельности почек стандартизованы приведением к 0,1 кг массы тела животного или к 100 мкл клубочкового фильтрата. Полученные данные статистически обработаны на РС IBM-586 по программе "Statgraphics" (США). В таблицах степень достоверности указана только для статистически значимой разницы изучаемых показателей (p — не более 0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Подкожное введение хлорида ртути приводит к токсической нефропатии с нарушением

Таблица 1

Функция почек крыс через 24 ч после введения сулемы и предуктала в условиях водного диуреза ($\bar{X} \pm S$)

Изучаемые показатели	Контроль (n=14)	Сулема, 1-я группа (n=10)	Сулема+предуктал одновременно, 2-я группа (n=10)	Сулема+предуктал через 12 и 24 ч, 3-я группа (n=10)
Диурез, мл/2 ч	3,84 ± 0,39	2,43 ± 0,22 $p < 0,01$	3,54 ± 0,23 $p_1 < 0,01$	4,03 ± 0,50 $p_1 < 0,01$
Относительный диурез, %	76,79 ± 7,94	48,62 ± 4,32 $p < 0,01$	70,86 ± 4,68 $p_1 < 0,01$	80,61 ± 10,05 $p_1 < 0,01$
Концентрация креатинина в моче, ммоль/л	0,68 ± 0,05	1,48 ± 0,09 $p < 0,001$	1,31 ± 0,04 $p < 0,001$	1,16 ± 0,08 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$
Концентрация креатинина плазмы, мкмоль/л	70,86 ± 8,45	318,56 ± 60,07 $p < 0,001$	251,44 ± 25,43 $p < 0,001$	85,38 ± 10,35 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Концентрационный индекс креатинина, ед.	10,57 ± 1,65	5,74 ± 0,90 $p < 0,05$	5,66 ± 0,61 $p < 0,05$	15,52 ± 2,78 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Экскреция креатинина, мкмоль/2 ч	2,63 ± 0,36	3,48 ± 0,20 $p < 0,05$	4,65 ± 0,39 $p < 0,01$ $p_1 < 0,02$	4,58 ± 0,57 $p < 0,01$
Скорость клубочковой фильтрации, мкл/мин	333,79 ± 66,66	115,38 ± 19,83 $p < 0,01$	175,02 ± 20,42 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	474,02 ± 55,29 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Реабсорбция воды, %	88,99 ± 1,72	78,76 ± 3,31 $p < 0,05$	80,58 ± 2,15	92,21 ± 1,18 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Концентрация белка в моче, ммоль/л	0,03 ± 0,002	0,26 ± 0,01 $p < 0,001$	0,25 ± 0,03 $p < 0,001$	0,15 ± 0,02 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Экскреция белка, мг/2 ч	0,13 ± 0,02	0,63 ± 0,06 $p < 0,001$	0,86 ± 0,08 $p < 0,001$ $p_1 < 0,05$	0,56 ± 0,05 $p < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Экскреция белка, мг/100 мкл клубочкового фильтрата	0,04 ± 0,006	0,65 ± 0,09 $p < 0,001$	0,63 ± 0,15 $p < 0,01$	0,13 ± 0,02 $p < 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p — степень достоверности различий в сравнении с контролем; p_1 — с 1-й группой; p_2 — со 2-й группой; n — число наблюдений.

функции почек и развитием олигурической стадии синдрома ОПН (табл. 1). Выявлено выраженное уменьшение диуреза (как абсолютного, так и относительного), обусловленного значительным снижением скорости клубочковой фильтрации, что вызывает развитие ретенционной азотемии (концентрация креатинина плазмы возрастает в 5 раз). Наряду с этим выявлены значительные нарушения функционирования канальцевого аппарата почек — уменьшение канальцевой реабсорбции воды с одновременным достоверным увеличением экскреции белка, особенно стандартизованного по уровню клубочковой фильтрации.

Значительные изменения наблюдали и со стороны ионорегулирующей функции почек (табл. 2). Зафиксировано существенное достоверное увеличение концентрации и экскреции натрия, особенно стандартизованной. Это повышение проходило на фоне резкого снижения фильтрационного заряда натрия, а также вследствие значительного уменьшения его как абсолютной, так и относительной реабсорбции и повышения клиренса, что приводило к гипонатриемии. Концентрация и экскреция калия также возрастали, но соотношение натрия и калия в моче значительно повышалось, что указывает на преимущественное нарушение транспорта натрия.

Таблица 2

Ионорегулирующая функция почек у крыс через 24 ч после введения сулемы и предуктала в условиях водного диуреза ($\bar{X} \pm S$)

Изучаемые показатели	Контроль (n=14)	Сулема, 1-я группа (n=10)	Сулема+предуктал одновременно, 2-я группа (n=10)	Сулема+предуктал через 12 и 24 ч, 3-я группа (n=10)
Концентрация натрия в моче, ммоль/л	0,48 ± 0,09	10,88 ± 2,92 p < 0,001	1,80 ± 0,39 p < 0,01 p ₁ < 0,01	14,25 ± 1,43 p < 0,001 p ₂ < 0,01
Экскреция натрия, мкмоль/2 ч	1,86 ± 0,46	23,36 ± 4,54 p < 0,001	5,75 ± 0,96 p < 0,001 p ₁ < 0,01	56,39 ± 9,54 p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001
Экскреция натрия, мкмоль/100 мкл клубочкового фильтрата	0,58 ± 0,10	28,38 ± 6,31 p < 0,01	4,61 ± 1,14 p < 0,01 p ₁ < 0,01	13,07 ± 3,13 p < 0,001 p ₁ < 0,05 p ₂ < 0,05
Концентрация натрия в плазме, ммоль/л	143,57 ± 1,96	111,94 ± 2,94 p < 0,001	129,17 ± 0,83 p < 0,01 p ₁ < 0,001	126,25 ± 1,05 p < 0,01 p ₁ < 0,001
Фильтрационный заряд натрия, мкмоль/мин	48,17 ± 9,74	13,23 ± 2,44 p < 0,001	22,74 ± 3,93 p < 0,01 p ₁ < 0,05	59,95 ± 7,08 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01
Экскретируемая фракция натрия, мкмоль/мин	0,016 ± 0,004	0,19 ± 0,04 p < 0,001	0,05 ± 0,008 p < 0,01 p ₁ < 0,01	0,47 ± 0,08 p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001
Абсолютная реабсорбция натрия, мкмоль/мин	48,15 ± 9,73	13,04 ± 2,46 p < 0,001	22,69 ± 3,93 p < 0,01 p ₁ < 0,01	59,48 ± 7,09 p ₁ < 0,001 p ₂ < 0,01
Относительная реабсорбция натрия, %	99,97 ± 0,004	97,81 ± 0,55 p < 0,01	99,70 ± 0,07 p < 0,01 p ₁ < 0,01	99,09 ± 0,21 p < 0,01 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,05
Клиренс натрия, мл/2 ч	0,01 ± 0,003	0,21 ± 0,04 p < 0,01	0,05 ± 0,007 p < 0,01 p ₁ < 0,001	0,45 ± 0,07 p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001
Концентрационный индекс натрия, ед.	0,003 ± 0,001	0,099 ± 0,026 p < 0,01	0,014 ± 0,003 p < 0,05 p ₁ < 0,01	0,11 ± 0,01 p < 0,01 p ₂ < 0,05
Концентрация калия в моче, ммоль/л	5,64 ± 0,60	23,33 ± 3,59 p < 0,001	15,72 ± 1,87 p < 0,01	11,56 ± 1,18 p < 0,05 p ₁ < 0,01
Экскреция калия с мочой, мкмоль/2 ч	21,82 ± 3,40	53,39 ± 6,22 p < 0,001	54,69 ± 7,21 p < 0,01	45,49 ± 6,43 p < 0,01
Соотношение концентрации натрия и калия мочи, ед.	0,08 ± 0,009	0,51 ± 0,14 p < 0,001	0,11 ± 0,02 p ₁ < 0,01	1,37 ± 0,23 p < 0,001 p ₁ < 0,01 p ₂ < 0,001

Изменения со стороны кислотовыделительной функции характеризовались увеличением экскреции титруемых кислот и аммиака.

Вышеописанные изменения свидетельствуют о том, что олигурическая стадия ОПН после введения сулемы возникает вследствие как снижения скорости клубочковой фильтрации, так и нарушения канальцевого транспорта воды и электролитов.

Введение предуктала одновременно с сулемой оказывает существенное влияние на течение ОПН у крыс 2-й группы. Так, в частности, практически нормализуется диурез, как абсолютный, так и относительный (табл. 1), возрастают концентрация и экскреция креатинина, достоверно (на 50 %) увеличивается скорость клубочковой фильтрации, по сравнению с величинами в 1-й группе. Концентрация белка в моче не изменяется, но экскреция даже возрастает за счет увеличения диуреза. При изучении ионорегулирующей функции почек установлено, что выделение калия остается на том же уровне, что и у животных 1-й группы. В то же время, канальцевые процессы транспорта натрия в почках претерпевают существенные позитивные изменения. Концентрация и экскреция натрия с мочой достоверно снижаются в сравнении с животными 1-й группы, что, по-видимому, является одной из причин увеличения концентрации натрия плазмы, сравнительно с сулемовой ОПН (см. табл. 2). Несмотря на увеличение фильтрационной фракции натрия, нормализацию общего количества транспортируемого натрия обеспечивало повышение реабсорбируемой фракции натрия за счет достоверного увеличения интенсивности его реабсорбции, судя по данным относительной реабсорбции. В итоге, экскретируемая фракция и, особенно стандартизованная экскреция натрия, в значительной мере нормализовались.

Введение предуктала дает положительный эффект и на кислотовыделительную деятельность почек с достоверным уменьшением стандартизованной экскреции аммиака и нормализацией выделения титруемых кислот (табл. 3).

Еще более значительные эффекты, свидетельствующие о нормализации функции почек, выявлены при двукратном введении предуктала, через 12 и 24 ч после введения сулемы. При этом диурез возрастает ещё в большей мере и в абсолютных и относительных величинах не отличается от контроля (см. табл. 1). Увеличены концентрация и экскреция креатинина, хотя и недостоверно, нарастает скорость клубочковой фильтрации. Как следствие этого полностью нормализуется уровень креатинина в плазме крови. Нарастание диуреза закономерно обусловлено повышением скорости клубочковой фильтрации, так как реабсорбция воды даже достоверно увеличена в сравнении с контрольной группой. Снижается протеинурия, судя по концентрации и экскреции белка, особенно стандартизованной по клубочковой фильтрации.

Также более эффективно двукратное введение предуктала нормализовало ионорегулирующую функцию почек. Выявлены уменьшение концентрации и тенденция к снижению экскреции калия. Вместе с тем, экскреция натрия даже возросла, в основном за счет увеличения его фильтрационного заряда, так как его абсолютная реабсорбция значительно повышалась (см. табл. 2).

При изучении кислотовыделительной функции почек установлено увеличение выделения титруемых кислот, что обусловлено, по-видимому, нарастанием клубочковой фильтрации, так как стандартизованная экскреция титруемых кислот и аммиака, напротив, достоверно падала, как при сравнении с 1-й, так и со 2-й группой (см. табл. 3).

Таблица 3

Кислотовыделительная функция почек крыс через 24 ч после введения сулемы и предуктала в условиях водного диуреза ($\bar{X} \pm S$)

Исследуемые показатели	Контроль (n=14)	Сулема, 1-я группа (n=10)	Сулема+предуктал одновременно, 2-я группа (n=10)	Сулема+предуктал через 12 и 24 ч, 3-я группа (n=10)
Экскреция титруемых кислот, ммоль/2 ч	45,32±5,43	49,53±5,81	60,55±4,51	90,43±18,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Экскреция титруемых кислот ммоль/100 мкл клубочкового фильтрата	15,47±2,59	49,50±7,50 $p < 0,001$	42,12±6,78	21,09±3,94 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Экскреция аммиака, ммоль/2 ч	68,67±9,83	77,78±6,77	78,11±8,88	139,87±30,16 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Экскреция аммиака ммоль/100 мкл клубочкового фильтрата	24,05±4,83	81,07±10,63 $p < 0,001$	53,59±8,71 $p < 0,01$ $p_1 < 0,01$	32,29±6,09 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Аммонийный коэффициент, ед.	1,51 ± 0,08	1,63 ± 0,08	1,28 ± 0,11	1,63 ± 0,23

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют прийти к выводу, что введение предуктала оказывает благоприятное действие при экспериментальной ОПН, так как значительно уменьшает выраженность развивающихся при этом нарушений функционального состояния почек.

Следует отметить, что введение предуктала одновременно с сулемой оказывает защитное действие, которое можно рассматривать как профилактическое по отношению к нефротоксическим эффектам сулемы. Причем, обращает на себя внимание уменьшение степени нарушений как клубочковой фильтрации, так и расстройств канальцевого транспорта, особенно натриевого.

Между тем, нефротоксические эффекты сулемы предотвратить полностью не удастся, судя по остающейся умеренно сниженной клубочковой фильтрации, протеинурии, нарушениям ионорегулирующей функции почек.

Двукратное введение предуктала через 12 и 24 ч после введения сулемы, которое может рассматриваться как метод экспериментальной терапии возникшей ОПН, также обладает нефропротективным свойством. Следует отметить, что особо благоприятным следствием является полная нормализация клубочковой фильтрации у этой группы животных.

Снижение клубочковой фильтрации при сулемовой нефропатии может рассматриваться как результат уменьшения почечного кровотока, которое возникает вторично по механизму тубулогломерулярной обратной связи вследствие повреждения канальцев и снижения реабсорбции натрия с последующим увеличением его доставки к *macula densa*. Исходя из этого, можно предположить, что предуктал обладает модулирующим влиянием на механизм тубулогломерулярной обратной связи, что проявляется в уменьшении степени сосудистого спазма и увеличении клубочковой фильтрации [4]. В какой-то степени это предположение подтверждается нашими данными о благоприятном влиянии предуктала на ионорегулирующую функцию почек. Однако двукратное введение не дает большего эффекта на реабсорбцию натрия, чем однократное, а это указывает на то, что при этом не происходит более значительной нормализации канальцевых процессов, причем ренальные потери натрия даже возрастают. Однако мы не рассматриваем это как указание на дополнительное нарушение реабсорбции. Необходимо обратить внимание на то, что общий объем реабсорбируемого натрия

значительно возрастает. Повышенная нагрузка нефронов ультрафильтратом превышает функциональные возможности поврежденного сулемой эпителия почечных канальцев, что и обуславливает ренальные потери натрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Введение сулемы 5 мг/кг через 24 ч приводит к развитию олигурической стадии острой почечной недостаточности с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации, интенсивности канальцевой реабсорбции воды и натрия, активацией ацидо- и аммионогенеза. Профилактическое введение предуктала при экспериментальной сулемовой ОПН уменьшает степень нарушений клубочковых и канальцевых процессов. Терапевтический эффект двукратного введения предуктала характеризуется практически полной нормализацией клубочковой фильтрации и благоприятным эффектом на состояние канальцевого транспорта. Предуктал является перспективным препаратом для использования при лечении токсических нефропатий и синдрома ОПН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Асоян Г.А., Коган Э.М., Кочергин И.Г. Фармакологическая защита почек от ишемического повреждения // Вестн. АМН СССР. — 1979. — № 9. — С. 27—31.
2. Биленко М.В. Биологические аспекты аллотрансплантации почек. — М.: Медицина, 1978. — 383 с.
3. Воробьева Н.Д., Аникин П.Д. Особенности реоксигенационных повреждений ишемизированной почки на фоне введения гепарина // Пат. физиол. — 1994. — № 3. — С. 40—42.
4. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Киев, 1987. — 35 с.
5. Гоженко А.И. Нефротоксическое действие сулемы на крыс в зависимости от потребления натрия // Физиология и патология сердечно-сосудистой системы и почек. — Чебоксары, 1982. — С. 126—129.
6. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктала) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда // Тер. арх. — 1996. № 9. — С. 47—52.
7. Beaumont J.E., Kotchen T.A., Galla J.H., Luke R.G. Failure of loading with sodium bicarbonate to protect against acute renal failure by mercuric chloride in the rat // Clin. Sci. Mol. Med. — 1977. — Vol. 53. № 2. — P. 149—154.
8. Preston R.A., Epstein M. Ischemic renal disease: an emerging cause of chronic renal failure and end-stage renal disease // J. Hypertens. — 1997. — № 15 (Pt 1). — P. 1365—1377.

Поступила в редакцию 12.11.99 г.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 616.61-008.64-036.11-02:618.11-006-053.5

А.В. Федорова, В.В. Архипов, И.С. Назаркин, Я.В. Зайцев

ПОСТРЕНАЛЬНАЯ ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА У ДЕВОЧКИ 10 ЛЕТ

A.V.Fedorova, V.V.Arhipov, I.S.Nazarkin, Ya.V.Zajtsev

POSTRENAL ACUTE RENAL FAILURE AS A COMPLICATION OF BENIGN EPITHELIAL TUMOR OF THE OVARY IN A 10-YEAR-OLD GIRL

Кафедра детских болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Детская городская больница № 1, Россия

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, опухоль яичника, дети.

Key words: acute renal failure, ovary tumor, children.

Острая почечная недостаточность (ОПН) может быть преренальной, ренальной и постренальной. Частота постренальной ОПН невелика. Одной из причин ее возникновения может быть сдавливание мочевыводящих путей (МВП) опухолями органов малого таза с нарушением свободного оттока мочи. Из этой группы выделяются опухоли яичников, которые встречаются в детской практике. Опухоли яичников наблюдаются у девочек в любом возрасте, в том числе у новорожденных. Наиболее часто встречаются доброкачественные опухоли. Клиническая картина опухолей яичника у девочек скудна и неспецифична.

В настоящей статье рассматривается случай ОПН у девочки 10 лет с доброкачественной эпителиальной опухолью яичника.

10-летняя девочка поступила в Детскую городскую больницу №1 Санкт-Петербурга 27.08.99 г. с жалобами на боли в животе в течение нескольких дней, которые носили постоянный характер с периодическим усилением. Диагноз направления: "Острый аппендицит".

Анамнез болезни: с середины 1996 г. ребенка беспокоили периодические боли в животе. Девочка наблюдалась гастроэнтерологом с диагнозом: "Хронический гастроудоденит, лямблиоз кишечника". Однако, несмотря на проводимое

лечение, боли не прекращались. С апреля 1999 г. появилась склонность к запорам. С августа 1999 г. отмечалось нарастание интенсивности болей, которые приняли постоянный характер. Со слов матери, девочка за последние несколько месяцев значительно похудела.

При осмотре хирургом выявлен синдром пальпируемой опухоли в животе. Проведенные ультразвуковое исследование и ядерно-магнитно-резонансная томография подтвердили наличие в малом тазу опухолевидного образования в капсуле размером 60×75 мм, расположенного ретровезикально, а также расширение чашечно-лоханочной системы почек с увеличением их размера.

Первоначальное лабораторное исследование выявило повышение уровня мочевины и креатинина крови, при этом уровень калия оставался в пределах нормы (таблица). Полный клинический анализ крови, включая лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, был в пределах нормы, хотя обращала на себя внимание увеличенная СОЭ (30 мм/ч). В анализе мочи определялись лейкоциты — 2—7 в поле зрения. Диурез оставался в пределах нормы. У девочки была заподозрена обструкция МВП. Наличие обструкции было подтверждено на внутривенной урографии — начало контрастирования левой чашечно-лоханочной системы отмечалось на 30-й минуте, а правой — через 3 ч после начала исследования. Выявленная опухоль явилась показанием к оперативному лечению. Была проведена операция по удалению опухоли правого яичника.

Патогистологическое исследование операционного материала: псевдомуцинозная киста с элементами опухоли Бреннера.

В послеоперационном периоде отмечались полиурия, снижение уровня мочевины и креатинина сыворотки крови, увеличение относительной плотности мочи (см. таблицу). На 3-й день после операции эти показатели нормализовались. По пробе Реберга на 4-е сутки после операции клубочковая фильтрация — 92,7 мл/мин на 1,73 м², канальцевая реабсорбция — 99,4%, относительная плотность мочи на 11-е сутки после операции — 1,024.

Девочка была выписана домой на 12-е сутки после операции.

Динамика показателей мочи и крови

Показатели	До операции	После удаления опухоли
Диурез	1100 мл	1-е сутки — 4000 мл 7-е сутки — 1000 мл
Относительная плотность мочи	1,002	3-е сутки — 1,002 10-е сутки — 1,024
Кровь:		
мочевина	10,8 ммоль/л	3-е сутки — 3 ммоль/л
креатинин	0,26 ммоль/л	3-е сутки — 0,081 ммоль/л
калий	4,73 ммоль/л	3-е сутки — 3,66 ммоль/л

ОБСУЖДЕНИЕ

В детской практике, в отличие от взрослых, постренальная ОПН встречается крайне редко — менее 1% от всех олигурий [8].

Новообразования женских половых органов могут вызывать обструкцию МВП вследствие прорастания в них опухолевой ткани (злокачественные) или путем сдавливания извне (доброкачественные) [3]. У детей частота опухолей женских половых органов от всех новообразований составляет 1,5—5% [1, 5].

У девочек, как и у взрослых женщин, чаще поражаются яичники [2]. По данным М.М. Умахановой [10], в структуре опухолей и опухолевидных образований яичников у девочек доброкачественные новообразования занимают первое место — около 60% [10], из них эпителиальных опухолей — примерно 16% [6]. В возрасте до 12 лет эпителиальные опухоли встречаются относительно часто по сравнению с другими доброкачественными новообразованиями яичников [6]. Псевдомуцинозные кистомы занимают второе место среди новообразований женских половых органов [2] и нередко сочетаются с опухолью Бреннера — доброкачественной муцинозной фиброэпителиомой — в 21,7% случаев [9]. Данная патология является характерной для женщин в возрасте 40—55 лет, чаще в период менопаузы [2, 9]. С.Р. Mabray (1971) описал случай опухоли Бреннера у девочки 2,5 лет, погибшей от острого лейкоза [9]. Течение доброкачественных опухолей яичников может быть длительное время бессимптомным, но у ряда больных могут иметь место боли в животе, увеличение размеров живота [1, 2, 4, 6, 9, 10].

Особенностью рассматриваемого случая является развитие постренальной ОПН, причиной которой послужила крайне редкая в детском возрасте доброкачественная опухоль яичника. Необходимо отметить, что в данном случае ОПН протекала без олигоанурии и проявлялась азотемией и гипостенурией. Диагноз постренальной ОПН подтверждался отсутствием изменений в осадке мочи, что является характерным для данного варианта почечной недостаточности [7, 12].

После удаления опухоли наблюдалась полиурия, обусловленная восстановлением функций почек. Существует обратная зависимость меж-

ду объемом восстановления почечных функций и длительностью обструкции [11]. В данном случае положительная динамика в развитии ОПН свидетельствует о непродолжительности обструкции.

В заключение следует отметить, что доброкачественные опухоли яичников у детей могут сопровождаться развитием постренальной ОПН без периода олигоанурии. Своевременное восстановление пассажа мочи обеспечивает благоприятный исход почечной недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бохман Я.В. Детская онкогинекология: Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. — Л.: Медицина, 1989. — С. 110—119.
2. Гилязутдинова З.Ш., Капельюшник Н.Л., Фаттахова Ф.А. Опухоли яичников у женщин и в детском и подростковом возрасте: Практическое руководство для врачей. — Казань: Казанск. ин-т усовершенствования врачей, 1994. — 103 с.
3. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность // Нефрология: Руководство для врачей / И.Е. Тареева. — М.: Медицина, 1995. — Т. 1. — С. 304—321.
4. Капельюшник Н.Л. Диагностика и лечение опухолей яичников у девочек: Учебное пособие по гинекологии для врачей-курсантов. — Л., 1977. — 15 с.
5. Кобозева Н.В., Кузнецова М.Н., Гуркин Ю.А. Гинекология детей и подростков. — Л.: Медицина, 1988. — 296 с.
6. Кулаков В.И., Богданова Е.А. Лапароскопическая диагностика и лечение объемных образований яичников у девочек и девушек // Акуш. и гин. — 1999. — № 4. — С. 25—29.
7. Лукичев Б.Г., Федотова И.В. Острая почечная недостаточность — современное состояние проблемы // Нефрология. — 1999. — Т. 3, № 1. — С. 20—38.
8. Папаян А.В., Цыбулькин Э.К. Острая почечная недостаточность // Клиническая нефрология детского возраста / А.В. Папаян. — СПб.: Сотис, 1997. — С. 589—594.
9. Селезнева Н.Д., Железнов Б.И. Доброкачественные опухоли яичников. — М.: Медицина, 1982. — 288 с.
10. Умаханова М.М., Коколина В.Ф. Диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников // Акуш. и гин. — 1988. — № 3. — С. 30—33.
11. Хьюз Д. Острая почечная недостаточность // Патофизиология почки: Пер. с англ. — М.: Восточная книжная компания, 1997. — С. 155—177.
12. Anderson R. J., Schrier R.W. Acute renal failure // Diseases of the kidney. — 6-th edition / Ed. R. W. Schrier, C.W. Gottshalk. — Little Brown and Co., 1997. — P. 1069—1104.

Поступила в редакцию 05.01.2000 г.

РЕЗОЛЮЦИЯ II СЪЕЗДА НЕФРОЛОГОВ РОССИИ

RESOLUTION OF THE II CONGRESS OF NEPHROLOGISTS OF RUSSIA

В Москве 18—20 октября 1999 г. состоялся съезд нефрологов России.

В работе съезда принимали участие около 400 делегатов из 63 городов России, в том числе Москвы, Санкт-Петербурга, Самары, Новосибирска, Красноярска, Ярославля, Хабаровска, Ижевска, Саратова, Иркутска, Владимира, Воронежа, Оренбурга, Уфы и др., а также из стран СНГ: Украины, Казахстана, Белоруссии.

Председатель Общества нефрологов России чл.-кор. РАМН проф. Н.А. Мухин осветил основные этапы становления нефрологии и перспективы ее развития.

На съезде обсуждали широкий круг теоретических и практических проблем болезней почек.

С программными лекциями по фундаментальным аспектам патофизиологии почек выступили ведущие ученые России — академики РАН и РАМН Ю.В. Наточин, М.А. Пальцев, А.И. Григорьев, Л.Н. Иванова. Представлены отечественные достижения молекулярной патоморфологии и физиологии в области почечной регуляции водно-солевого обмена, в частности, клеточных и молекулярных основ действия вазопрессина, оценке физиологических резервов почек человека. Академиком РАМН проф. В.В. Серовым показана эволюция и современное понимание “гломерулонефрита”, обсуждена правомерность выделения “невоспалительных” форм нефропатий.

По проблеме “Механизмы прогрессирования гломерулонефритов” чл.-кор. РАМН проф. И.Е. Тареевой, а также профессорами С.И. Рябовым, И.А. Ракитянской, М.А. Ратнер, Е.М. Шиловым, А.А. Ивановым, В.А. Варшавским, Л.В. Лысенко, Ю.И. Гринштейном и др. были представлены новые клинические, морфологические и физиологические материалы о роли иммунных и неиммунных факторов, влияющих на развитие болезни, фармакологических путей воздействия на прогрессирование нефритов. Так, на симпозиумах обсуждали роль селективного иммуносупрессора сандиммуна-неорала в лечении нефротического синдрома у взрослых и детей, а также влияние ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента на неиммунные механизмы прогрессирования нефритов.

Важное внимание было уделено заместительным методам лечения терминальной почечной недостаточности: гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация. В совместном докладе чл.-кор. РАМН проф. И.Е. Тареевой и д-ра мед. наук Н.А. Томилиной сделан подроб-

ный анализ состояния обеспеченности больных с ТПН заместительными видами лечения. Были впервые представлены данные регистра больных с почечной недостаточностью в России. Обсуждали также вопросы качества жизни больных, получающих заместительную почечную терапию, в том числе на симпозиуме по почечной анемии и по применению кетостерила. Важным проблемам биосовместимости мембран и перитонеального диализа также были посвящены отдельные симпозиумы.

Особо было уделено внимание проблемам детской нефрологии, где обсуждались возрастные особенности почечной патологии. Бурное распространение в настоящее время хантан-вирусов, приводящих к тяжелым изменениям в почках (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом), обсуждено на специальном заседании.

Нефропатии при обменных заболеваниях являются частой причиной развития почечной недостаточности. Путям профилактики развития нефропатий при сахарном диабете, подагре и других нарушениях обмена веществ посвящено секционное заседание. Обсуждены проблемы эконефрологии.

На заседании, посвященном состоянию нефрологической службы России, главным нефрологом России чл.-кор. РАМН проф. Н.А. Мухиным сделан подробный доклад о состоянии нефрологии в России. В активной дискуссии, в которой участвовали как ведущие специалисты, так и практические врачи, отмечены недостатки, обусловленные как объективными, так и субъективными причинами. К ним относятся:

1) недостаточное внимание руководителей некоторых регионов к задачам и проблемам нефрологической службы. Почти повсеместно ощущается нехватка нефрологических коек, особенно заметная в регионах с низкой плотностью населения, острая нехватка диализных мест, обеспеченность которыми в среднем по России в 5 раз ниже, чем в странах Центральной и Восточной Европы. Плохо развивается перитонеальный диализ, предпочтительный в условиях огромной территории России для лечения больных с терминальной почечной недостаточностью. Высокий моральный износ диализной аппаратуры, не хватает современного оборудования и расходных материалов, лекарственных препаратов, что существенно снижает эффективность лечения и повышает его стоимость;

2) отсутствие нормативных документов, определяющих статус врача отделений консервативной нефрологии и гемодиализа и статус самих этих отделений, что приводит к противопоставлению этих двух служб и неадекватному распределению кадров и недостаточной экономической обоснованности оплаты труда;

3) отсутствие единой системы подготовки врачей-нефрологов и, в том числе, патологов-нефрологов, способных квалифицированно оценить биопсийный материал;

4) не определена система материального обеспечения всего объема морфологических исследований, включая расходные материалы и оплату труда патолога-нефролога;

5) отмечен диктат страховых компаний в определении койко-дня, что для нефрологических больных приводит к плохим результатам лечения и прогрессированию болезни в ХПН.

СЪЕЗД ПОСТАНОВЛЯЕТ:

1. Признать работу Правления и президиума ВНОН удовлетворительной.

2. Принять предложение академика РАН Ю.В. Наточина о признании Общества нефрологов России полномочным преемником Всесоюзного общества нефрологов и, в связи с этим, считать данный съезд пятым.

3. Улучшить систему обеспечения нефрологической службы на местах путем укрепления преемственности ее звеньев: амбулаторное — госпитальное лечение — обеспечение диализом — реабилитация с максимальным использованием местных природных ресурсов.

4. Принять активное участие в создании нормативных документов в определении статуса врача-нефролога, детского нефролога, положения о нефрологическом и диализном отделениях.

5. Внедрять отечественные препараты эритропоэтина.

6. Улучшать порядок подготовки специалистов-нефрологов, включая нефрологов-патологов, путем увеличения мест в интернатуре, клинической ординатуре по нефрологии, введения единой системы сертификации специалистов-нефрологов для всех центров по их подготовке.

СПИСОК ЧЛЕНОВ ПРАВЛЕНИЯ РОССИЙСКОГО НАУЧНОГО ОБЩЕСТВА НЕФРОЛОГОВ

LIST OF THE MEMBERS OF BOARD OF THE RUSSIAN SCIENTIFIC SOCIETY OF NEPHROLOGISTS

1. Аджиева Любовь Нанусвна (Нальчик)
2. Акимова Людмила Николаевна (Ярославль)
3. Альбекова Роза Геннадьевна (Казань)
4. Андросова Светлана Олеговна (Москва)
5. Бодрова Лидия Яковлевна (Воронеж)
6. Борисов Игорь Анатольевич (Москва)
7. Бурлакова Нина Георгиевна (Благовещенск)
8. Бурцев Владимир Иванович (Москва)
9. Бугримова Светлана Шарафутдиновна (Новгород)
10. Валентик Майя Феофановна (Новосибирск)
11. Васюкова Галина Андреевна (Тула)
12. Воронина Наталья Владимировна (Хабаровск)
13. Вялкова Альбина Александровна (Оренбург)
14. Гордовская Надежда Борисовна (Москва)

15. Гринштейн Юрий Исаевич (Красноярск)
16. Дзгоева Фатима Урузмаговна (Владикавказ)
17. Ермоленко Валентин Михайлович (Москва)
18. Есаян Ашот Мовсесович (Санкт-Петербург)
19. Жмуров Владимир Александрович (Тюмень)
20. Игнатова Майя Сергеевна (Москва)
21. Каюков Иван Глебович (Санкт-Петербург)
22. Козловская Наталья Львовна (Москва)
23. Коровина Нина Алексеевна (Москва)
24. Краснова Татьяна Николаевна (Москва)
25. Кузнецова Любовь Васильевна (Пенза)
26. Кустышева Галина Гурьевна (Кострома)
27. Кутырина Ирина Михайловна (Москва)
28. Лучанинова Валентина Николаевна (Владивосток)

29. Лысенко Лидия Владимировна (Москва)
30. Макарон Давид Ильич (Челябинск)
31. Маковецкая Галина Андреевна (Самара)
32. Мельников Андрей Александрович
33. Моисеев Валентин Сергеевич (Москва)
34. Мухин Николай Алексеевич (Москва)
35. Мухорин Виктор Павлович (Ульяновск)
36. Настаушева Татьяна Леонидовна (Воронеж)
37. Наточин Юрий Викторович (Санкт-Петербург)
38. Николаев Алексей Юрьевич (Москва)
39. Орлова Галина Михайловна (Иркутск)
40. Пальцев Михаил Александрович (Москва)
41. Панферова Раиса Дмитриевна (Иркутск)
42. Панчина Ольга Ивановна (Иваново)
43. Папаян Альберт Вазгенович (Санкт-Петербург)
44. Петричко Михаил Иванович (Хабаровск)
45. Пименов Леонид Тимофеевич (Ижевск)
46. Рабухина Виолетта Абрамовна (Санкт-Петербург)
47. Ракитянская Ирина Анисимовна (Санкт-Петербург)
48. Ратнер Мария Яковлевна (Москва)
49. Ребров Андрей Петрович (Москва)
50. Рябов Сергей Иванович (Санкт-Петербург)
51. Салихов Ильдар Газимович (Казань)
52. Сергеева Тамара Васильевна (Москва)
53. Серов Виктор Викторович (Москва)
54. Сигитова Ольга Николаевна (Казань)
55. Сидорова Лидия Дмитриевна (Новосибирск)
56. Сиротин Борис Залманович (Хабаровск)
57. Ситникова Валентина Пантелеевна (Воронеж)
58. Сычева Наталья Николаевна (Ростов-на-Дону)
59. Тареева Ирина Евгеньевна (Москва)
60. Тов Никита Львович (Новосибирск)
61. Томилина Наталья Аркадьевна (Москва)
62. Трусов Виктор Васильевич (Ижевск)
63. Фазлыева Раиса Мугатасимовна (Уфа)
64. Хасабов Николай Николаевич (Москва)
65. Хрущева Ника Александровна (Екатеринбург)
66. Цаленчук Яков Павлович (Москва)
67. Шахова Ирина Владимировна (Иваново)
68. Шевченко Сергей Михайлович (Курск)
69. Шергина Наталья Валентиновна (Владимир)
70. Шестакова Марина Владимировна (Москва)
71. Шилов Евгений Михайлович (Москва)
72. Шойхет Иосиф Наумович (Барнаул)
73. Шостка Георгий Дмитриевич (Санкт-Петербург)
74. Шулутко Борис Ильич (Санкт-Петербург)
75. Янушкевич Татьяна Николаевна (Москва)

РЕВИЗИОННАЯ КОМИССИЯ

Балкарова Ольга Вениаминовна (Москва)
 Медведев Борис Николаевич (Москва)
 Шишкин Александр Николаевич (Санкт-Петербург)

ОПЕЧАТКА

В т. 3, № 3 журнала на стр. 45 (ст. А.Н. Шишкина и Т.Н. Варясиной "Особенности ультраструктуры стенки лимфатического русла почки у больных с нефротическим синдромом") подрисуночная подпись к рис. 1 соответствует рис. 2, а подрисуночная подпись к рис. 2 — рис. 1. Приносим свои извинения.

© Коллектив авторов, 2000
УДК 615.38-073.27-06:616.94

Ю.А. Секачев, А.Ю. Зотов, А.И. Костюченко, Л.И. Богданова, В.А. Ганус

УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЕ ОБЛУЧЕНИЕ КРОВИ У БОЛЬНЫХ НА ДЛИТЕЛЬНОМ ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ, ОСЛОЖНЕННОМ ВЯЛО ТЕКУЩИМ ХРОНИОСЕПСИСОМ

Yu.A. Sekachev, A. Yu. Zotov, A.I. Kostyuchenko, L.I. Bogdanova, V.A. Ganus

ULTRAVIOLET IRRADIATION OF BLOOD IN PATIENTS ON CONTINUOUS PROGRAMMED HEMODIALYSIS COMPLICATED BY FLACCID CHRONIOSEPSIS

Городская больница № 4, г. Ставрополь, Россия

Несмотря на улучшение качества жизни больных, находящихся на программном гемодиализе (ГД), и значительное увеличение ее продолжительности, остаются проблемы, которые, на наш взгляд, осложняют эти положительные тенденции.

Последнее в первую очередь относится к вяло текущему хроническому сепсису у больных, находящихся на ГД более 10 лет, а также почти 100% инфицированию гепатитами А и В из-за неизбежных, в отсутствие стимуляторов эритропоэза, переливаний крови и ее компонентов.

Анализ собственного положительного опыта применения ультрафиолетового облучения крови (УФОК) в лечении различных гнойно-септических осложнений позволил нам рассчитывать на эффективное применение данного метода в диализной практике.

Были выбраны 10 больных в возрасте от 38 до 45 лет, находящиеся на программном бикарбонатном 3-разовом ГД в неделю, у которых в течение 6—8 мес отмечены периодически возникающие подъемы температуры тела, ознобы. Все они инфицированы гепатитом В. Всем пациентам в различное время проводили гемотрансфузии и переливания компонентов крови не менее 6 раз. Облучение крови проводили проточным методом через кварцевое стекло, при стандарт-

ной длине волны не менее 0,5 объема циркулирующей крови, 1 раз в 3 дня, пять сеансов.

Результаты оценивали как субъективно, так и объективно по следующим показателям: оценка изменения самочувствия самим больным, температурный график, посевы на стерильность и общий анализ крови, состояние микроциркуляторного русла путем прямой капилляроскопии ногтевого ложа до и после лечения.

У всех пациентов по окончании лечения нормализовалась температура тела, исчезли ознобы, улучшилось общее самочувствие, уменьшилась слабость, в посевах крови наблюдалась четкая тенденция к увеличению стерильности, в анализах крови — уменьшение СОЭ и лейкоцитоза, незначительное увеличение гемоглобина, заметно улучшился кровоток в капиллярах ногтевого ложа.

При наблюдении в течение 1—2 мес после лечения эти тенденции сохранялись, затем постепенно, в течение 5—6 мес, клиническая картина хронического сепсиса возвращалась.

Мы считаем УФОК обоснованным и достаточно эффективным вспомогательным методом коррекции в лечении диализных больных с признаками хронического сепсиса. Учитывая динамическое наблюдение, необходимо применение УФОК не менее 2 раз в течение года, при соблюдении показаний у данной категории пациентов.

Поступила в редакцию 16.12.99 г.

**ФРАНЦУЗСКО-РУССКАЯ ШКОЛА-СЕМИНАР
ПО НЕФРОЛОГИИ**

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И ПОЧКИ

МОСКВА, 20–22 ОКТЯБРЯ 1999 Г.

**FRENCH-RUSSIAN SCHOOL-SEMINAR
IN NEPHROLOGY**

ARTERIAL HYPERTENSION AND THE KIDNEY

Moscow, October 20-22, 1999

ВСТУПЛЕНИЕ

INTRODUCTION

Связь между почками и артериальной гипертензией (АГ) привлекает внимание ученых-медиков уже более 150 лет. Первыми в числе знаменитых исследователей, внесших существенный вклад в эту проблему, стоят имена R. Bright (1831) и F. Volhard (1914), которые указали на роль первичного поражения сосудов почек в развитии АГ и нефросклероза и представили связь между почками и АГ в виде порочного круга, где почки были одновременно и причиной гипертензии, и органом-мишенью. Пятьдесят лет назад, в 1948—1949 гг., Е.М. Тареев в своей монографии “Гипертоническая болезнь” и в статьях подробно рассмотрел роль почек в развитии и становлении болезни и выделил в качестве самостоятельной нозологической формы злокачественную артериальную гипертензию и вновь подтвердил тесную этиологическую взаимосвязь АГ и патологии почек. Этот постулат сохраняется и до настоящего времени, пополняясь все новыми данными об этиологической роли почек в развитии АГ любого генеза. Это — классические работы Н. Goldblatt и его последователей, заложившие основы знаний об почечной эндокринной системе, способной регулировать АД; исследования А.С. Guyton (1970—1980 гг.), утвердившие роль первично-почечной задержки натрия в генезе АГ, которые в дальнейшем получили неопровержимые подтверждения при “переносе артериальной гипертензии” при трансплантации почек от гипертензивного донора и мн. др. Одновременно учеными досконально разрабатывается механизм повреждения почек при АГ, как

органа-мишени: рассматривается роль ишемии почек и нарушений внутриклубочковой гемодинамики — повышения давления внутри почечных капилляров (внутриклубочковой гипертензии) и развития гиперфилтрации — в инициировании процессов склерозирования почки.

Состоявшийся в Москве 20—22 октября 1999 г. французско-русский школа-семинар по нефрологии “Артериальная гипертензия и почки” обобщил последние достижения науки в этой важнейшей области внутренней медицины.

В работе семинара приняли участие ведущие ученые России и Франции и более 300 специалистов нефрологов, кардиологов, а также терапевтов общего профиля из различных городов России. В представленных на семинаре лекциях профессоров из ведущих научных медицинских центров Франции (Парижа, Реймса, Лиона, Страсбурга) и Москвы были освещены самые актуальные вопросы данной проблемы. Принимавшие участие в работе семинара врачи активно участвовали в дискуссиях, что подчеркивало актуальность темы и своевременность проведения данного симпозиума.

Мы выносим свою благодарность всем лекторам симпозиума, обеспечившим успех данного мероприятия, а также генеральному спонсору — фирме Hospal за поддержку и организацию проведения.

Проф. *И.Е. Тареева*

Проф. *J. Chanard*

Проф. *И.М. Кутырина*

© М.В. Шестакова, 2000
УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]-08

М.В. Шестакова

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

M.V.Shestakova

ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS: PRINCIPLES OF TREATMENT

Россия

Сахарный диабет и артериальная гипертония — две взаимосвязанные патологии, обладающие мощным взаимоусиливающим повреждающим действием, направленным сразу против не-

скольких органов-мишеней: сердца, почек, сосудов мозга, сосудов сетчатки. Основными причинами высокой инвалидизации и смертности больных с сахарным диабетом с сопутствующей ар-

териальной гипертонией являются: ИБС, острый инфаркт миокарда, нарушения мозгового кровообращения, терминальная почечная недостаточность. Установлено, что повышение диастолического АД (АДД) на каждые 6 мм рт. ст. увеличивает риск развития ИБС на 25%, а риск развития инсульта — на 40%. Скорость наступления терминальной почечной недостаточности при неконтролируемом АД повышается в 3—4 раза. Поэтому крайне важно рано распознавать и диагностировать как сахарный диабет, так и присоединившуюся артериальную гипертонию, для того, чтобы вовремя назначить соответствующее лечение и остановить развитие тяжелых сосудистых осложнений.

Артериальная гипертония осложняет течение как инсулинозависимого (ИЗСД) диабета I типа, так и инсулинонезависимого (ИНСД) диабета II типа. У больных диабетом I типа основной причиной развития артериальной гипертонии является диабетическая нефропатия (схема 1). Ее доля составляет приблизительно 80% от всех других причин повышения АД. При диабете II типа, напротив, в 70—80% случаев выявляется эссенциальная гипертония, которая предшествует развитию самого сахарного диабета, и только у 30% артериальная гипертония развивается вследствие поражения почек. Патогенез АГ при ИНСД (диабете II типа) представлен на схеме 2.

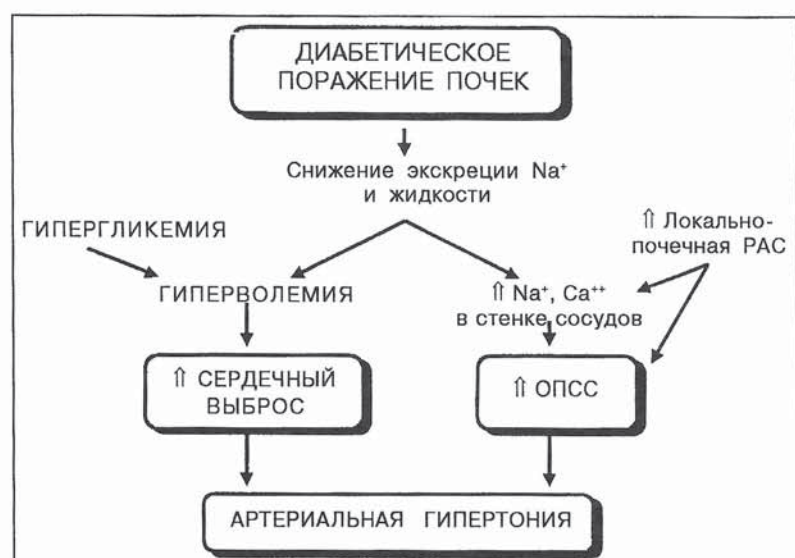


Схема 1. Патогенез артериальной гипертонии при ИЗСД.

РАС — ренин-ангиотензивная система; ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление.

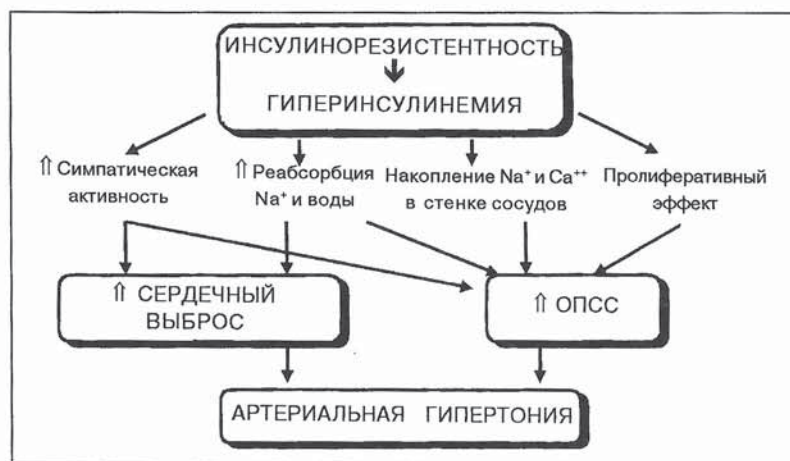


Схема 2. Патогенез артериальной гипертонии при ИНСД.

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Необходимость агрессивного антигипертензивного лечения у больных с сахарным диабетом не вызывает сомнений. Однако сахарный диабет, представляющий собой заболевание со сложным сочетанием метаболических нарушений и полиорганной патологии, ставит перед врачами целый ряд вопросов.

- При каком уровне АД необходимо начинать лечение?
- До какого уровня безопасно снижать систолическое и диастолическое АД?
- Какие препараты предпочтительно назначать при сахарном диабете, учитывая системность заболевания?
- Какие комбинации препаратов допустимы при лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете?

При каком уровне АД у больных с сахарным диабетом следует начинать лечение?

В 1997 г. Шестое совещание Объединенного Национального комитета США по диагностике, профилактике и лечению артериальной гипертензии признало, что для больных с сахарным диабетом критическим уровнем АД для всех возрастных групп, выше которого следует начинать лечение, является АД систолическое (АДС) более 130 мм рт. ст. и АДД > 85 мм рт. ст. Даже незначительное превышение этих значений у больных с сахарным диабетом увеличивает риск сердечно-сосудистых катастроф на 35%. В то же время доказано, что стабилизация АД именно на таком уровне и ниже оказывает реальный органопротективный эффект.

До какого уровня безопасно снижать диастолическое АД?

Совсем недавно, в 1997 г., завершилось еще более крупное исследование "НОТ" (Hypertension Optimal Treatment study), целью которого было определить, какой же уровень АДД ≤ 90 , ≤ 85 или ≤ 80 мм рт. ст. необходимо поддерживать для достижения наименьшей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Из почти 19 000 больных, включенных в исследование, 1501 человек составляли больные с сахарным диабетом с артериальной гипертензией. В этом исследовании было показано, что оптимальный уровень АДД, при котором наблюдалось наименьшее число сердечно-сосудистых катастроф, соответствовал 83 мм рт. ст. Снижение АДД до этого уровня сопровождалось уменьшением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 30%, а у больных с сахарным диабетом — почти на 50%. Даже более интенсивное снижение АДД до 70 мм рт. ст. у больных с сахарным диабетом сопровождалось снижением смертности этих больных от ИБС.

Вопрос об оптимальном уровне АД стоит и при решении проблемы прогрессирования почечной патологии. Ранее считалось, что на стадии ХПН, когда большая часть клубочков склерозирована, требуется поддержание более высоких цифр системного АД для обеспечения адекватной перфузии почек и сохранения остаточной фильтрационной функции. Однако анализ результатов последних проспективных исследований показал, что значения АД, превышающие 120 и 80 мм рт. ст., даже на стадии ХПН только ускоряют прогрессирование почечной патологии. Следовательно, как на самых ранних стадиях поражения почек, так и на стадии ХПН для замедления темпов прогрессирования ДН требуется поддержание АД на уровне, не превышающем 120 и 80 мм рт. ст.

Нефармакологические методы коррекции артериального давления.

Нефармакологические методы коррекции артериального давления едины как для общей популяции больных с артериальной гипертензией, так и для больных с сахарным диабетом, и включают в себя:

- 1) ограничение потребления соли;
- 2) режим регулярных физических упражнений;
- 3) снижение избыточной массы тела;
- 4) умеренность в употреблении алкоголя;
- 5) отказ от курения;
- 6) уменьшение психического напряжения.

Все перечисленные нефармакологические методы коррекции артериального давления можно применять как самостоятельную терапию только у лиц с пограничным уровнем АД (при повышении АД более 130/85 мм рт. ст., но не выше 140/90 мм рт. ст.). Отсутствие эффекта от проводимых мероприятий в течение 3 мес или же выявление более высоких значений АДС и АДД у больных с сахарным диабетом требует безотлагательного дополнения нефармакологических мер лекарственной терапией.

Выбор антигипертензивного препарата при сахарном диабете.

Выбор антигипертензивной терапии у больных с сахарным диабетом не прост, поскольку это заболевание накладывает целый ряд ограничений к применению того или иного лекарственного средства, учитывая спектр его побочных действий и, прежде всего, его воздействие на углеводный и липидный обмен. Кроме того, при выборе оптимального антигипертензивного препарата у больного с сахарным диабетом всегда необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения. Поэтому антигипертензивные препараты, используемые в практике для лечения больных с сахарным диабетом, должны соответствовать повышенным требованиям:

а) обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов;

б) не нарушать углеводный и липидный обмен;

в) обладать кардиопротективным и нефропротективным свойствами;

г) не ухудшать течение других (не сосудистых) осложнений сахарного диабета.

В настоящее время современные антигипертензивные препараты на отечественном и мировом фармацевтическом рынке представлены семью основными группами. Эти группы перечислены в таблице.

Современные группы антигипертензивных препаратов

Название группы препаратов
Диуретики
Бета-блокаторы
Альфа-блокаторы
Препараты центрального действия
Антагонисты кальция
Ингибиторы АПФ
Антагонисты рецепторов к ангиотензину II

ДИУРЕТИКИ. Из этой группы препаратов для лечения артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом предпочтение отдается петлевым диуретикам (лазикс, фуросемид, урегит) и тиазидоподобным препаратам (индапамид — “Арифон” и ксипамид — “Аквафор”). Эти препараты не обладают диабетогенным влиянием, не нарушают метаболизм липидов, а также благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику. Эти препараты можно назначать больным с хронической почечной недостаточностью. Тиазидовые диуретики не рекомендуются в связи с их выраженным диабетогенным эффектом, влиянием на липидный обмен и способностью ухудшить почечную гемодинамику.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ. Предпочтение в лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете отдают кардиоселективным бета-блокаторам (атенолол, метопролол, бетаксолол и др.), которые эффективно контролируют уровень артериального давления, не оказывая негативного влияния на углеводный и липидный обмен.

АЛЬФА-БЛОКАТОРЫ. Альфа-блокаторы (празозин, доксазозин) обладают целым рядом преимуществ перед другими антигипертензивными препаратами в отношении их метаболических эффектов. Так, эти препараты не только не нарушают липидный обмен, но, напротив, уменьшают атерогенность сыворотки крови, снижая холестерин липопротеидов низкой плотности и триглицериды. Более того, альфа-блокаторы являются практически единственной группой пре-

паратов, способных снизить инсулинорезистентность тканей, иными словами, повысить чувствительность тканей к действию инсулина. Этот эффект чрезвычайно важен для применения у больных диабетом II типа.

Однако альфа-блокаторы необходимо осторожно применять у больных с постуральной (ортостатической) гипотонией, которая может усугубиться на фоне применения этой группы препаратов.

ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ. В настоящее время традиционные препараты центрального действия (клофелин, допегит) вследствие наличия у них огромного количества побочных эффектов (седативный эффект, эффект отмены и др.) не используют для постоянного лечения гипертонической болезни. Их рекомендуют использовать в основном только для купирования гипертонических кризов. На смену старым препаратам центрального действия пришла новая группа препаратов — агонисты I_2 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин “Цинт”), которые лишены этих побочных эффектов. Кроме того, новая группа препаратов способна устранять инсулинорезистентность и, тем самым, улучшать углеводный обмен, а также способна стимулировать синтез инсулина бета-клетками поджелудочной железы.

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ. Препараты, относящиеся к группе антагонистов кальция (или блокаторов кальциевых каналов), не оказывают неблагоприятного воздействия на углеводный и липидный обмен (метаболически нейтральны), поэтому их без опасений и с большой эффективностью можно применять у больных с сахарным диабетом и артериальной гипертензией. Однако выбор препаратов из этой группы при сахарном диабете определяется не только их гипотензивной активностью, но и способностью оказывать органопротективное действие. Антагонисты Са различных групп обладают неодинаковой кардио- и нефропротективной активностью. Антагонисты Са недигидропиридинового ряда (группа верапамила и дилтиазема) оказывают выраженное защитное действие на сердце и почки, что проявляется в достоверном уменьшении гипертрофии левого желудочка, снижении протеинурии, стабилизации фильтрационной функции почек. Дигидропиридиновые антагонисты Са (группа нифедипина пролонгированного действия: амлодипин, фелодипин, исрадипин) обладают менее выраженными, но также достоверными протективными свойствами. А нифедипин короткого действия, напротив, оказывает неблагоприятное воздействие и на сердце (вызывая синдром обкрадывания и аритмогенный эффект), и на почки, усиливая протеинурию.

Таким образом, при лечении артериальной гипертензии у больных с сахарным диабетом

предпочтение отдают, прежде всего, антагонистам кальция группы верапамила и дилтиазема и во вторую очередь — дигидропиридинам prolonged действия.

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (АПФ).

АПФ-ингибиторы (каптоприл, эналаприл, рамиприл, периндоприл и др.) в последние годы стали наиболее популярной группой антигипертензивных препаратов в связи с их высокой гипотензивной активностью и небольшим количеством побочных эффектов. Как и антагонисты кальция, эти препараты являются метаболически нейтральными (не нарушают углеводный и липидный обмен, а по некоторым данным — даже улучшают, устраняя инсулинорезистентность и восстанавливая ранний пик секреции инсулина).

- АПФ-ингибиторы оказывают наиболее мощное (по сравнению с другими группами гипотензивных препаратов) кардиопротективное действие, существенно уменьшая гипертрофию левого желудочка.

- АПФ-ингибиторы вызывают самый выраженный (непревзойденный другими препаратами) нефропротективный эффект, снижая протеинурию и стабилизируя фильтрационную функцию почек. Нефропротективный эффект АПФ-ингибиторов проявляется не только при наличии артериальной гипертензии, но и при нормальном уровне АД, что подтверждает специфичность этого эффекта.

- Имеются данные, что АПФ-ингибиторы способны тормозить прогрессирование диабетической ретинопатии, замедляя переход пролиферативной стадии в пролиферативную.

Пожалуй, единственным противопоказанием для применения АПФ-ингибиторов у больных с сахарным диабетом является двусторонний стеноз почечных артерий. Это осложнение нужно иметь в виду у больных диабетом II типа с генерализованным атеросклерозом, поэтому таким больным назначать АПФ-ингибиторы следует крайне осторожно.

Таким образом, АПФ-ингибиторы обладают максимальным (по сравнению с другими группа-

ми препаратов) нефропротективным, кардиопротективным и ангиопротективным свойствами, предупреждая развитие почечной, сердечно-сосудистой патологии и атеросклероза.

АНТАГОНИСТЫ АНГИОТЕНЗИВНЫХ РЕЦЕПТОРОВ I ТИПА.

Это совершенно новая группа антигипертензивных препаратов, вошедшая в клиническую практику не более 3—4 лет назад. Результаты многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований указывают на высокую антигипертензивную активность этих препаратов, сходную с АПФ-ингибиторами, антагонистами кальция и бета-блокаторами. Эффективность этих препаратов у больных с сахарным диабетом в настоящее время изучается в нескольких крупных многоцентровых международных исследованиях.

Принципы комбинированной антигипертензивной терапии при сахарном диабете. Течение артериальной гипертензии при сахарном диабете, осложненном диабетической нефропатией, нередко приобретает трудноуправляемый характер. У 20—60% больных монотерапия даже самыми мощными препаратами не способна стабилизировать АД на необходимом уровне (130/85 мм рт. ст.). В этом случае для достижения поставленной цели показано назначение комбинации нескольких антигипертензивных препаратов различных групп. Показано, что у больных с выраженной почечной недостаточностью (при креатинине сыворотки более 500 мкмоль/л) врачи вынуждены прибегать к комбинации более чем 4 антигипертензивных препаратов.

К наиболее эффективным комбинациям препаратов при лечении артериальной гипертензии при сахарном диабете относят сочетание АПФ-ингибиторов и диуретика, АПФ-ингибитора и антагониста кальция.

Согласно результатам многоцентровых исследований, успешный контроль артериального давления на уровне, не превышающем 130/85 мм рт. ст., позволяет избежать быстрого прогрессирования сосудистых осложнений сахарного диабета и продлить жизнь больного на 15—20 лет.

© И.Е. Тареева, 2000
УДК 616.12-008.331.1+618.2]-08

И.Е. Тареева

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ

I.E. Tareeva

ARTERIAL HYPERTENSION AND PREGNANCY

Россия

Артериальная гипертензия наблюдается у 10% беременных и является одной из основных причин осложнений, порой смертельных, как у матери, так и у плода. В развитых странах мира артериальная гипертензия (АГ) стоит на первом месте в структуре причин акушерских потерь. В наших наблюдениях (152 беременных с АГ) гибель плода и новорожденного отмечена у 10% беременных, внутриутробная задержка роста (ВУЗР) и недоношенность — у 30%.

Понятие “гипертензия беременных” включает в себя как индуцированную беременностью гипертензию (в том числе самые тяжелые осложнения — преэклампсию и эклампсию), так и гипертензию, существовавшую и до беременности.

Во время нормальной беременности происходит структурная и физиологическая перестройка, приспособляющая организм женщины к нормальному развитию плода. Особенно серьезным изменениям подвергается сердечно-сосудистая система. Формирующаяся плацента является новым органом, требующим интенсивной перфузии — 800 мл крови в 1 мин, или 15—20% минутного объема крови, что сопоставимо с почечным кровотоком. Такое кровообращение в норме обеспечивается задержкой натрия и воды и перестройкой материнской гемодинамики (табл. 1) — увеличивается сердечный выброс, повышается почти на 50% объем циркулирующей крови (физиологическая гиперволемия), снижается сосудистое сопротивление.

Генерализованная вазодилатация и снижение периферического сопротивления, несмотря на повышение сердечного выброса, приводят к снижению АД. К 16—22 нед систолическое АД на 10—15 мм рт. ст. ниже, чем до беременности, диастолическое — на 5—15 мм рт. ст. Во второй половине беременности сердечный выброс и минутный объем не изменяются, а периферическое сопротивление возрастает, что сопровождается постепенным повышением АД, которое перед родами достигает или несколько превышает догестационный уровень. Эта тенденция сохраняется и у женщин с гипертонической болезнью.

Все эти изменения достигают максимума в середине беременности; поэтому “нормальные” цифра АД во II триместре беременности уже являются патологическими.

Диагноз гипертензии у беременных может быть поставлен при стабильном повышении систолического АД на 30 мм рт. ст. и диастолического — на 15 мм рт. ст., или при уровне систолического АД выше 140 мм рт. ст. и/или диастолического выше 90 мм рт. ст., особенно если повышение наступило внезапно.

Патологические цифра должны быть зарегистрированы хотя бы дважды, по крайней мере с 6-часовым интервалом. Верхними границами нормы следует считать уровень диастолического давления 75 мм рт. ст. во II триместре и 85 мм рт. ст. — в III.

В классификациях гипертензивных состояний во время беременности обычно рассматриваются следующие виды АГ: поздний токсикоз или

Таблица 1

Для нормальной беременности характерны:	
•	Задержка натрия (800–1000 мэкв)
•	Задержка воды (6–8 л)
↓	Периферического сосудистого сопротивления
↑	Сердечного выброса
↑	ОЦ (гиперволемия)
↑	СКФ (физиологическая гиперфилтрация)
↑	Почечного кровотока

Таблица 2

Классификация артериальной гипертензии при беременности
Преэклампсия (ОПГ-гестоз, поздний токсикоз)
Хроническая артериальная гипертензия
Хроническая артериальная гипертензия, сочетающаяся с преэклампсией-эклампсией
Поздняя или транзиторная артериальная гипертензия

преэклампсия (эклампсия), хроническая гипертония любой причины, не связанная с беременностью, и преходящая гипертония (табл. 2).

В России выделяют три стадии позднего (гипертензивного) токсикоза: нефропатию, преэклампсию (ПЭ) и эклампсию (Э). В западной литературе первым двум состояниям соответствует легкая и тяжелая ПЭ.

Преэклампсия/эклампсия — болезнь поздних сроков беременности, развивается после 20-й недели, чаще всего незадолго до родов. Развивается в 5—10% от всех беременностей, особенно часто у первородящих. Клиническая картина включает в себя отеки, протеинурию и гипертонию (ОПГ-гестоз в российской классификации), нарушения гемодинамики (табл. 3). Отмечается исключительная чувствительность сосудов к эндогенным прессорным пептидам и аминам. При этом тенденция к ангиоспазму проявляется задолго до манифестации АГ, что позволило использовать оценку прессорной реакции на инфузию ангиотензина II как специ-

фический тест для выявления беременных, угрожаемых по развитию позднего токсикоза. Для эклампсии характерно развитие судорог, нарушение коагуляции и/или поражение печени. Судорогам обычно предшествуют головная боль, нарушение зрения, боли в животе, повышение рефлексов, но иногда судороги могут развиваться внезапно. К развитию ПЭ/Э предрасполагают диабет, гипертония, болезни почек, семейный анамнез ПЭ, возрастные крайности и др. (табл. 4).

У большинства больных АД нормализуется быстро после родов, но у 10—20% может остаться надолго повышенным, отдаленный прогноз спорен. У большинства женщин, у которых была эклампсия при первых родах, при последующих беременностях гипертонии не будет; у небольшой части все последующие беременности будут протекать с гипертонией.

У беременных с *хронической гипертонией* у большинства имеется гипертоническая болезнь, реже отмечаются заболевания почек, первичный альдостеронизм, болезнь Кушинга и др. У больных с гипертонией чаще, чем у здоровых, развивается преэклампсия, но обычно беременность не влияет на течение и прогноз болезни; описаны даже случаи нормализации АД у женщин со стенозом почечной артерии, уменьшение потери калия у больной с первичным альдостеронизмом. Исключение составляют больные с феохромоцитомой, у которых в недиагностированных случаях материнская смертность достигает 50%.

Снижение АД в первую половину беременности может маскировать умеренную гипертонию, не диагностированную у женщины ранее. Поэтому нормальные цифры АД на 16—22-й неделе должны насторожить врача в плане наличия у беременной гипертонии.

Преходящая, поздняя, гестационная гипертония. Иногда гипертония без протеинурии развивается в последнем триместре или сразу после родов, но АД возвращается к норме к 10-му дню после родов. Прогноз таких беременностей обычно хороший, хотя гипертония часто рецидивирует при последующих беременностях. Частота гестационной гипертонии повышается с возрастом, резко — после 30 лет.

При *дифференциальном диагнозе* различных вариантов АГ у беременных следует помнить, что чем раньше возникла АГ, тем более вероятно, что это не преэклампсия. Развитие гипертонии *de novo* в III триместре у первородящей заставляет предполагать преэклампсию даже в отсутствие других признаков, и этого подозрения достаточно, чтобы госпитализировать беременную.

Таблица 3

Особенности преэклампсии

Показатели	Неосложненная беременность	Преэклампсия
Суточный ритм АД: день ночь	↑ (Повышение) ↓ (Снижение)	↓ (Снижение) ↑ (Повышение)
Чувствительность к ангиотензину	Отсутствует	Высокая
ОЦ	↑ (Гиперволемия)	↓ (Гиповолемия)
Периферическое сосудистое сопротивление	↓ (Вазодилатация)	↑ (Вазоконстрикция)
СКФ	↑	Соответствует базальному уровню
Уровень мочевого кислоты	↓	↑

Таблица 4

Преэклампсия: факторы риска

- Сахарный диабет
- Артериальная гипертензия
- Болезни почек
- Резус-несовместимость
- Возраст менее 18 лет или более 35 лет
- Семейный анамнез
- Ожирение
- Мигрени
- Многоводие
- Многоплодная беременность

В патогенезе АГ беременных обсуждаются следующие механизмы: снижение перфузии плаценты (плацентарная недостаточность), гиповолемия, поражение эндотелия и нарушение гемостаза.

Уже давно предполагали, что ПЭ — болезнь эндотелия; повышение объема эндотелия и вакуолизация цитоплазмы (эндотелиоз клубочков) рассматривались, как патогномоничные для ПЭ. По современным представлениям, поражение эндотелия приводит к нарушению образования, выброса и метаболизма ряда биологически активных веществ, с преимущественным образованием вазоконстрикторов (эндотелина) и уменьшением образования вазодилататоров (простациклинов, NO), потерей антикоагулянтных свойств эндотелия, с активацией тромбоцитов с повышением синтеза ими тромбоксана A_2 . Снижение депрессорной функции эндотелия приводит к повышенной чувствительности к прессорным веществам. Это, в свою очередь, ведет к сосудистому спазму и сниженной перфузии органов.

Простациклины (ПЦ) и тромбоксан разнонаправленно действуют на сосудистый тонус, реологические свойства крови и плацентарный кровоток. В наших исследованиях у здоровых беременных, по сравнению со здоровыми небеременными, выявлено повышение синтеза ПЦ и подавление продукции тромбоксана; у беременных с АГ продукция ПЦ была подавлена, тромбоксана — повышена.

Роль эндотелина (Э) в патогенезе гипертонии беременных неясна. В наших исследованиях уровень Э плазмы у беременных с АГ был значительно выше, чем у здоровых небеременных; особенно высок уровень Э был при преэклампсии (ОПГ-гестозе).

В поддержании вазодилатации при нормальной беременности предполагается и роль оксида азота (NO). Мы оценивали продукцию NO по степени активации NO-зависимой гуанилатциклазы в тромбоцитах *in vitro* в присутствии L-аргинина по накоплению циклического ГМФ. У беременных с ГБ активация ГЦ (отражающая интенсивность продукции NO) была ниже, чем у здоровых беременных.

Активация тромбоцитов проявляется не только повышением синтеза тромбоксана. Повышается их агрегация, содержание в плазме специфических белков тромбоцитов (бета-тромбоглобулина, 4-го тромбоцитарного фактора). Число тромбоцитов снижается, что связано как с их поглощением, так и с уменьшением длительности жизни.

При ведении беременной с гипертонией основная задача — защитить мать и плод от последствий гипертонии. Лечебные мероприятия проводят по двум направлениям: уменьшение

неблагоприятной гормонально-тромбоцитарной дисфункции и собственно гипотензивная терапия.

С целью уменьшения гормонально-тромбоцитарной дисфункции в эксперименте пытаются применять ингибиторы тромбоксана, простаглицлин; возможно превентивное действие рыбьего жира.

Однако наиболее широко применяют аспирин, в низких дозах блокирующий продукцию тромбоксана, его эффективность подтверждена в ряде исследований 80-х годов в группах высокого риска. Правда, в 1993 и 1994 гг. опубликованы результаты двух больших рандомизированных исследований (аспирин 60 мг против плацебо), включивших, соответственно, 3000 и 9000 беременных, в которых осложнения (преэклампсия) наблюдались у леченых хотя и реже (на 12% во 2-м исследовании), однако статистически не достоверно. Возможно также применение курантила, гепарина.

Мы на протяжении более 10 лет применяем аспирин (125 мг) вместе с курантилом (150—225 мг) для профилактики осложнений у беременных как с гипертонической болезнью, так и с хроническим гломерулонефритом. У леченых больных осложнения наблюдались реже, менее выражены были тромбоцитарные нарушения.

Учитывая снижение синтеза NO, логична попытка применить для профилактики его донаторы. Мы применили трансдермальный нитроглицерин в рандомизированном исследовании у 39 беременных с АГ. Уровень продукции NO был выше, чем у нелеченных беременных с АГ, но все же ниже, чем у здоровых беременных. У леченых достоверно снизилось систолическое и диастолическое АД (у 8 были отменены гипотензивные препараты), снизилось ОПСС, повысился сердечный выброс, улучшился маточный и пуповинный кровоток. Осложнения наблюдались реже, чем у больных, леченных аспирином и курантилом (табл. 5), а также реже, чем при предыдущих беременностях.

Гипотензивная терапия. Уменьшение АД может дополнительно снизить маточно-плацентарный кровоток и тем самым ухудшить состояние плода; кроме того, есть данные, что измене-

Таблица 5

Профилактическое применение трансдермального нитроглицерина (трНГ)

Патология	I трНГ n=39	II Аспирин + курантил n=37	III Контроль n=39
ВУЗР и гипотрофия плода	8	7	15
Число беременностей с осложнениями	8	10	17
Совокупные потери плода	3	4	5

Таблица 6

Препараты выбора при лечении артериальной гипертензии беременных

Механизм действия	Препарат	Суточная доза
Агонист α_2 -адренорецепторов β -Адреноблокаторы	Метилдофа (долегит)	0,5–3,0 г
	Кардиоселективные: атенолол (тенормин, катенол)	50–100 мг
	метопролол (лопресол) окспренолол	50–225 мг 60–120 мг
	Неселективные: пропранолол (анаприлин, обзидан)	40–240 мг
Блокатор α - и β -адренорецепторов	Лабетолол	Внутрь: 300–1200 мг Внутривенно: 20–80 мг каждые 10 мин; макси- мальная доза – 300 мг

ния сосудов и плаценты предшествуют повышению АД. Поэтому гипотензивное лечение должно назначаться только с учетом показаний со стороны матери: риск кровоизлияния в мозг, сетчатку глаза, острая левожелудочковая недостаточность и т. д. Гипотензивное лечение обычно назначают при уровне диастолического АД выше 90 мм рт. ст. во II триместре и выше 100 мм рт. ст. — перед родами или при кризовом непредсказуемом характере артериальной гипертензии; у очень молодых иногда приходится начинать лечение при более низких цифрах. Адекватная коррекция АГ особенно важна у женщин со сниженной функцией почек. Снижать АД лучше медленно, так как слишком быстрое

уменьшение АД может сопровождаться падением маточно-плацентарного кровотока и развитием дистресса плода.

Препаратами выбора являются метилдопа, бета-адреноблокаторы (со II триместра беременности) и альфа-бета-адреноблокаторы (табл. 6). Возможно назначение гидралазина, альфа-адреноблокаторов (доксазозин); мнения о возможности Са-блокаторов противоречивы. Имеются сообщения о благоприятном действии урапидила (антагонист постсинаптических α_1 -адренорецепторов).

Следует с большой осторожностью относиться к назначению диуретиков, усиливающих гиповолемию и тем самым снижающих перфузию плаценты.

Противопоказаны ингибиторы АПФ, вызывающие смерть плода, ВУЗР, тяжелую гипотонию, почечную недостаточность вследствие тяжелой гипоперфузии почек.

Антигипертензивная терапия с четким мониторингом может привести к существенному продлению беременности. Однако, если тяжелая гипертензия держится после 24–48 ч лечения, надо прерывать беременность, тем более при развитии гипертензии после 34-й недели. Показания для немедленного разрешения — эклампсия, отек легких, нарушение функции печени, коагулопатия, ухудшение функции почек.

© Ж.М. Лондон, 2000
УДК 616.12-008.331.1+616.61-008.64]-085.38-073.27

Ж.М. Лондон

РЕГУЛЯЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ¹

G.M.London

REGULATION OF ARTERIAL PRESSURE AND TREATMENT OF HYPERTENSION IN PATIENTS WITH THE END-STAGE RENAL FAILURE ON PROGRAMMED HEMODIALYSIS

Франция

Артериальная гипертензия является фактором риска развития ИБС, застойной сердечной недостаточности, инсульта. Кроме того, она ускоряет формирование гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) — независимого фактора риска кардиальной смертности, а также приводит к хронической почечной недостаточности (ХПН). Однако данные о прогностическом значении гипертензии у больных с ХПН на программном гемодиализе (ГД) и у реципиентов почечного трансплантата противоречивы, что, вероятно, связано с упрощенными представлениями о патогенезе различных форм гипертензии. Известно, что адекватная перфузия тканей и органов обеспечивается за счет среднего артериального давления (САД). САД генерируется сердечным выбросом (СО) вместе с общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и остается постоянным между сердечными циклами. В прекапиллярных артериолах, где связанные с сердечными сокращениями осцилляции АД затухают, САД остается реальным фактором, распределяющим кровоток и поддерживающим устойчивую тканевую перфузию. Определяющиеся сердечным циклом максимальные и минимальные осцилляции артериального давления представлены систолическим (сиАД) и диастолическим (диАД) давлением. СиАД связано с функцией ЛЖ (ударный объем, скорость изгнания, сократимость), а также со свойствами стенки артерий (эластичность, жесткость). ДиАД зависит от временной константы артериальной системы (производного ОПСС и эластичности артерий) и длительности диастолы. Эластичность артерий объясняется механическими свойствами артериальной стенки. Жесткость (низкая эластичность) характеризуется повышением сиАД на фоне сниженного

диАД и ведет к гипертрофии ЛЖ и снижению коронарного кровотока.

Клинические проявления гипертензии во многом определяются ее гемодинамическими особенностями. Патогенез эссенциальной гипертензии у больных среднего возраста, а также симптоматических гипертензий (реноваскулярная гипертензия, феохромоцитома, синдром Конна, почечная паренхиматозная гипертензия) реализуется увеличением ОПСС, нарушениями сердечного выброса и увеличением внеклеточного объема. Для лиц старческого возраста, больных генерализованным атеросклерозом, васкулитами (например, тромбангиитом Бюргера) типична утрата эластичности стенки артерий с увеличением сиАД, нормальным или сниженным диАД. Таким образом, факторами риска сердечно-сосудистой смертности являются как повышенное, так и пониженное диАД (при тяжелом атеросклерозе, при утрате эластичности стенки артерий). Поэтому эпидемиологический анализ прогностического значения изменений диАД затруднителен, особенно в популяции больных с ХПН на гемодиализе.

В то время как гипертензия у больных с нефропатиями проявляется повышением САД, диАД и сиАД, у больных с ХПН на программном гемодиализе чаще наблюдается изолированная систолическая гипертензия: с нормальным или даже сниженным диАД. Причины систолической гипертензии у диализных больных связаны с увеличением жесткости стенки артерий за счет прогрессирующего атеросклероза и уремического сосудистого фиброза. У диализных больных повышенное сиАД и пониженное диАД ассоциированы с риском смерти от инфаркта, инсульта.

¹ Редколлегия не несет ответственности за качество перевода сообщений иностранных участников данной школы-семинара на русский язык.

С другой стороны, при стойко пониженном сиАД у диализных больных резко увеличена отдаленная смертность от хронической сердечной недостаточности.

Контроль и выбор гипотензивной терапии также определяются формой гипертонии.

Наиболее информативно измерение преддиализного АД. При систолодиастолической объем- Na -зависимой почечной гипертонии на первом этапе обеспечивается строгий контроль за ОЦК (внеклеточным объемом), потреблением Na . При отсутствии эффекта от ограничения режима переходят к фармакопрепаратам, влияющим на ОПСС (ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция). Бета-блокаторы при систематическом приеме снижают как сердечный выброс, так и ОПСС, и поэтому более эффективно контролируют сиАД, диАД и САД.

Терапия изолированной систолической диализной гипертонии мало разработана. Может быть полезным умеренное снижение сердечного выброса и коррекция внеклеточного объема. Однако эти меры, включая ультрафильтрацию,

часто не достаточны. Поскольку жесткость стенки артерий зависит не только от механических свойств, но и от влияния собственно гипертонии, целесообразно применение гипотензивной терапии. Однако пока не разработано препарата, повышающего эластичность стенки артерий и не влияющего на ОПСС. Поэтому современные гипотензивные, снижающие как сиАД, так и нормальное диАД, могут вызвать тяжелые побочные эффекты.

Проблема оптимального уровня снижения АД на гемодиализе также окончательно не решена. При систолодиастолической объем- Na -зависимой гипертонии преддиализное АД рекомендуется снижать до 140 и 90 мм рт. ст., избегая синдиализной и постдиализной гипотонии. При изолированной систолической гипертонии нормализация преддиализного АД нередко приводит к увеличению смертности от сердечно-сосудистых осложнений, что, по-видимому, вызвано негативным эффектом снижения нормального диАД. В связи с этим необходимы дальнейшие длительные контролируемые исследования.

© Ф. Миньон, 2000
УДК 616.12-008.331.1-07-08-053.9

Ф. Миньон

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

F. Mignon

ARTERIAL HYPERTENSION IN ELDERLY PATIENTS

Франция

У пожилых людей артериальная гипертония (АГ) имеет патофизиологические и терапевтические особенности, которые полезно знать. Это — весьма актуальная проблема вследствие:

— большой частоты АГ в популяции с широким ее распространением на всех географических широтах;

— связанных с ней высокого риска и в то же время существенной пользы, которую дает адекватно проводимое лечение.

Процесс старения артериальной системы играет существенную роль в патогенезе АГ у пожилых. Крупные артерии постепенно теряют свою эластичность из-за реорганизации их стенок с увеличением содержания коллагена и гликозилированием белков. Происходит утрата функции упругого сопротивления току крови и артериальному давлению, которую выполняет аорта и ее ветви и которая строго зависит от их эластических свойств. Таким образом, уменьшается смягчение скачка давления в систолу и предупреждение падения давления в диастолу. Вследствие этого наблюдается повышение систолического и пульсового давления.

Другие изменения, связанные с процессом старения, несомненно, участвуют в генезе АГ:

— нарушение способности эндотелия вызывать расслабление гладкой мускулатуры сосудистой стенки;

— увеличение ригидности и сопротивления сосудов малого калибра;

— уменьшение чувствительности периферических бета-адренорецепторов;

— нарушение барорефлекса, которое вносит вклад в повышение вариабельности АД.

Хорошо известные факторы внешней среды, так же как и наследственные предпосылки, имеют большое значение.

Определение АГ все еще является предметом широких дискуссий. Оно основывается на использовании пороговых значений уровня АД, определенных консенсусом экспертов или научных обществ на основании данных больших эпидемиологических исследований. Широко исполь-

зуется VI классификация JNC (Joint National Committee) "Выявление, оценка и лечение повышенного артериального давления" (Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure). Она, в частности, включает точное определение систолической АГ у пожилых пациентов, у которых диастолическое АД сохраняется на уровне ниже 90 мм рт. ст. (табл. 1).

Эти пороговые величины имеют большое значение для рекомендаций по назначению антигипертензивной терапии. Они основываются на данных широкомасштабных клинических испытаний. Эти исследования показывают доминирующую роль повышения систолического АД, по сравнению с повышением диастолического АД, в развитии осложнений (как правило, это сердечно-сосудистые, неврологические, а также почечные осложнения) и повышении общей смертности. Пульсовое АД (разность между систолическим и диастолическим АД) также может иметь самостоятельное прогностическое значение в отношении сердечно-сосудистых осложнений.

Диагностика АГ всегда подчиняется одним и тем же правилам: убедиться в достоверности АГ и степени ее выраженности, оценить фон и сер-

Таблица 1

Определение и классификация уровней АД (мм Hg)

Градация АД	Систолическое (мм Hg)	Диастолическое (мм Hg)
Нормальное	Меньше 130	Меньше 85
Высоко нормальное	130–139	85–89
Артериальная гипертония:		
степень I (мягкая)	140–159	90–99
степень II (умеренная)	160–179	100–109
степень III (тяжелая)	≥180	≥110
Изолированная систолическая гипертония	≥140	Меньше 90
Пограничная	140–149	Меньше 90

Когда величина систолического и диастолического АД попадает в разные категории, следует выбирать более высокую категорию.

WHO-Intern. Soc. Hypertension. J. Hypertens. 1999; 17: 151–183.

дечно-сосудистые факторы риска — все это необходимо принимать в расчет, прежде чем разрабатывать стратегию диагностического поиска и, главным образом, лечения.

АГ — одно из наиболее частых заболеваний (имеется в виду эссенциальная АГ). Она поражает, по-видимому, 50% людей в возрасте старше 75 лет. И только в 1% случаев она бывает вторичной, т. е. вызванной известной причиной, потенциально поддающейся терапевтическому воздействию, и которую поэтому так важно активно искать. Среди наиболее частых причин вторичной АГ следует назвать одно- или двусторонний стеноз почечных артерий, который может быть заподозрен при наличии распространенного атеросклероза, дующего шума при аускультации живота и, в особенности, повторных эпизодов отека легких. АГ эндокринной природы значительно более редки. Назначение препаратов гормонов щитовидной железы все же может оказаться полезным для женщин. Что касается лекарств, хотя они и могут вносить вклад в развитие АГ, однако у пожилых пациентов они редко являются единственной причиной повышения АД.

Измерение АД представляет собой простую и рутинную процедуру, однако его результаты будут достоверными только при строгом соблюдении следующих технических требований:

— при обнаружении высокой вариабельности АД у пожилого пациента необходимо проводить повторные измерения; нельзя измерять АД сразу после приема пищи;

— пробы на наличие ортостатической гипотонии необходимо систематически повторять;

— для популяции пожилых людей существенную проблему составляет ложная гипертония. Завышению цифр АД способствует повышенная ригидность плечевой артерии, стенка которой оказывает сопротивление сдавливающей силе надувной манжеты. Из-за отсутствия простого метода, дающего возможность выявить этот

феномен, он часто обнаруживается только благодаря появлению ярко выраженных признаков гипотонии на фоне назначенной антигипертензивной терапии.

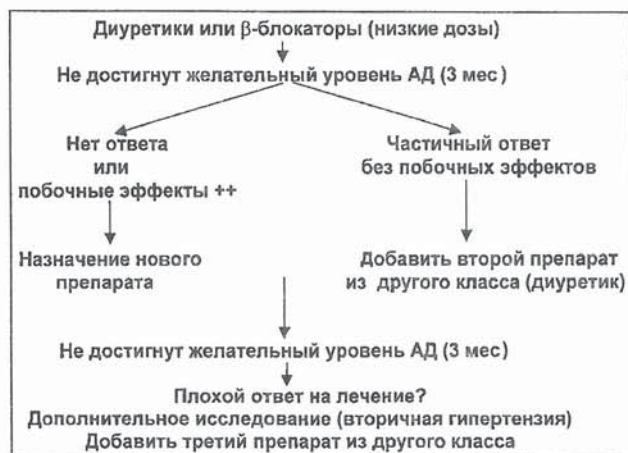
Когда факт существования АГ и ее стойкий характер доказаны, полное клиническое обследование позволяет оценить ее фон и, в соответствующих случаях, обобщить аргументы в пользу вторичного генеза повышения АД. Полное обследование включает проведение электрокардиографии, исследование мочи при помощи тест-полосок и определение нескольких биохимических показателей крови: креатинина, электролитов, включая кальций, глюкозы, холестерина (общего и ЛПВП), триглицеридов. Целесообразность определения микроальбуминурии у пожилых пациентов, не страдающих сахарным диабетом, на сегодняшний день остается недоказанной.

Представления о прогностическом значении АГ в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений у пожилых на сегодняшний день широко приняты, и имеются многочисленные научные публикации на эту тему. Отвечая самым высоким требованиям “доказательной медицины”, они могут давать практическому врачу руководство в подборе терапии.

Немедикаментозные методы лечения дают ограниченный эффект. Умеренное ограничение потребления натрия может дать некоторое снижение АД, однако к назначению строгой бессолевой диеты следует относиться с недоверием, поскольку она служит причиной анорексии, истощения и обезвоживания.

Разные антигипертензивные препараты обладают сопоставимым действием в отношении баланса АД. Однако совсем не очевидно, что их отдаленные эффекты также схожи.

На практике определяющее значение для выбора первого антигипертензивного препарата имеет наличие сопутствующего заболевания, особенности которого заставляют отдать предпочтение или, напротив, избегать назначения лекарства из той или иной фармакологической группы (схема). Тиазидные диуретики — в виде монотерапии или в сочетании с препаратами калия, имеют ряд преимуществ и широко рекомендуются. Они хорошо переносятся и особенно показаны при сердечной недостаточности. Бета-адреноблокаторы вызывают повышенный интерес в случае фибрилляции предсердий и коронаропатии. После 1997 г. была доказана в первом приближении терапевтическая целесообразность назначения антагонистов кальция. Что касается ингибиторов ренин-ангиотензивной системы, хотя польза от их назначения в случае сердечной недостаточности не подлежит сомнению, следует помнить о риске их назначения при стенозе почечной артерии и проводить регулярный конт-



Медикаментозное лечение гипертензии у пожилых пациентов.

Таблица 2

Таблица 3

Причины рефрактерной гипертензии	
•	Неустановленная вторичная причина
•	Плохой ответ на терапию
•	Прием лекарств, повышающих АД
•	Невозможность изменить образ жизни избыток массы тела злоупотребление алкоголем
•	Перегрузка объемом из-за: неадекватного лечения диуретиками (+++) хронической почечной недостаточности высокого потребления натрия

Лечение гипертензии у очень пожилых пациентов (старше 80 лет)

Результаты лечения противоречивы	
•	Большинство исследований включали: слишком мало пациентов пациентов, живущих в домах для престарелых
•	Нерешенные вопросы: определение желательного уровня АД особенно диастолического давления (J-эффект) определение влияния сенильной деменции
•	Наилучшие подходы: индивидуальный подбор терапии учет ятрогенных влияний

роль креатинина и калия плазмы в первые недели лечения.

В любом случае следует учитывать фармакологические особенности, присущие лицам пожилого возраста. Нарушение функции почек, связанное с возрастом, заставляет уменьшать дозы лекарств, которые выводятся из организма преимущественно почками. В целом, переносимость антигипертензивных препаратов у пожилых пациентов бывает хорошей только при условии исключения быстродействующих препаратов и неприменения высоких доз.

Необходимо избегать опасности перелечивания, чтобы не допустить развития гипотонии, неизбежного последствия применения слишком агрессивной тактики терапии. В самом деле, необходимо быть прагматичными, устанавливая целевой уровень АД в зависимости от исходного. Снижение систолического АД на 20—30 мм рт. ст. уже представляет собой удовлетворительный результат.

Чтобы этого достичь, может потребоваться применение комбинации препаратов или даже перебора нескольких комбинаций, прежде чем удастся найти наиболее эффективную и хорошо переносимую. Во всех случаях особенности последующего наблюдения за больными зависят от класса использованных лекарств.

В случае резистентности к лечению следует думать о нарушении предписанных рекомендаций, возможности вторичной АГ или о погрешности измерения АД (ложная гипертензия). В последнем случае показаны самоизмерение или амбулаторный контроль АД (табл. 2).

Таким образом, знания об особенностях патофизиологии и лечения АГ у пожилых лиц в насто-

ящее время значительно продвинулись вперед. Вместе с тем остается много неясного, особенно в отношении самой старшей возрастной группы (больше 80 лет) (табл. 3). Вполне вероятно, что у этой возрастной категории пациентов умеренное повышение диастолического АД может быть скорее благоприятным прогностическим фактором. К какому уровню АД нужно стремиться — этот вопрос еще требует уточнения. Только проведение широкомасштабных клинических исследований этой популяции, характеризующейся большим значением коморбидных состояний и большой чувствительностью к внешним воздействиям, с оценкой выживаемости и учетом социально-экономических условий могло бы ответить на эти вопросы, пока еще не получившие своего разрешения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1999 World Health Organization — International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee // J. Hypertension — 1999. — Vol. 17. — P. 151—183.
- Boshuizen H.C., Izaks G.J., vanBuuren S., Ligthart G.J. Blood pressure and mortality in elderly people aged 85 and older community based study // BMJ. — 1998. — Vol. 316. — P. 1780—4.
- Gueyffier F., Bouttie F., Boissel J.P. et al. Effect of anti-hypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. A meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials // Ann. Intern. Med. — 1997. — Vol. 126. — P. 761—7.
- Plouin P.F., Bobrie G., Amouyel P. et al. Recommandations et références médicales de l'ANAES. Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle essentielle de l'adulte de 20 a 80 ans. // J. Mal. Vasc. — 1998. — Vol. 23. — P. 204—31.

© А.Ю. Николаев, 2000
УДК 616.61-008.64-085.38-073.27-06:616.12-008.331.1

А.Ю. Николаев

ОСОБЕННОСТИ ДИАЛИЗНОЙ ГИПЕРТОНИИ

A. Yu. Nikolaev

SPECIFIC FEATURES OF DIALYSIS HYPERTENSION

Россия

Артериальная гипертензия остается самым частым симптомом ХПН, во многом определяющим прогноз у диализных больных. Среди причин снижения отдаленной выживаемости диализных больных с плохо контролируемой гипертензией выделяют: гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), сосудистую энцефалопатию и потерю остаточной функции почек. 10-летняя выживаемость больных с ХПН с гипертензией на гемодиализе (ГД) ниже таковой у нормотензивных больных, по данным ЕДТА, на 30%, а по наблюдениям В. Chagra и соавт. [2] — на 50%.

Артериальное давление у диализных больных должно контролироваться в пределах возрастной нормы, в том случае, если нет противопоказаний (тяжелый коронарный или церебральный атеросклероз). В то же время, передозировка гипотензивных препаратов может негативно повлиять на режим гемодиализа, вызвать ишемию подкорковых структур ЦНС с усугублением ночной гипертензии, что особенно опасно при синдроме ночного апноэ, распространенного при ХПН [7]. Новые методы диализной коррекции гипертензии (гемодиализ с автоматическим волнометрическим контролем и профилированием натрия и бикарбоната, интермиттирующая гемодиализация, автоматический перитонеальный диализ) высокоэффективны в связи с их патогенетической направленностью. Элиминация избытка электролитов и воды носит селективный характер и касается как внеклеточной, так и внутриклеточной

жидкости. Кроме того, обеспечивается ауторегуляция АД, ОЦК и скорости ультрафильтрации по принципу обратной связи. Однако, *несмотря на возрастание роли диализных методов контроля за АД, и в ряде случаев их самодостаточность, современный уровень развития диализных технологий и сложность патогенетических механизмов диализной гипертензии не позволяют полностью отказаться от применения гипотензивных препаратов у 30—50% больных с ХПН на интермиттирующем гемодиализе и постоянном амбулаторном перитонеальном диализе (ПАПД).*

Потребность диализных больных в гипотензивной терапии объясняется:

а) побочными эффектами диализа, требующими гипотензивных средств;

б) гипертензией "de novo" (при лечении ЭПО, метаболитами витамина D₃, сандиммуном), формированием на ГД систолической гипертензии, а также синдрома mal-nutrition;

в) расширением показаний к диализному лечению (геронтологические больные, больные с сахарным диабетом).

Назначение гипотензивных препаратов при недостижении "сухой" массы не является патогенетически обоснованным, поскольку усугубляет нестабильность гемодинамики, способствует активации РААС, ведет к прогрессирующей гипергидратации с задержкой натрия и синдрому недодиализа (табл. 1).

Важное условие начала гипотензивной терапии на программном ГД: исключение форм гипертензии, корригируемых нелекарственными методами (уремического гиперпаратиреоза со стойкой гиперкальциемией, реноваскулярной гипертензии, синдрома malnutrition, нарушений биосовместимости).

В задачи гипотензивной терапии диализных больных входят: выведение избытка натрия и воды, снижение активности РААС, коррекция гипертензии "de novo", ночной гипертензии, изолированной систолической гипертензии, а также достижение нефропротективного и кардиопротективного эффектов.

Таблица 1

Назначение гипотензивных препаратов при недостижении "сухой" массы

Усугубляет нестабильность гемодинамики и способствует активации РААС на гемодиализе, еще более затрудняет достижение "сухой" массы

Ведет к прогрессирующей гипергидратации с задержкой Na и синдрому недодиализа

Приводит к объем-Na-зависимой междиализной гипертензии с синдиализной гипотонией

Ускоряет прогрессирование ЛВЖ-гипертрофии

Среди показаний к гипотензивной терапии диализных больных:

- сохранение постдиализной гипертензии, несмотря на достижение “сухой” массы и эффективный режим гемодиализа;
- вызванное активацией РААС повышение АД во время гемодиализа;
- повышение среднесуточного АД, особенно ночного, при мониторинговании;
- гипертензия, осложнившая лечение эритропоэтином;
- изолированная систолическая гипертензия;
- профилактика гипертрофии ЛЖ;
- лечение застойной сердечной недостаточности;

— поддержание остаточной функции почек.

Фармакологическая коррекция диализной гипертензии связана с точным определением “сухой” массы, что пока является нерешенной проблемой из-за малой доступности новых инструментальных методов и ненадежности стандартного эмпирического метода (табл. 2), особенно если применяется ацетатный ГД.

В целом причины нарушения ответа на гипотензивную фармакотерапию у диализных больных приведены в табл. 3. Они вызваны водно-электролитными нарушениями, связанными с ХПН и с режимом гемодиализа, с уремическими нарушениями кардиогемодинамики и вазоконстрикции, а также с нарушениями фармакодинамики гипотензивных препаратов:

- а) за счет изменений почечного метаболизма лекарств;
- б) за счет диализируемости лекарств;
- в) за счет взаимодействия с другими медикаментами.

Поэтому в ходе гипотензивной терапии на ГД должны контролироваться: эффективность диализа и достижение “сухой” массы, остаточная функция почек, адекватность дозы гипотензивных и данные суточного мониторингования АД, степень гипертрофии и функция миокарда левого желудочка.

ПРОБЛЕМА ВЫБОРА ГИПОТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА

1. При сохранной остаточной функции почек (табл. 4). Задачам гипотензивной терапии — коррекция гиперволемии и достижение нефропротективного и кардиопротективного эффектов — в наибольшей степени отвечают салуретики, ингибиторы АПФ, а также антагонисты рецепторов АП [1, 6].

Диуретики. Для выведения избытка натрия и жидкости используются петлевые диуретики: фуросемид, буметанид, арифон (индапамид). Последний нетиазидный диуретик, обладающий

свойствами вазодилататора, особенно перспективен. Применяются на фоне контроля за потреблением соли и воды, чаще у больных на ПАПД. Поскольку диуретики, усугубляя нарушения пуринового, липидного и фосфорно-кальциевого обмена, могут ускорять развитие уремического гиперпаратиреоза, при их систематическом применении необходимо, по мнению E. Ritz и соавт. [5], мониторингование не только ОЦК и уровня электролитов, но и мочевой кислоты, липидов, кальция, ПТГ и кальцитриола крови.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АП. Значимо снижают протеинурию, увеличивают натрийурез, обладают выраженным кардиопротективным эффектом: замедляют формирование гипертрофии ЛЖ и уменьшают частоту инфаркта миокарда. Более эффективны и безопасны пролонгированные препараты, метаболизируемые в печени. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АП противопоказаны при билатеральном стенозе почечных артерий, при активации кининовой системы на гемодиализе.

Таблица 2

Трудности определения “сухой” массы

- Недоступность инструментальных методов:
- измерение диаметра нижней полой вены
 - биоимпедансметрия
 - мониторирование гематокрита
- Ошибки стандартного эмпирического метода:
- дегидратация и гиповолемия
 - уремическая вазодилатация
 - диализная кардиомиопатия
 - скрытая гиперкатаболизмом гипергидратация

Таблица 3

Причины нарушения ответа на гипотензивные при ХПН на диализе:

- нарушения метаболизма лекарств
- влияние уремических токсинов
- диализируемость лекарств
- синдром недодиализа
- недостижение “сухой” массы
- уремическая полинейропатия
- нарушения выброса и ОПСС
- нарушения биосовместимости

Таблица 4

Больным с ХПН на диализе с сохранной остаточной функцией почек показаны:

- ингибиторы АПФ
- антагонисты рецепторов АП
- антагонисты кальция I и III класса
- кардиоселективные бета-блокаторы
- петлевые диуретики

зе (AN 69). Могут усугублять почечную анемию за счет угнетения синтеза эндогенного ЭПО.

Антагонисты кальция (АК). По сравнению с ингибиторами АПФ более пригодны для коррекции ночной гипертензии, а также гипертензии, осложнившей лечение ЭПО. К достоинствам АК относится возможность назначения при ХПН в обычных дозах, благодаря печеночному типу метаболизма. Однако АК дигидропиридинового ряда (нифедипин, амлодипин, исрадилин, фелодипин), резко расширяя афферентную артериолу клубочка, в отличие от ингибиторов АПФ, могут ухудшить остаточную функцию почек. Поэтому дигидропиридиновые АК лучше применять в сочетании с ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов АП [3]. Для монотерапии больше подходят верапамил, дилтиазем.

При отсутствии остаточной функции почек (табл. 5). Предпочтительней недиализируемые (связанные с белком на 90%) препараты, метаболизируемые в печени. К таким средствам относятся большинство АК, фозиноприл, беназеприл, рамиприл, ряд бета-блокаторов (пропранолол, бисопролол), лабеталол (карведилол), миноксидил, периферические вазодилататоры (гидралазин, празозин, доксазозин), клофелин, гаунафин. Центральные симпатолитики используются при "мягкой" гипертензии. Шире применяются АК, в том числе пролонгированные дигидропиридинового ряда. Они могут нормализовать суточный ритм АД, эффективны и более безопасны при изолированной систолической гипертензии, обладают кардиопротективным действием [4]. При трудноконтролируемой гипертензии показана комбинация препаратов, снижающих секрецию ренина: кардиоселективные бета-блокаторы, лабеталол, периферические вазодилататоры. Выгодно назначение доксазозина, снижающего липиды крови и повышающего чувствительность больных с ХПН к инсулину.

Рефрактерный к фармакотерапии гипертензивный криз может быть купирован диализными методами. В то же время, при ренинзависимой гипертензии снижение ОЦК и натрия крови стандартным интермиттирующим ГД и строгий вод-

Таблица 5

Больным с ХПН на диализе без остаточной функции почек показаны:

ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов АП
антагонисты кальция I, II, III класса
кардиоселективные бета-блокаторы и карведилол
периферические вазодилататоры
центральные симпатолитики

но-солевой режим обычно неэффективны и грозят дополнительной активацией секреции ренина и снижением сердечного выброса. Поэтому в этих случаях целесообразно сочетать периферические вазодилататоры и ингибиторы АПФ (с целью уменьшения постнагрузки) с интермиттирующей гемофильтрацией (гемодиализацией). Эти методы, поддерживая постоянный уровень ОЦК и электролитов крови, обеспечивают внутриклеточную дегидратацию и элиминацию среднмолекулярных и частично высокомолекулярных прессорных факторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении поражений почек различной этиологии // Русск. мед. журн. — 1998. — № 24. — С. 1533—1540.
2. Charra B., Calemard E., Ruffer M. Survival as an index of adequacy of dialysis // Kidney Int. — 1992. — Vol. 41. — P. 1286—1291.
3. Mene P. Calcium channel blockers: what they can and what they cannot do // Nephrol. Dial. Transplant. — 1997. — Vol. 12. — P. 25—28.
4. Portaluppi F., Vergnani L., Manfredini R. Time dependent effect of isradipine on nocturnal hypertension in CRF // Amer. J. Hypertens. — 1995. — Vol. 8. — P. 719—726.
5. Ritz E., Matthias S., Stefansky A. Genesis of disturbed vit. D metabolism in renal failure // Nephrol. Dial. Transplant. — 1995. — Vol. 10. — Suppl. 4. — P. 3—10.
6. Zazgornic J., Bieseback G., Stummvoll K. Profile of antihypertensive drugs in hypertensive patients on renal replacement therapy // Clin. Nephrol. — 1997. — Vol. 48. — P. 337—340.
7. Zocalli C., Benedetto F.A., Tripepi G. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients // Kidney Int. — 1998. — Vol. 53. — P. 1078—1084.

© Ж. Шанар, 2000
УДК 615.874.2:616.12-008.331.1:616.61

Ж. Шанар

ГИПЕРТОНИЯ, СОЛЬ И ПОЧКИ

J. Chanard

HYPERTENSION, SALT AND KIDNEYS

Франция

Наличие связи между потреблением соли и артериальным давлением у практически здоровых лиц до сих пор остается предметом дискуссий. В данном докладе представлены научные аспекты проблемы, основанные на применении современных статистических методов: мета-анализа, ковариантного и многофакторного анализа.

Эпидемиологические данные. Выявлены убедительные доказательства наличия связи между потреблением соли, с одной стороны, и артериальной гипертонией, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями, ассоциированными с гипертонией, с другой. Дополнительный анализ Intersalt Study установил, что реакция АД на солевую нагрузку различна и зависит от возраста, наследственной предрасположенности и ряда неидентифицированных факторов. В связи с этим, в соответствии с типом реакции АД на солевую нагрузку, были выделены сользависимая и сольрезистентная группы. Защитники резкого ограничения соли утверждают, что снижение АД на 1—2 мм рт. ст. в популяции в целом резко

уменьшит риск сердечно-сосудистой заболеваемости. Предполагается, что указанное снижение АД может быть достигнуто путем уменьшения потребления соли ниже 50—100 ммоль/л. Однако не исключено, что эффективность такого диетического режима связана не только с ограничением соли, но и с сосудорасширяющим действием калия или кальция.

Клинические проявления соль-зависимости АД. Сользависимость и сольрезистентность АД пока не определяются общепринятыми стандартными методами. О сользависимости пациента говорит эффективность ограничения потребления соли до 100 ммоль: снижение АД без каких-либо побочных метаболических нарушений. Указанный гипотензивный эффект усиливается с возрастом и более выражен при ограничении хлорида натрия, чем других солей натрия. В целом от 30 до 40% больных с эссенциальной гипертонией — сользависимы (рис. 1).

Для сользависимой гипертонии характерно также нарушение циркадного ритма: недостаточное снижение ночного АД по типу “non-deepers”.

Гипотеза Guyton: взаимосвязь между натрийурезом и АД. Прессорный натрийурез является важным гомеостатическим механизмом, заключающимся в увеличении экскреции натрия здоровыми почками в ответ на повышение АД. Считается бесспорным, что прессорный натрийурез снижен у всех больных с гипертонией. Он особенно резко нарушен у больных с ХПН с почечной паренхиматозной гипертонией, что приводит к задержке натрия в организме (рис. 2).

К дефекту натрийуреза при гипертонии в первую оче-

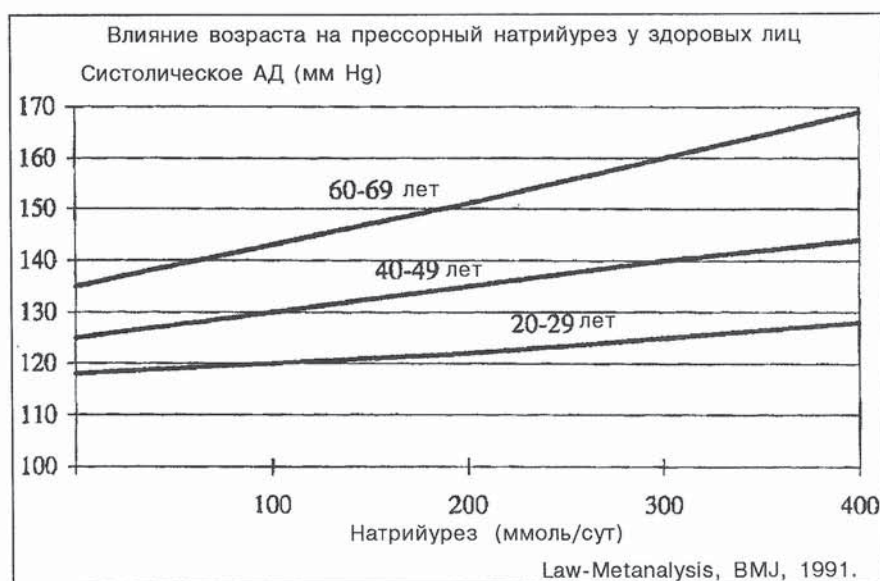


Рис. 1. Натрийурез, как показатель поступления натрия с пищей, модулирует уровни как систолического, так и диастолического давления. Сила связи увеличивается с возрастом.

редь приводят: нарушения ауторегуляции почечного кровотока и тубулогломерулярной обратной связи. При этом изменения тонуса прегломерулярных афферентных артериол регулируются кальциевыми каналами клеточных мембран, активируемыми растяжением. С другой стороны, изменения скорости и состава канальцевого ультрафильтрата активируют macula densa и тем самым также влияют на мышечный тонус афферентных артериол клубочков. Гипотеза Guyton подтвердилась в эксперименте. Ведущим механизмом патогенеза эссенциальной гипертонии считается неспособность почек к адекватному увеличению экскреции натрия в ответ на повышение АД. В эксперименте нагрузка солью ведет к преждевременной гибели животных от инфаркта, инсульта, ХПН. Обнаружено стимулирующее влияние соли на продукцию интерстициального матрикса через синтез трансформирующего фактора роста-бета.

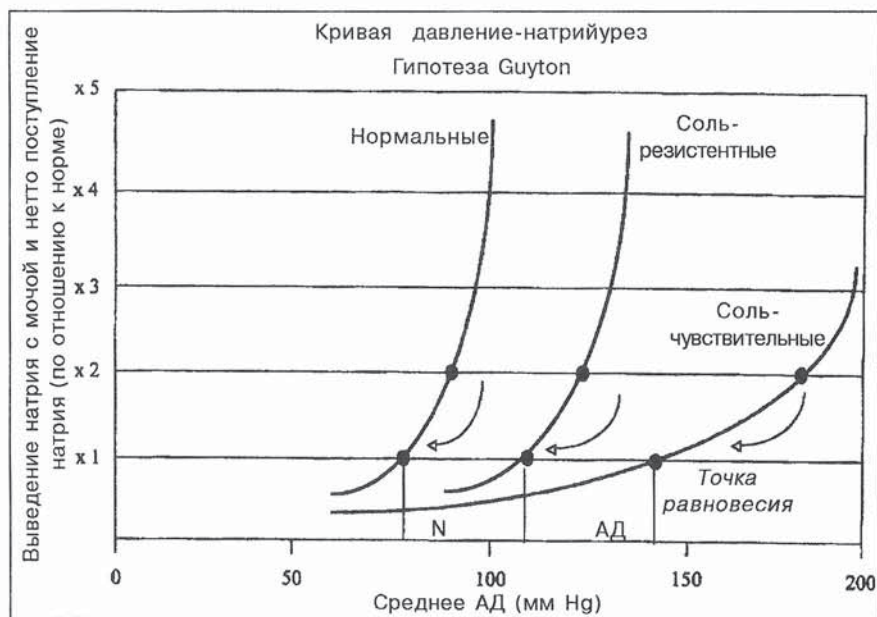


Рис. 2. Связь между АД и натрийурезом.

Резкое увеличение поступления натрия с пищей усиливает работу почек по экскреции натрия с мочой. Guyton постулировал, что повышение АД необходимо для достижения этой цели. Эта ауторегуляция может нарушаться при гипертонии, причем некоторым пациентам (сольчувствительным) требуется большее повышение АД для возвращения к точке равновесия, чем другим (сольрезистентным).

Наследственная предрасположенность. Предполагается, что сользависимость может контролироваться различными генами. При эссенциальной гипертонии лучше изучены ген

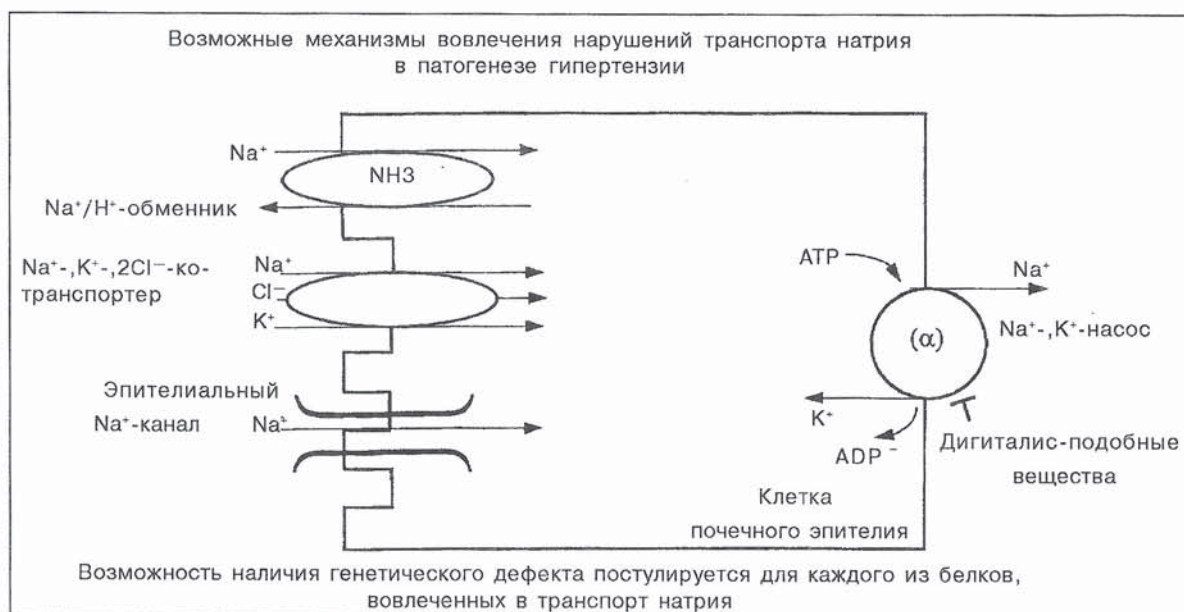


Рис. 3. Схема эпителиальной клетки из дистального канальца.

На луминальной мембране (щеточная кайма) расположены транспортеры натрия и амилорид-чувствительный натриевый канал (ENaC). Генетические аномалии структуры ENaC вызывают некоторые моногенные гипертензивные состояния, такие как синдром Лиддла, и могут вовлекаться в патогенез "эссенциальной" гипертонии.

ангиотензинконвертазы и ген ангиотензиногена, однако данные французских и американских исследователей о связях этих генов с патогенезом гипертензии противоречивы. При изучении полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента было обнаружено, что генотип DD ассоциирован с сользависимой гипертензией. В настоящее время методами генной инженерии изучается патогенетическая роль генов ренина, эндотелиальной NO-синтетазы, рецепторов ангиотензина и катехоламинов, белков Na-H-переносчиков, аддуцина и других белков цитоскелета.

Эпителиальные натриевые каналы при гипертензии. В последние годы было выявлено, что как задержка натрия, так и его потеря могут быть связаны с генетическими нарушениями. Особое внимание уделяется эпителиальным амилорид-чувствительным натриевым каналам, функционирование которых может быть нарушено мутацией. Создана основа для понимания молекулярных механизмов синдрома Лиддла, аутосомного рецессивного псевдогипоальдостеронизма I типа, синдрома избытка минералокортикоидов и корригируемого глюкокор-

тикоидами альдостеронизма. Поскольку для всех форм гипертензии (эссенциальной и симптоматической) выявлен общий почечный патогенетический механизм, связанный с дефектом реабсорбции натрия, нарушения регуляции эпителиального натриевого канала привлекают особенно пристальное внимание (рис. 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успехи гипотензивной терапии в снижении сердечно-сосудистой смертности, сохраняется тенденция к увеличению частоты почечной гипертензии при ХПН на программном гемодиализе, что, по-видимому, связано с недооценкой фактора диетического ограничения соли. Солевая нагрузка не только индуцирует гипертензию у сользависимых пациентов, но и усугубляет ее течение, формирует резистентность к гипотензивным препаратам. В эксперименте солевая нагрузка индуцирует гломерулосклероз независимо от гипертензии: за счет активации синтеза вызывающих фиброз цитокинов.

Первым этапом лечения любой формы гипертензии остаются низконатриевая диета и салуретики.

© Б. Мулян, 2000
УДК 616.61-005.001.33

Б. Мулян

СОСУДИСТЫЕ НЕФРОПАТИИ

B. Moulin

VASCULAR NEPHROPATHIES

Франция

Сосудистые нефропатии характеризуются общими клиническими проявлениями: артериальной гипертонией, которая выступает на первый план, мочевым синдромом, как правило, умеренно выраженным, и почечной недостаточностью, нередко тяжелой и быстро прогрессирующей.

Сосудистые нефропатии можно классифицировать по двум критериям: скорости прогрессирования почечной недостаточности и локализации поражения почечных артерий. Так, выделяют:

острые или быстро прогрессирующие сосудистые нефропатии

- тромботическая микроангиопатия;
- злокачественный нефроангиосклероз;
- острая склеродермическая нефропатия;
- эмболия почечных сосудов кристаллами холестерина;
- поражение почек при узелковом периартериите.

сосудистые нефропатии с хроническим течением

- стеноз почечных артерий;
- эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина;
- “доброкачественный нефроангиосклероз”;
- антифосфолипидный синдром;
- хроническое отторжение почечного аллотрансплантата.

При этом некоторым заболеваниям (эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина и антифосфолипидный синдром) свойственно развитие и того, и другого типа сосудистых нефропатий.

Локализация и диаметр пораженных артерий также могут служить критерием для определения типа сосудистой нефропатии. Главные почечные артерии и долевые артерии являются сосудами среднего калибра, которые, главным образом, являются местом атероматозного поражения. Междольковые и дуговые артериолы представляют собой артериальные сосуды малого калибра, где могут возникать эмболии кристаллами холестерина. Сосуды, расположенные еще дистальнее, — внутридольковые и приносящие артериолы, являются местом пораже-

ния по типу нефроангиосклероза и тромботической микроангиопатии.

ОСТРЫЕ СОСУДИСТЫЕ НЕФРОПАТИИ

Тромботические микроангиопатии. Этот вид поражения вызывает гемолитико-уремический синдром (ГУС). Его этиология разнообразна. Это:

- инфекционные диареи, вызываемые кишечной палочкой, шигеллами, синегнойной палочкой — микробами, имеющими свойство выделять цитотоксин, поражающий эндотелиальные клетки (веротоксин);

- беременность, послеродовой период (от нескольких дней до 10 нед);

- лекарства, в первую очередь, — оральные контрацептивы, циклоспорин, митрамицин, D-пеницилламин.

Диагностика тромботической микроангиопатии основывается на выявлении сочетания:

- тромбоцитопении при нормальном уровне фибриногена;

- гемолитической (низкий уровень гаптоглобина крови) и механической (шизоциты) анемии;
- почечной недостаточности.

Симптомы поражения клубочков и артериальная гипертония непостоянны. Иногда наблюдается сочетание с неврологической симптоматикой (спутанность сознания).

Заболевание протекает особенно тяжело:

- при развитии признаков поражения нервной системы, что сочетается с высокой смертностью;
- в случае послеродовой микроангиопатии и/или когда лечение начато с запозданием — с этим, в частности, нередко связано развитие почечной недостаточности.

Лечение сводится исключительно к симптоматической терапии острой почечной недостаточности и, в отдельных случаях, к проведению сеансов обмена плазмы (плазмафереза).

Злокачественный нефроангиосклероз. Это тяжелое поражение определяется следующими критериями:

- тяжелая артериальная гипертония с уровнем диастолического давления, часто превышающим 130 мм рт. ст.;

— гипертоническая ретинопатия III—IV ст. (отек диска зрительного нерва, кровоизлияния в сетчатку);

— быстро прогрессирующая почечная недостаточность в сочетании с протеинурией различной выраженности, которая в некоторых случаях может достигать нефротической степени;

— характерная гистологическая картина поражения почек — сочетание экссудативных изменений в виде фибриноидных некрозов с пролиферацией интимы (“эндартериит”), приводящей к прогрессирующей обструкции просвета артериол.

Течение — самопроизвольное и крайне тяжелое. В первые 2 мес от установления диагноза смертность составляет 50%, к концу 1-го года — 90%. Основной причиной смерти являются сердечная недостаточность (отек легких), почечная недостаточность, гипертоническая энцефалопатия или осложнения со стороны сосудов головного мозга.

Злокачественный нефроангиосклероз — общий синдром при разных формах артериальной гипертонии. Чаще всего речь идет о вторичном озлокачествлении эссенциальной артериальной гипертонии, которая, как часто при этом оказывается, была в свое время выявлена, но игнорировалась. Менее часто эта ситуация встречается в случаях, когда возникает потребность в расширении антигипертензивной терапии больных с легкой и умеренной артериальной гипертонией.

С вторичной нефрогенной артериальной гипертонией на сегодняшний день связано 50% случаев злокачественного нефроангиосклероза. Речь здесь может идти об артериальной гипертонии в рамках хронических гломерулярных или васкулярных (узелковый периартериит, склеродермия, тромботическая микроангиопатия) нефропатий. Необходимо подозревать наличие стеноза почечной артерии, учитывая его высокую частоту в популяции.

Лечение злокачественного нефроангиосклероза или злокачественной артериальной гипертонии проводится в отделении интенсивной терапии. Наиболее часто назначают нифедипин (антагонист кальция из группы дигидропиридинов, вводимый парентерально при помощи дозатора), нитропруссид натрия (рекомендуемый препарат) и, наконец, урапидил (α_1 -адреноблокатор) в инъекционной форме. Эта антигипертензивная терапия может быть дополнена петлевыми диуретиками, противосудорожными средствами и, в равной степени часто, — гемодиализом.

Склеродермия. Склеродермия — системное заболевание, поражающее соединительную ткань и сосуды малого калибра. Она представляет собой редкое заболевание; женщины страдают в 4 раза чаще, чем мужчины. Первые симптомы заболевания обычно появляются в возрас-

те 30—50 лет. Этиология его неизвестна, но обсуждается возможная роль токсических и наследственных факторов.

Основными клиническими симптомами склеродермии являются поражение кожи, синдром Рейно, поражение пищевода, поражение легких и сердца, а также поражение почек, которое отмечается приблизительно в 50% случаев.

Поражение почек может протекать в хронической форме с медленным прогрессированием, проявляющейся сочетанием протеинурии различной выраженности с умеренной артериальной гипертонией, либо в острой форме — так называемая острая склеродермическая нефропатия. Она проявляется в виде тяжелой и злокачественной артериальной гипертонии в сочетании с ГУС. Это тяжелое почечное осложнение развивается в 10—15% случаев склеродермии, что оправдывает обязательный контроль за состоянием почек у больных склеродермией в течение всей болезни.

Не существует специфической терапии склеродермии, составляющей основу поражения почек, в то же время использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента существенным образом улучшило мрачный прогноз острой склеродермической нефропатии.

Эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина. Эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина — поражение, часто описываемое в течение последних 15 лет, однако, сплошь и рядом происходит его гиподиагностика. Частота эмболий почечных сосудов кристаллами холестерина составляет 5% от всех пациентов старше 65 лет по данным регулярно проводимых аутопсий, 15% — от всех больных, страдающих атеросклерозом, и 75% — от всех пациентов, перенесших вмешательство на аорте (табл. 1).

Частыми провоцирующими факторами эмболий почечных сосудов кристаллами холестерина являются операция на аорте или ее катетеризация, лечение антикоагулянтами и тромболитиками.

Таблица 1

Особенности клинического течения жировой эмболии

- Высокая частота:
 - 1–5% у больных старше 65 лет (по данным аутопсии)
 - 15% у больных с атероматозом
 - 75% после операций на аорте
- Спонтанные или как осложнение после:
 - операций на сосудах, аортальной ангиографии, транслюминальной ангиопластики и антикоагулянтной/тромболитической терапии
- Клинические проявления:
 - острая почечная недостаточность или нарастающая ПН
 - хронические: медленное развитие, иногда связанное с наличием нефротического синдрома
 - другие локализации: ЖКТ, кожа, глаза и т.д.

Эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина могут протекать остро с развитием фульминантной или быстро прогрессирующей почечной недостаточности, либо, напротив, иметь хроническое течение с формированием скрытой медленно прогрессирующей почечной недостаточности.

Эмболии почечных сосудов кристаллами холестерина должны быть заподозрены клинически при появлении почечной недостаточности в сочетании с кожными проявлениями, в первую очередь, сетчатым ливедо и синдромом "посинения пальцев", который возникает внезапно на уровне нижних конечностей и отражает поражение сосудов кожи холестериновыми эмболами. Клиническая картина заболевания заставляет иногда обсуждать возможность развития васкулита благодаря наличию признаков воспаления (повышение СОЭ, эозинофилия и даже гипоклемпемия). Диагноз васкулита требует гистологического подтверждения — выявления соответствующих изменений либо в ткани кожи, либо почки. Характерно выявление окклюзии артериол малого калибра кристаллами холестерина в сочетании с клеточной реакцией. Прогноз, как правило, неблагоприятный: процент смертности весьма высокий.

Узелковый периартериит. Речь пойдет о системном васкулите со стремительным течением, для которого характерна гистологическая картина некротизирующих ангиитов артериол среднего калибра. Роль вируса гепатита В в развитии узелкового периартериита была установлена в 70-е годы; в настоящее время полагают, что частота этой ассоциации составляет приблизительно 50% случаев.

Классическим началом узелкового периартериита являются общие проявления (лихорадка, резкое похудание) в сочетании с такими клиническими симптомами, как артралгии, полиневриты, пурпура, артериальная гипертензия, гематурия и быстро прогрессирующая почечная недостаточность. Последняя может быть обусловлена экстракапиллярным гломерулонефритом или, что более часто, поражением сосудов среднего калибра, что приводит к ишемии тканей и развитию инфаркта почки. Обнаружение аневризм этих сосудов среднего диаметра, наиболее достоверное при использовании ангиографии, является характерным диагностическим признаком заболевания. Основу терапии узелкового периартериита составляют кортикостероиды в сочетании, в случае необходимости, с плазмаферезом и иммуносупрессорами. Прогноз тяжелый: выживаемость в первые 5 лет от начала болезни составляет приблизительно 50%.

СОСУДИСТЫЕ НЕФРОПАТИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ

Стеноз почечной артерии. Стеноз почечной артерии может не только быть причиной артериальной гипертензии, часто тяжелой, но и приводить также к поражению массы нефронов, расположенной дистальнее места сужения. В этом смысле данное заболевание может быть с полным основанием определено как сосудистая ишемическая нефропатия.

Изменения в почках носят, как правило, асимметричный характер, ишемическое поражение клубочков преобладает в участках, расположенных дистальнее стеноза. В случае атеросклеротического стеноза, который иногда может быть двусторонним, диагноз нередко устанавливают не раньше, чем на стадии уже выраженной почечной недостаточности, когда возможности восстановления функции ограничены. Клиническая картина иногда обманчива. Кстати, последние исследования показали, что 15—30% стенозов, выявленных при обследовании периферических сосудов, не сопровождаются артериальной гипертензией. Речь идет о стенозах при атеросклерозе, которые в половине случаев приобретают тяжелое течение со спонтанным развитием тромбозов и односторонней атрофией почечной ткани (отмечается у 20% больных в течение первых 2 лет наблюдения).

О вторичной ишемической нефропатии, обусловленной патологическими изменениями почечных артерий, следует думать во всех случаях изменения функции почек после назначения антигипертензивных препаратов, в первую очередь ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; повышение креатинина сыворотки, по крайней мере, на 20% от исходного уровня свидетельствует о наличии весьма выраженного стеноза. Этот порог может быть снижен у пожилых пациентов, у которых изменение уровня креатининемии обычно заставляет предполагать существенное нарушение функции почек. Важным признаком, но, к сожалению, запоздалым, поскольку он непосредственно предшествует тромбозу, является рецидивирующий отек легких.

Концепция защиты функциональной ткани почек позволила по-новому взглянуть на целесообразность хирургического лечения стенозов почечных артерий у больных, у которых предполагаемый эффект в отношении артериальной гипертензии скромный или у которых повышение АД вообще отсутствует. В самом деле, результаты мета-анализа большой серии одноцентровых исследований показывают, что технического успеха операции удается достичь, в среднем, в 90% случаев с частотой осложнений 10%. Тем не менее, всего у $\frac{2}{3}$ больных отмечается улучшение

ние со стороны артериального давления. Это важное соотношение можно объяснить весьма скромным, в конечном счете, процентом выздоровления (менее 20%), особенно у больных с атеросклерозом (менее 10%). У большей части больных был достигнут положительный результат в плане уменьшения объема медикаментозного лечения, однако оставался риск рестеноза. Всего 2 проспективных контролируемых клинических испытания сравнивали результаты ангиопластики и консервативного лечения больных с атеросклеротическим стенозом почечных артерий. Более позднее из них показывает равный антигипертензивный эффект к 6-му месяцу лечения, при этом группа больных, которым проводили ангиопластику, получает возможность некоторого облегчения медикаментозного лечения, заплатив за это риском технических осложнений операции.

Выбор метода лечения зависит, в конечном счете, от типа стеноза (атеросклеротический или фибродиспластический) и его локализации (табл. 2). Баллонная ангиопластика менее эффективна при стенозах в области устья, чем хирургическая коррекция, за которой сохраняется наиболее высокий процент положительных анатомических результатов. Однако развитие новых технологий внутрисосудистого вмешательства и особенно установка стентов, возможно, изменит этот выбор, который будет также основываться на доказательствах преимуществ того или иного метода, полученных в результате долговременных наблюдений за состоянием почечной функции больных.

“Доброкачественный” нефроангиосклероз. Этот термин не является синонимом гипертензической нефропатии, но соответствует характерным морфологическим изменениям в почках, которые могут быть выявлены не иначе, как при помощи биопсии. Эта гистологическая картина является общей для целого ряда заболеваний различной природы, поражающих сосуды почек, как правило, с уже развившимися многочисленными осложнениями.

Связь эссенциальной гипертензии и терминальной почечной недостаточности с нефроангиосклерозом до настоящего времени подлежит обсуждению. Многочисленные эпидемиологические исследования показали связь между уровнем систолического АД и риском развития терминальной почечной недостаточности. Эта ассоциация не доказывает однако роль артериальной гипертензии в развитии нефроангиосклероза, поскольку наиболее высокие цифры АД выявляются при вторичных артериальных гипертензиях, за которыми скрывается заболевание почек. Так, в исследовании MRFIT 12 866 больных с повышенным АД в возрасте 35—57 лет наблюдали, в

среднем, в течение 15—17 лет. Частота терминальной почечной недостаточности составила 0,27%. Риск развития терминальной почечной недостаточности был повышен у больных, которые изначально характеризовались снижением почечной функции или наличием протеинурии (т. е. больных с артериальной гипертензией, обусловленной болезнями почек).

Частота почечной недостаточности, развивающейся у больных с “мягкой” эссенциальной артериальной гипертензией, включенных в рандомизированные контролируемые испытания различных антигипертензивных препаратов, очень низка. В 10 исследованиях этого типа, включающих в целом 21 426 человек, терминальная почечная недостаточность развилась к концу наблюдения у 50 больных, активно леченных антигипертензивными препаратами, против 51 больного в группе, получавших плацебо.

Нефроангиосклероз связан с неоднородной группой сосудистых нефропатий, эмболией кристаллами холестерина, сосудистых поражений в рамках других болезней почек (нефропатия у больных с сахарным диабетом II типа, IgA-нефропатия), осложнений злокачественной артериальной гипертензии или тромботической микроангиопатии (в последнем случае артериальная гипертензия выступает скорее как осложнение первичного поражения сосудов).

Несмотря на свое название, “доброкачественный” нефроангиосклероз не всегда имеет благоприятный прогноз. Повышение исходного уровня креатинина плазмы в 2 раза сочетается с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых осложнений (50% к 8-му году наблюдения). У больных с эссенциальной артериальной гипертензией повышение уровня креатинина плазмы представляет собой неблагоприятный прогностический фактор, более важный для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений.

Наконец, хронические сосудистые нефропатии на сегодняшний день являются причиной терминальной почечной недостаточности в 10—15% случаев.

Таблица 2

Показания к реваскуляризации атероматозного стеноза

- Клинические признаки
 - Резистентная гипертензия
 - Снижение функций и прогрессирование патологии почек
 - Уменьшение размера почки
- Показания для РТЛА
 - Стеноз ствола
 - Единственная артерия
- Показания для хирургического вмешательства
 - Стеноз устья
 - Шунт в зоне эмбола
 - Множественные артерии?
 - Сопутствующая аневризма аорты

Антифосфолипидный синдром (АФС). АФС обычно определяют как сочетание тромбозов разной локализации, артериальных и венозных, и/или рецидивирующих самопроизвольных выкидышей с определением антифосфолипидных антител: волчаночного антикоагулянта или антител к кардиолипину.

Первоначально АФС рассматривали как особую форму системной красной волчанки, однако в последующем он был описан при целом ряде разнообразных заболеваний и патологических состояний: болезнях соединительной ткани, опухолях, длительном приеме некоторых лекарств и др. В то же время он может протекать как самостоятельное заболевание, что дало основание для концепции первичного АФС. В отличие от неврологических нарушений, поражения сердца, печени или кожи, сообщения о почечных проявлениях АФС до последнего времени не публиковались.

Однако на сегодняшний день появились данные о том, что АФС, первичный и вторичный, может лежать в основе разнообразных патологических изменений в почечных сосудах и клубочках, отличающихся тяжестью, способных приводить к быстрому нарушению функции почек и даже гибели больных, особенно при сочетании со злокачественной артериальной гипертензией.

Можно выделить 4 варианта:

— **АФС в сочетании с волчаночным нефритом:** сочетание положительного волчаночного антикоагулянта и внутрикапиллярных тромбозов клубочков;

— **тромботические изменения в почках при отсутствии волчаночного нефрита:** описываются у больных с системной красной волчанкой (без других характерных для волчаночного нефрита изменений) или первичным АФС. В исключительных случаях АФС может приобретать тяжелейшее течение, что получило название “катастрофического АФС”, и проявляется олигоанурической почечной недостаточностью в сочетании со злокачественной артериальной гипертензией, энцефалопатией с судорожным синдромом, дистресс-синдромом, печеночно-клеточной недостаточностью и некротизирующими кожными высыпаниями;

— **поражение почечных артерий и инфаркты почки:** развитие артериальной гипертензии у больных с АФС может быть обусловлено одно- или двусторонним нарушением проходимости почечных артерий;

— **венозные почечные тромбозы:** было предположено, что у больных с системной красной волчанкой существует связь между развитием почечных венозных тромбозов и наличием АФС. Вместе с тем, как часто указывают, обусловленный этим нефротический синдром носит благоприятный характер.

Хроническое отторжение почечного аллотрансплантата. Хроническое отторжение почечного аллотрансплантата остается основной причиной неудачи пересадки почки; смертность от сердечно-сосудистых осложнений занимает второе место среди причин, ухудшающих отдаленный прогноз трансплантации. Морфологическая картина хронического отторжения почечного аллотрансплантата характеризуется сужением артериол, связанным с начальным повреждением эндотелия и пролиферацией интимы, что приводит к постепенной облитерации просвета сосудов. С равной частотой наблюдается клеточная инфильтрация интерстиция с фиброзом, ассоциированным с атрофическими изменениями канальцев и склерозом клубочков.

Если иммунные факторы играют, по-видимому, главную роль в развитии морфологических изменений, присущих синдрому хронического отторжения трансплантата, то вполне очевидно, что в последние годы выявлены целый ряд неиммунных факторов, без учета которых невозможно понимание явлений, приводящих к хронической дисфункции трансплантата. Представляется важной роль гемодинамических факторов (внутриклубочковая гипертензия, связанная с уменьшением массы функционирующих нефронов), коррекции тяжелой артериальной гипертензии, предупредительных мер, различным образом способствующих восстановлению функции трансплантата, нефротоксичности иммуносупрессоров и гиперлипидемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистые нефропатии представляют собой очень разнообразную по своим проявлениям группу болезней почек, в патогенезе которых ведущую роль играют гемодинамические, тромботические и иммунологические факторы. При каждой из них тщательная коррекция артериальной гипертензии является ключевым фактором, определяющим прогноз, как почечный, так и общий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Donohoe J.F. Scleroderma and the kidney // *Kidney Int.* 1992. — Vol. 41. — P. 462—477.
- Greco B.A., Breyer J.A. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Amer. J. Kidney Dis.* 1997. — Vol. 29. — P. 167—187.
- Kitiyakara C., Guzman N.J. Malignant hypertension and hypertensive emergencies // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1988. — Vol. 1. — P. 133-42.
- Mandreoli M., Zucchelli P. Renal vascular disease in patients with primary antiphospholipid antibodies // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1993. — Vol. 8. — P. 1277-80.
- Meyrier F., Hill G.S., Simon P. Ischemic renal diseases: New insights into old entities // *Kidney Int.* 1988. — Vol. 54. — P. 2—13.
- Piette J.C., Cacoub P., Weschler B. Renal manifestations of the antiphospholipid syndrome // *Seminars in arthritis and rheumatism.* — 1994. — Vol. 23. — P. 357—366.

© П. Ниоде, 2000
УДК 616.12-008.331.1-07-08-053.2/5

П. Ниоде

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ У ДЕТЕЙ

P. Niaudet

ARTERIAL HYPERTENSION IN CHILDREN

Франция

У детей старше 3 лет рекомендуется ежегодно измерять артериальное давление (АД). У ребенка его нужно проводить после 5 мин отдыха. Наиболее часто используют ртутный манометр и аускультативную методику. Часто используемая у детей первого года жизни flush-техника в действительности недостаточна точна и должна быть заменена осциллометрическими техниками, использующими аппараты типа Dinamap.

Артериальное давление (АД) варьирует как у разных людей, так и у одного и того же человека, эта лабильность может вызывать проблемы, если ребенок хочет заниматься спортом. В этой ситуации может быть полезной проба с физической нагрузкой. Регистрирование АД в течение 24 ч (Холтеровское мониторирование АД) приходит на замену пробе с физической нагрузкой и позволяет судить о реальности случайно полученных цифр.

Цифры АД в детстве позволяют в известной мере предсказать АД во взрослом возрасте. Многочисленные продолжительные исследования продемонстрировали, что цифры артериального давления растут вместе с ростом ребенка. Это заставляет думать, что первичная артериальная гипертензия дебютирует в детстве, и повышенные цифры артериального давления в детстве позволяют предсказать последующую артериальную гипертензию во взрослом возрасте. Некоторые факторы ассоциированы с повышенными цифрами АД. Начиная с 5 лет, отмечается прямая зависимость между массой тела и артериальным давлением, особенно очевидная в подростковом возрасте. Многочисленные исследования доказали также семейную предрасположенность.

Артериальная гипертензия определяется как цифры артериального давления (систолического или диастолического), трижды превышавшими 97,5 перцентиль референтных значений в зависимости от роста и возраста. Таким образом, у ребенка старше 4 лет артериальная гипертензия называется ограниченной (лимитированной), если цифры находятся между 97,5 перцентилем референтного значения и выше этой величины не более чем на 10 мм рт. ст. Она называется под-

твержденной, если цифра выше 10—25 мм рт. ст. от 97,5 перцентили референтных значений и угрожающей, если цифры выше более чем на 25 мм рт. ст. 97,5 перцентили. У новорожденного систолическое артериальное давление составляет приблизительно 70 мм рт. ст. и к первому месяцу поднимается до 85 мм рт. ст. Эти цифры увеличиваются до четырехлетнего возраста (с 85 до 110 мм рт. ст. — систолическое и с 45 до 55 мм рт. ст. — диастолическое).

Обстоятельства, при которых обнаруживается артериальная гипертензия. Артериальная гипертензия может быть обнаружена в течение обычного обследования. Она может проявляться функциональными симптомами: головные боли, полиурия—полидипсия, боли в животе, анорексия, рвота, нарушения зрения, головокружение, шум в ушах, реже могут наблюдаться парез лицевого нерва, носовые кровотечения, гематурия. Иногда артериальная гипертензия проявляется острыми осложнениями: судорожным кризом, гемиплегией, амаврозом или асистолией с отеком легких. У детей артериальная гипертензия может вызывать замедление или остановку роста.

Практический подход к артериальной гипертензии. В случаях ограниченной артериальной гипертензии обычно не находят никакой причины. Чаще всего речь идет об уже больших детях или о подростках. Она может быть признаком эссенциальной артериальной гипертензии. Необходимо ограничиться несколькими простыми исследованиями: креатинин, ионограмма крови, кальциемия, протеинурия и гематурия. Наблюдение за цифрами артериального давления должно проводиться в течение 3 мес, и при их возрастании обследование должно быть продолжено.

При подтвержденной артериальной гипертензии необходимо установить причину и выявить последствия этой гипертензии: электрокардиограмма — поражение сердца, исследование глазного дна — признаки ретинопатии. Поражение почек выявляется при определении клиренса креатинина и протеинурии, необходимо помнить, что мно-

гочисленные почечные причины артериальной гипертензии могут изменять эти параметры.

Дополнительные обследования для выявления причины артериальной гипертензии определяются после опроса и осмотра больного. Осмотр больного и эхокардиография позволяют обнаружить коарктацию аорты. В дальнейшем необходимо провести поиск почечных причин. Обследование включает в первую очередь клиренс креатинина, ионограмму крови, суточную протеинурию, подсчет эритроцитов по Аддису и УЗИ почек. В последующем могут быть предложены другие методы обследования: доплероэхография почечных сосудов, внутривенная урография, цистография, почечная скintiграфия. При отсутствии изменений должно быть проведено исследование гормонов, особенно катехоламинов и их производных, ренина и альдостерона крови, белка S и деоксикортикостерона для выявления изменений стероидогенеза, тиреоидных гормонов. В зависимости от результатов могут быть применены следующие методы: артериография с определением ренина, биопсия почки, скintiграфия и томоденситометрия при подозрении на феохромоцитому (схема 1, 2).

Причины артериальной гипертензии у детей и подростков

- Коарктация аорты
- Заболевания почек:
 - первичные и вторичные нефропатии;
 - гемолитико-уремический синдром;
 - поликистоз почек;
 - обструкция мочевых путей;
 - сегментарная почечная гипоплазия;
 - острая или хроническая почечная недостаточность;
 - пересадка почки.
- Рено-васкулярная артериальная гипертензия:
 - стеноз почечной артерии (фибро-мускулярная дисплазия);
 - аневризма почечной артерии;
 - нейрофиброматоз;
 - болезнь Такаю;
 - эластическая псевдоксантома;
 - болезнь Вильямса и Берена.
- Эндокринные причины:
 - феохромоцитомы;
 - нейробластома;

- врожденная гиперплазия надпочечников;
- первичный гиперальдостеронизм;
- синдром Кушинга;
- синдром Лиддла;
- артериальная гипертензия, чувствительная к дексаметазону;
- гипертиреоз;
- гиперпаратиреоз;
- синдром Тернера.



Схема 1. Обследование детей с артериальной гипертензией.



Схема 2. Алгоритм исследования при гипертензии, вызванной минералкортикоидом.

- Метаболические нарушения:
 - гиперкальциемия;
 - гиперкапния.
- Токсические и медикаментозные причины:
 - свинцовое отравление;
 - злоупотребление лакрицей;
 - амфетамины;
 - кортикостероиды;
 - глазные или носовые капли с симпатомиметиками.
- Неврологические причины:
 - увеличение внутричерепного давления;
 - полиомиелит;
 - синдром Гийена—Барре.
- Различные причины:
 - операции по удлинению конечностей;
 - обширные ожоги.
- Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия.

Лечение артериальной гипертензии. Цель лечения артериальной гипертензии — поддерживать цифры артериального давления ниже 95 перцентили. В случае вторичной артериальной гипертензии чаще всего необходимо медикаментозное лечение. В настоящее время лечение чаще всего начинают с блокаторов кальция, при необходимости сочетая их с ингибиторами АПФ. Эти средства хорошо переносятся и быстро снижают давление. Наблюдение за лечением зависит от числа медикаментов и количества приемов за сутки. Предпочтительно принимать один препарат, если это возможно, в случае необходимости долгого лечения. С этой точки зрения, эналаприл, ингибитор АПФ, который принимают 1 раз в сутки, часто достаточен для коррекции артериального давления. В случае вторичной гипертензии, вызванной почечными причинами, может быть назначено лечение диуретиками, такими как гидрохлортиазид или фуросемид, могут быть назначены и другие препараты. Большинство из гипотензивных препаратов, употребляемых у взрослых, может быть назначено и детям, хотя могут возникнуть проблемы с таблетированными формами препаратов, особенно у грудных детей.

Если артериальная гипертензия не очень тяжела, применяют блокаторы кальция пролонгированного действия, такие как нифедипин или нитроглицерин, ингибиторы АПФ или β -блокаторы, такие как ацебутолол. При тяжелой артериальной гипертензии сразу же предписывают ингибиторы АПФ, кроме случаев с возможностью стеноза почечной артерии, когда использование этих ле-

карств должно быть осторожным. При тяжелой гипертензии иногда необходимо сочетание различных лекарств. Можно использовать ингибиторы АПФ с блокаторами кальция или с β -блокатором или с α - β -блокатором (лабеталол). При эхокардиографии уменьшение или отсутствие гипертрофии левого желудочка говорит об эффективности лечения.

Непосредственно угрожающая жизни артериальная гипертензия нуждается в лечении в условиях клиники. Постоянное внутривенное введение нитроглицерина позволяет в большинстве случаев контролировать эту гипертензию. Дозировка подбирается в зависимости от результатов. При сохранной функции левого желудочка допустимо внутривенное введение лабеталола.

В случае эссенциальной гипертензии, если у ребенка имеется избыточная масса тела, может быть рекомендована гипокалорийная диета с уменьшением потребления животного жира. Не навязывая обязательно бессолевую диету, следует рекомендовать ребенку не употреблять продукты, богатые натрием. Напротив, должна быть рекомендована физическая активность, занятия видами спорта, не требующими значительных физических перегрузок, особенно когда есть изменения ЭКГ. Показано, что регулярная физическая активность способствует снижению артериального давления.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Dillon M.J. Investigation and management of hypertension in children // *Pediatr. Nephrol.* —1987. —Vol. 1. —P. 59—68.
- Rocchini A.P., Katch V., Anderson J. et al. Blood pressure in obese adolescents: effect of weight loss // *Pediatrics.* —1988. —Vol. 82. —P. 16—23.
- Rosner B., Prineas R.J., Loggie J.M.H., Daniels S.R. Blood pressure nomograms for children and adolescents, by height sex, and age, in the United States // *J. Pediatr.* —1993. —Vol. 123. —P. 871—86.
- Sinako A.R. Treatment of hypertension in children // *Pediatr. Nephrol.* —1994. —Vol. 8. —P. 603—9.
- Sinako A.R. Hypertension in children // *New Engl. J. Med.* —1996. —Vol. 335. —P. 1968—73.
- Update on the Task Force (1987) on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group from the National High Blood Pressure Education Program // *Pediatrics.* —1996. —Vol. 98. —P. 649—58.
- White P.C. Inherited forms of mineralocorticoid hypertension // *Hypertension.* —1996. —Vol. 28. —P. 927—36.
- Zinner S.H., Rosner B., Oh W., Kass E.H. Significance of blood pressure in infancy: familial aggregation and predictive effect on later blood pressure // *Hypertension.* —1985. —Vol. 7. —P. 411—6.

© Н.А. Мухин, 2000
УДК 616.612-078.2-002:616.12-008.331.1

Н.А. Мухин

ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

N.A. Mukhin

TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Россия

Чаще всего приходится иметь дело, пожалуй, с избыточным диагнозом гипертонической болезни, когда, найдя высокое артериальное давление, врач не задумываясь, распознает гипертоническую болезнь и в тех случаях, где имеется симптоматическая, вторичная гипертензия или лишь преходящая ангионевротическая реакция.

Е.М. Тареев.
Гипертоническая болезнь (М., 1948)

Артериальная гипертензия (АГ) — одно из самых распространенных проявлений заболеваний, изучение которых позволяет с каждым годом расширять перечень этиологических факторов и тем самым уменьшать удельный вес так называемой эссенциальной АГ. Широко известны данные, опубликованные Е. Браунвальдом и соавт. о распространении АГ в общей популяции и специализированных клиниках; показано, что 92—94% случаев АГ составляет эссенциальная гипертензия; обследование в стационаре позволяет уменьшить долю эссенциальной АГ до 85%. Обычным подходом клинициста к обследованию пациента с АГ является исключение в качестве причин повышения АД эндокринных и привычных почечных заболеваний (паренхиматозных и вазоренальных), при невыявлении которых АГ признается эссенциальной. Причем даже при таком устоявшемся подходе, когда достаточное внимание уделяется поражению почек как возможной причине АГ, нередко специалист исследует эту проблему односторонне — пристально изучает сосуды почек и гломерулярные функции, пренебрегая тубулоинтерстициальным повреждением. Кажется парадоксальной диссоциация между широким распространением этиологических факторов тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) и редкостью этого диагноза в качестве причины АГ. Действительно, среди причин ТИН, помимо инфекций, в том числе приводящих к развитию хронического пиелонефрита, хорошо известна большая группа неинфекционных факторов — токсических, включая многочисленные лекарственные (нестероидные противовоспалительные средства, сульфаниламиды, тиазидовые диурети-

ки, метициллин, ампициллин, рифампицин, циметидин), физических (обструкция мочевых путей, радиационный нефрит), иммунных (отторжение трансплантата, синдром Шёгрена), сосудистых, генетических (балканская нефропатия, нефронофтиз). Особое место среди них занимают метаболические нефропатии: уратная, гиперкальциемическая, гипокалиемическая, оксалатная.

Все эти состояния сопровождаются различной интенсивности поражением почечного интерстиция, к которому, как известно, в последнее время привлечено внимание как к одному из ключевых факторов в понимании прогрессирования почечной недостаточности и АГ, являющихся выражением нарастающего нефросклероза.

Возможность развития АГ при повреждении интерстиция доказана экспериментально достаточно давно.

Клинические наблюдения подтверждают тот факт, что многие патологические состояния, которые протекают преимущественно с повреждением интерстиция и канальцев, ассоциированы с повышением АД, что весьма характерно, например, для пиелонефрита, дизметаболических и токсических нефропатий.

Клинические проявления ТИН могут быть достаточно скудными, и их нельзя зафиксировать рутинными диагностическими методами. Для постановки такого диагноза, помимо выявления этиологического фактора, может играть роль наличие такого “малозначительного” симптома, как снижение относительной плотности мочи (и никтурия) — явлений достаточно специфичных, но не всегда учитываемых, хотя для их обнаружения достаточно провести пробу Зимницкого. Заподозренный таким образом ТИН может быть подтвержден в дальнейшем проведении более сложных канальцевых тестов, в частности, определением активности НАГ (N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы) в моче, экскреции β₂-микроглобулина. Более того, указанные канальцевые тесты способны выявить раннюю стадию поражения почек, в то время как снижение относительной плотности мочи, никтурия свидетельствуют о далеко зашедшем тубулоинтерстициальном не-

фрите, сопровождающемся нарушением концентрационной функции почек. В группе больных с ТИН в качестве причины последнего нарушения пуринового обмена занимают вполне определенное реальное место, и закономерности развития уратного тубулоинтерстициального нефрита, в определенной степени, могут быть распространены и на другие варианты ТИНа. По нашим данным, из 47 молодых пациентов с отягощенным семейным анамнезом по подагре общеклиническими методами признаки поражения почек были найдены у 36% и проявлялись в основном персистирующей эритроцитурией, повторными эпизодами мочеислой кристаллурии, реже нефролитиазом. Повышение активности НАГ в моче, свидетельствующее о наличии почечной патологии, было выявлено в этой группе больных у 55%, что у пятой части этих больных, без клинических проявлений почечной патологии, позволило заподозрить наличие тубулоинтерстициального повреждения.

Анализ данных суточного мониторирования АД у молодых пациентов с нарушением обмена мочевой кислоты выявил отклонения параметров суточного профиля АД, не имевших повышенные цифры АД при казуальных измерениях. В целом, отклонения различных параметров суточного профиля АД зарегистрированы в группе с гиперурикозурией в 75% случаев, в группе с гиперурикемией — в 100% случаев. При этом, по данным казуальных измерений, повышение АД отмечалось в 55% в группе с гиперурикозурией и в 72% — в группе с гиперурикемией. Изменения суточного профиля АД характеризовались значительным разнообразием: отмечались повышение средних значений АД, индекса времени, вариабельности АД, патологическая степень ночного снижения АД в виде недостаточного, избыточного снижения АД, ночного повышения АД. Стабильная АГ в виде высоких средних значений АД зарегистрирована у 40% пациентов. Таким образом, полученные данные позволяют сделать вывод о том, что формирование АГ идет параллельно развитию уратного тубулоинтерстициального нефрита.

Методом морфометрии было показано, что выраженность тубулоинтерстициально-сосудистых изменений у больных с ГН с гиперурикемией значительно превышает таковые у больных с ГН без гиперурикемии и сопоставима с указанными изменениями у больных подагрой и уратным поражением почек. Полученные результаты свидетельствовали об истощении «функционирующего интерстиция», что и подтверждалось снижением активности в моче канальцевого лизосомального фермента НАГ.

Повреждающее воздействие этиологического фактора реализуется через резидентный мак-

рофаг, постоянное представительство которых присутствует в интерстициальной ткани. Первоначально активация макрофага, сопровождающаяся усиленной экспрессией ИЛ-1 и ФНО- α , обнаружена при воздействии на него бактериального эндотоксина, но в настоящее время установлено, что этот процесс возникает при воздействии и неспецифических факторов, в том числе, например, кристалла мочевой кислоты, как путем механического, так и физико-химического повреждения. Активированный макрофаг экспрессирует адгезивные молекулы из группы β_2 -интегринов и суперсемейства иммуноглобулинов, взаимодействие которых с их лигандами ведет к усилению экспрессии ряда цитокинов и рецепторов к ним. Происходит накопление цитокинов — ИЛ-1, 6, 8, ФНО- α , высвобождение хемотаксических фракций комплемента С3а и С5а. Все эти вещества являются мощными стимулами, привлекающими в интерстиций почки различные классы лейкоцитов, и при достаточно длительном или рецидивирующем повреждении они, являясь постоянным источником биологически активных веществ: ИЛ-1, 2, 4, 6, 8, ФНО- α , ФФР, ИПФР, ТФР- β , ГМ-КСФ и др., ведут к склерозу интерстиция и снижению его функционирующей массы. Особенно интересным среди перечисленных цитокинов представляется действие ТФР- β , селективно стимулирующего пролиферацию фибробластов при антимитогенном действии на дифференцированные клетки.

Описанные иммунологические механизмы неспецифичны и могли бы реализовываться в других органах — легких, печени. В почках цитокины провоспалительной группы, первоначально усиливающие синтез простагландинов, в сочетании с факторами роста, в дальнейшем приводят к фибробластоподобному превращению интерстициальных клеток. Активация реабсорбционной системы « Na^+ , K^+ , 2Cl^- » в восходящем отделе петли Генле и рост чувствительности рецепторов к антидиуретическому гормону в итоге ведут к задержке натрия и воды, увеличению ОЦК, ОПСС, активации симпатической нервной системы с созданием условий для возникновения АГ.

Одновременно протекает и альтернативный процесс, который заключается в снижении концентрационной функции почек, вследствие механического препятствия реабсорбции натрия и воды при склерозе, разобщения петель юкстамедуллярных и среднекортикальных нефронов, итогом чего может стать потеря солей и воды на поздних этапах заболевания с постепенным снижением АД.

Уратная нефропатия, и прежде всего хронический уратный ТИН, позволяет расшифровать общие закономерности формирования АГ при ТИН, в том числе значение факторов риска в

этой группе лиц. При обследовании случайной выборки из 243 мужчин и женщин в возрасте 20—59 лет из трехтысячной организованной популяции инженерно-технических работников крупного промышленного предприятия с опросом по стандартной анкете, ориентированным, в частности, на изучение таких факторов риска АГ, как избыточная масса тела, чрезмерное употребление поваренной соли с пищей, отягощенная наследственность, употребление алкоголя, курение, степень физической активности на работе и дома, образовательный уровень, с двукратным измерением АД ртутным сфигмоманометром, установлена прямая зависимость между нарушением пуринового обмена и систолическим и диастолическим АД. Полученные данные указывают, что среди факторов риска АГ следует учитывать избыточную массу тела, употребление алкоголя, чрезмерное потребление поваренной соли, недостаточное содержание в пищевом рационе овощей и фруктов, гиперхолестеринемия, а также нарушение пуринового обмена. Проницаемость мембран для основных электролитов, как оказалось, связана с такими эндогенными факторами риска, как гиперхолестеринемия, гиперурикозурия, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли и, в свою очередь, значимо коррелирует с уровнями систолического и диастолического АД. У мужчин также отмечается значимая положительная зависимость уровня мочевой кислоты в крови со значениями САД и ДАД, показателями клиренса мочевой кислоты, отрицательная — с электролитами (содержанием калия и магния в крови).

АГ, возникающая вследствие интерстициальных поражений почек, приобретает характер системной, подчиняясь всем законам повреждения органов-мишеней, в том числе почек. Создается своеобразный порочный круг, приводящий к ускорению почечной недостаточности через прогрессирование нефросклероза за счет дополнительного повреждения клубочков. В этой ситуации, в

дополнение к проведению этиотропного лечения, патогенетическая терапия приобретает особое значение.

Среди возможных способов влияния на гемодинамический механизм прогрессирования нефросклероза в последнее время большое внимание уделяется использованию ингибиторов АПФ — единственным расслабляющим эфферентные почечные артериолы препаратам. Обращает на себя внимание также такой фармакологический эффект последних, как стимуляция синтеза простагландинов интерстициальными клетками, что блокирует их фибробластоподобное перерождение и таким образом препятствует развитию интерстициального склероза. Выбирая фармакологическую группу для лечения АГ, нельзя не учитывать влияние ее представителей на метаболизм углеводов и липидов, нарушение равновесия компонентов которых является самостоятельным фактором поражения органов-мишеней АГ, в том числе и почек. Ингибиторы АПФ в отличие от некоторых популярных групп антигипертензивных средств (β -блокаторы, тиазиды) не оказывают отрицательного влияния на липидный и углеводный обмен, в то же время повышают выведение почками мочевой кислоты, гиперпродукция которой нередко сопровождается и утяжеляет течение АГ.

Таким образом, в большой и очень разнородной популяции людей, страдающих АГ, значительную часть составляют лица, имеющие тубулоинтерстициальные поражения почек, вызываемые тем или иным этиологическим фактором, как правило, протекающие латентно, и выявление которых сегодня возможно. Крайне значимо, рассматривая роль тубулоинтерстициальных нефритов в развитии АГ, иметь в виду, помимо индивидуальных подходов к этиологическому и патогенетическому лечению, и общепрофилактические популяционные подходы, возможно, с дальнейшим эпидемиологическим подтверждением данных концепций.

© И. М. Кутырина, 2000
УДК 616.12-008.331.1-092-02:616.61

И. М. Кутырина

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПОЧЕЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

I.M.Kutyryna

CURRENT ASPECTS OF PATHOGENESIS OF RENAL ARTERIAL HYPERTENSION

Россия

Согласно современной классификации артериальных гипертензий, под *почечной гипертензией* (ПГ) обычно понимают артериальную гипертензию, патогенетически связанную с заболеванием почек. Это самая большая группа среди вторичных гипертензий, которая по численности составляет около 5% от числа всех больных, страдающих артериальной гипертензией. Даже при еще нормальной функции почек ПГ наблюдается в 2—4 раза чаще, чем в общей популяции. При почечной недостаточности частота ее воз-

растает, достигая 85—90% в стадии терминальной почечной недостаточности; нормотензивными остаются только те больные, которые страдают сольтеряющими заболеваниями почек [6].

Связь между состоянием почек и АГ сложна и образует порочный круг, где почки являются одновременно и причиной АГ и органом-мишенью.

Патогенез почечной артериальной гипертензии. На современном этапе выделяют несколько факторов патогенеза ПГ:

- задержка натрия и воды;
- дисрегуляция прессорных и депрессорных гормонов;
- повышенное образование свободных радикалов;
- ишемия почки;
- генные нарушения.

Важнейшим патогенетическим фактором ПГ при диффузных заболеваниях почек является *задержка натрия и жидкости* с увеличением объема внеклеточной жидкости. Этот механизм развития почечной АГ является самым частым. *Гипертензия, зависящая от объема*, выявляется у 80—90% больных с поражением почек (схема 1).

Непосредственные эффекты почечной задержки натрия можно представить следующим образом. Накопление натрия в организме приводит к развитию гиперволемии с последующим увеличением сердечного выброса (СВ). Одновременно увеличивается объем внеклеточной жидкости, повышается содержание натрия в сосудистой стенке, что приводит к ее набуханию и повышению чувствительности к прессорным влияниям вазоконстрикторных гормо-

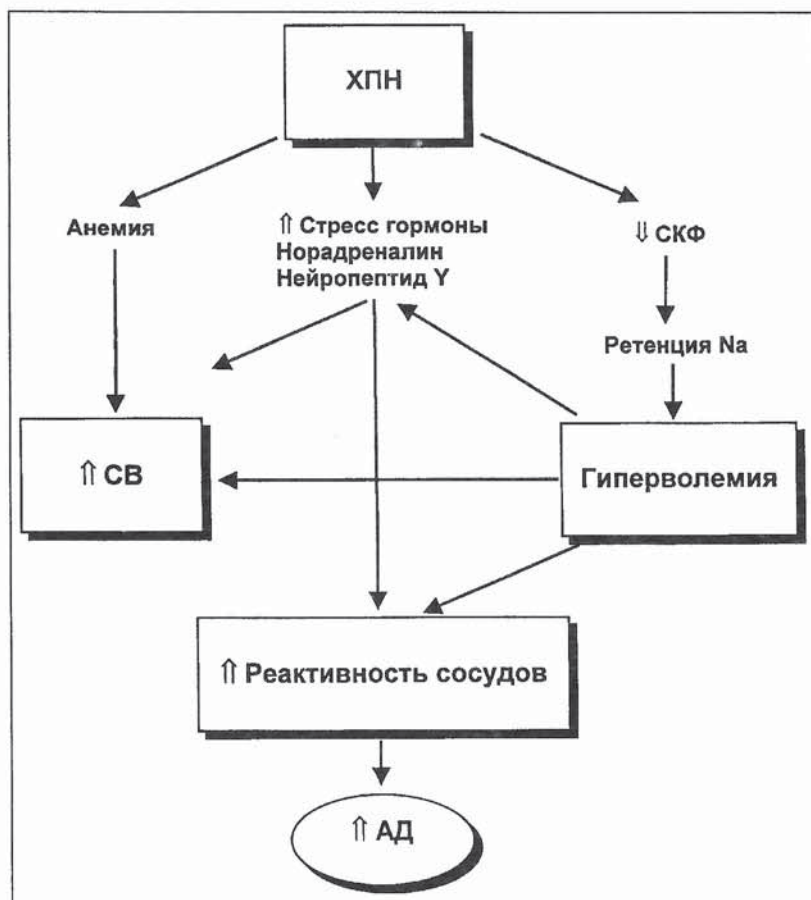


Схема 1. Генез объем-зависимой артериальной гипертензии.

нов (ангиотензина, катехоламинов, вазопрессина, сосудосуживающих гормонов эндотелия). Повышение уровня внутрисосудистого натрия сопровождается одновременным накоплением ионов кальция в цитозоле, что создает основу высокого общего периферического сопротивления (ОПС) и общего почечного сосудистого сопротивления (ОПСС), т. е. задержка натрия и воды почками оказывает воздействие на оба фактора регуляции АД — на величину СВ и на величину ОПС и ОПСС [2].

При заболеваниях почек выявляют много причин, вызывающих почечную задержку натрия. В первую очередь — это поражения почечных клубочков с последующим снижением массы действующих нефронов, активные воспалительные процессы в почечной паренхиме, нарушенная обработка натрия в нефроне с усилением реабсорбции электролита как в проксимальном, так и в дистальном канальцах и собирательной трубке. В последние годы обсуждается роль в генезе задержки натрия и первичных тубулоинтерстициальных нарушений.

Представленные данные делают понятным, почему гипотензивная терапия при ПГ должна начинаться с ограничения поваренной соли и назначения диуретиков.

Почечная гипертензия, не зависящая от объема, выявляется у 5—10% больных. При этом варианте гипертензии ОЦК, как правило, нормальный. В случае выявления его повышенных значений снижение повышенного ОЦК до нормы не восстанавливает давление крови до нормальных значений. Величина СВ также может быть повышенной или нормальной. В случае повышенного СВ снижение его также не нормализует АД. Причинный дефект повышения АД следует искать в нарушении сосудистого тонуса (схема 2).

Физиологическими регуляторами сосудистого тонуса являются вазоактивные гормоны — вазоконстрикторные гормоны (ангиотензин II, катехоламины, констрикторные гормоны эндотелия — эндотелины), которые находятся в физиологической взаимосвязи с сосудорасширяющими гормонами (кининами, простагландинами, кальцитонин-генсвязанным пептидом, сосудорасширяющими гормонами эндотелия).

При заболеваниях почек выявляют нарушение физиологических взаимосвязей в каждой из

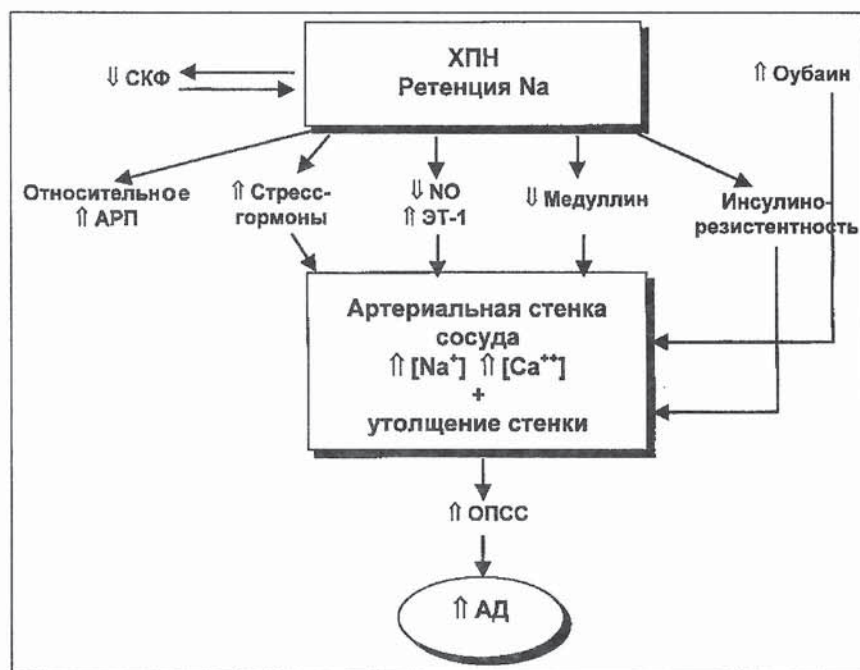


Схема 2. Генез объем-независимой артериальной гипертензии.

этих парных систем вазоконстриктор — вазодилататор в пользу активации вазоконстриктора.

Дисрегуляция прессорных и депрессорных гормональных систем. При почечной патологии причиной активации одного из сильнейших вазоконстрикторов — **ангиотензина II** — является одновременное воздействие на системы, определяющие секрецию ренина почками, двух факторов. С одной стороны, это задержка натрия в организме и соответствующее ей увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК), которые по законам физиологии подавляют секрецию ренина в ЮГА почки. Вместе с этим, имеется ишемия отдельных нефронов вследствие поражения приводящих сосудов почек, которая вызывает рост секреции ренина. В результате суммарное воздействие этих факторов приводит к развитию так называемой относительной гиперренинемии, т. е. повышенной активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС) для данной степени задержки натрия и данного объема ОЦК. В последние годы в генезе развития относительной гиперренинемии придают значение, в первую очередь, активации локально-почечной РАС, а также местному образованию ренина и ангиотензина II за счет экспрессии гена ренина в сосуды и ткани.

Физиологическая система почечных сосудорасширяющих гормонов представлена почечными простагландинами и калликреин-кининовой системой (ККС). Их физиологические свойства — расслабление сосудов и усиление экскреции натрия — противодействуют развитию артериаль-

ной гипертензии. Но при патологии почек синтез как простагландинов, так и кининов резко снижен; появились сообщения о роли генетических повреждений системы почечных рецепторов ККС, вносящих свой вклад в развитие почечной АГ.

Важную роль в генезе АГ играет и снижение продукции мозговым слоем почек сосудорасширяющего липида *медуллина*, эффекты которого подробно разрабатывались в работах Е.Е. Muirhead [4].

Еще один механизм развития гипертензии при патологии почек — это *повышение симпатической активности*. Давно было показано, что у больных с почечной недостаточностью повышена концентрация норадреналина в крови. Также был известен факт, что антиадренергические препараты эффективно снижают АД у больных с патологией почек, что свидетельствовало о повышении симпатической активности. Однако только в последних работах было показано, что склеротически измененная почка сама является источником сильных афферентных сигналов в гипоталамус (область головного мозга, нейрогенно контролирующая АД), под действием которых активируется секреция не только норадреналина, но и ранее не известного, еще более сильного, чем норадреналин, катехоламина — вазоактивного нейропептида Υ . Нейропептид Υ высвобождается вместе с норадреналином в периваскулярных нервных окончаниях. Он имеет более длительный, чем у норадреналина, период действия и одновременно катализирует секрецию других вазоконстрикторных гормонов.

При заболеваниях почек отмечают прямую зависимость активности ренина плазмы крови и уровня катехоламинов, что значительно усиливает констрикторные воздействия гормонов. Задержка натрия в организме повышает чувствительность сосудистой стенки к их прессорному влиянию. Кроме того, как показывают результаты экспериментальных и клинических исследований, при гипертензии происходит перенастройка барорецепторов, которая приводит к нарушению прессорного и депрессорного баланса с преобладанием последнего.

Повышенная активность симпатической нервной системы при заболеваниях почек сопровождается, как правило, вазоконстрикцией и повышением ОПС, а также формированием характерного гиперкинетического типа кровообращения.

Другой парой вазоактивных гормонов являются гормоны сосудистого эндотелия, роль которых в генезе ПГ в настоящее время активно изучается. Это, с одной стороны, *эндотелий-релаксирующий фактор* (NO) и, с другой, — самые мощные из известных на сегодня эндогенных вазоконстрикторов — *эндотелины*. В экспериментах показано, что блокада образования NO при-

водит к развитию АГ. Усиленный синтез NO из L-аргинина необходим для развития нормального натрийуретического ответа при нагрузке натрием. У сольчувствительных гипертензивных крыс ингибция образования NO приводит к росту АД, а последовательное введение L-аргинина сопровождается нормализацией АД. При ХПН выявляют резкое увеличение концентрации эндотелина-1 и угнетение высвобождения NO [5]. При фармакологической селективной блокаде рецепторов ET-1 in vivo определялась усиленная продукция NO, а АД значительно снижалось [1], т. е. при почечных заболеваниях дисрегуляция этой системы со снижением синтеза NO и увеличением концентрации в крови эндотелинов чревата развитием АГ за счет резкого возрастания ОПС, которое развивается на фоне усугубления задержки натрия в организме.

В процессе прогрессирования почечной недостаточности частота и тяжесть АГ возрастают, повышается роль задержки натрия и воды в патогенезе АГ, сохраняют свое значение и большинство других общих для всех АГ механизмов, включая повышенную выработку ренина сморщенными почками, истощение выработки ими депрессорных гормонов и дисрегуляцию гормонов эндотелия. Вместе с тем, особенности состояния — условия уремии — создают еще дополнительные факторы, которые способствуют возникновению и поддержанию АГ.

Так, в последние годы внимание исследователей, изучающих механизмы развития АГ при ХПН, привлекает к себе активация *перекисного окисления липидов*. Показано, что при ХПН резко увеличена активность свободных кислородных радикалов (что определяют по уровню малондальдегида), значительно снижена антиоксидантная активность и нарушена антиоксидантная ферментная система (супероксидная дисмутаза, глутатион-пероксидаза) [8].

Повышение свободных кислородных радикалов может потенцировать АГ, внося свой вклад в повышение ОПС за счет различных механизмов. В их числе: инактивация продукции NO, усиленное образование вазоконстрикторных метаболитов за счет окисления арахидоновой кислоты внутри клубочковых мембран, прямое вазоконстрикторное действие свободных кислородных радикалов, усиление фиброза и атеросклероза в сосудах.

В самое последнее время в литературе активно обсуждают в качестве концепции развития ХПН у пожилых больных, ранее не страдавших почечными заболеваниями или АГ, роль *ишемического повреждения почек*. Причиной развития ХПН у этой категории больных являлся генерализованный атеросклероз, повреждающий в том числе и микрососудистое русло почек, что приводило к развитию гломерулосклероза. При

этом отмечают тесную связь между выраженностью глобального атеросклероза и гломерулосклероза: последний выявлялся преимущественно у лиц с тяжелым и умеренным атеросклерозом.

У пожилых больных с ХПН ишемическое повреждение почечных сосудов часто является причиной развития тяжелой реноваскулярной гипертонии, которая при жизни, однако, как правило, остается недиагностированной. По большим статистикам, включающим в себя данные аутопсийных исследований, частота ее у лиц старше 50 лет возрастает до 15%, а по данным сводной статистики ЭДТА (1995) у лиц старше 65 лет — 21%.

Следовательно, при достаточной продолжительности жизни все факторы риска развития атеросклероза можно рассматривать как факторы риска развития хронического ишемического повреждения почек, приводящего к развитию АГ и ХПН.

Проблема *генных нарушений* в генезе ПГ находится сейчас в стадии активного изучения. Выше уже указывалось на патогенетическую роль экспрессии гена ренина, генных нарушений в рецепции гормонов ККС. Имеются сообщения о генных нарушениях фермента NO-синтазы, рецепторов эндотелинов. Пристальное внимание исследователей привлечено к полиморфизму гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), как к фактору развития и становления почечной гипертонии, так и как к фактору, определяющему тяжесть ПГ, степень поражения органов-мишеней и определяющему темп прогрессирования почечной недостаточности.

Обобщая данные о патогенезе ПГ, следует подчеркнуть, что каждый из представленных механизмов — нарушения водно-электролитного баланса, активация прессорной и снижение депрессорной гормональной активности — может быть единственной причиной развития ПГ, однако у большинства больных с нефропатиями патогенез ПГ связан с сочетанным воздействием нескольких факторов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aiello S., Remuzzi G., Noris M. Nitric oxide/endothelin balance after nephron reduction // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 53. — Suppl. 65. — P. S63—S67.
2. MacGregor G.A. Salt: blood pressure, the kidney and other harmful effects // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 2471—2479.
3. Meyrier A., Hill G.S., Simon P. Ischemic renal diseases: New insights into old entities // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 54. — P. 2—13.
4. Muirhead E.E. Antihypertensive functions of the kidney // *Hypertension.* — 1980. — Vol. 2. — P. 444—464.
5. Napoli C., Di Gregorio S., Sorice P. et al. High prevalence of myocardial ischemia and vasoconstrictive hormonal release in hypertension during chronic renal failure // *Nephron.* — 1997. — Vol. 76. — P. 434—444.
6. Ritz E. (Ритц Е.) Артериальная гипертония при заболеваниях почек // *Современная нефрология.* — М., 1997. — С. 103—114.
7. Swales J.D. The kidney and control of blood pressure // *Oxford textbook of clinical nephrology/* Ed. A.M. Davison et al. — Oxford University Press, 1998. — Part. 9.2. — P. 1413—1443.
8. Vaziri N.D., Oveisi F., Ding Y. Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis of uremic hypertension // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 53. — P. 1748—1754.

© Ж. Шанар, 2000
УДК 616.12-008.331.1-085-06:616.61

Ж. Шанар

ДЛИТЕЛЬНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА БОЛЬНЫМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ОСТРУЮ ПОЧЕЧНУЮ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ВСЛЕДСТВИЕ ЛЕЧЕНИЯ ИНГИБИТОРАМИ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

J. Chanard

LONG-TERM FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE RENAL FAILURE DUE TO TREATMENT WITH AN ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME

Франция

ВВЕДЕНИЕ

Показано, что ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы эффективны в отношении повреждающих последствий гипертонии и сердечно-сосудистой недостаточности. В настоящее время ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) широко используются и хорошо переносятся больными. Развитие острой почечной недостаточности (ОПН) — самого тяжелого осложнения при их применении — напрямую связано с гемодинамическими нарушениями, возникающими при применении ингибиторов АПФ. Причиной острой почечной недостаточности является снижение внутривисцеральной перфузии из-за блокады вазоконстрикторного воздействия ангиотензина II на эфферентные артериолы почки. Больные с двусторонним стенозом почечных артерий представляют особый риск для развития ОПН. Совсем недавно, в связи с широким назначением ингибиторов АПФ больным с застойной сердечной недостаточностью, стали наблюдать развитие ОПН и при отсутствии стеноза почечных артерий, в генезе ее обсуждают роль гиповолемии и отрицательного натриевого баланса. В отдельных случайных сообщениях ссылаются на развитие ОПН при остром интерстициальном нефрите или тромбозе почечной артерии.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Острая почечная недостаточность, которая может развиваться у больных со стенозом почечной артерии, — хорошо изученное осложнение терапии ингибиторами АПФ. В настоящее время увеличивается выявляемость ОПН у больных с сердечной недостаточностью без стеноза почечной артерии, что связано с тем, что АПФ-ингибиторы широко используются для лечения этих

состояний. Клинические проявления ОПН варьируют от транзитной олигурии и часто недиагностированного увеличения концентрации креатинина в крови до явной анурии. Частота развития выраженной азотемии, как проявления осложнения терапии ингибиторами АПФ, остается неуточненной. Примерно у $1/3$ больных с двусторонним стенозом почечной артерии после начала лечения ингибиторами отмечают рост креатинина крови. У больных с гипертонией или с сердечной недостаточностью, не имеющих стеноза почечной артерии, частота развития ОПН не изучена. За последние 5 лет ОПН, причинно связанная с применением АПФ-ингибиторов, составила 9% от всех случаев ОПН, потребовавших госпитализации в отделение почечной интенсивной терапии нашего института. Из этих больных в 11% случаев потребовалось применение гемодиализа, что свидетельствует о том, что не всегда почечные нарушения, связанные с применением ингибиторов АПФ, являются функциональными и обратимыми и что возникшая в этих ситуациях длительная гипотензия может привести к развитию острого канальцевого некроза.

Таблица 1

Больные, получающие ингибиторы АПФ по поводу артериальной гипертензии (группа 1) и по поводу сердечной недостаточности (группа 2)

Причины ОПН	Все пациенты (n=64)	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=19)	p
Дегидратация	57	41 (91%)	16 (84%)	НД
Лечение диуретиками	49	33 (72%)	16 (84%)	НД
Потеря жидкости через ЖКТ	36	26 (58%)	10 (53%)	НД
Стеноз почечной артерии	12	10 (22%)	2 (10%)	НД
Пациенты, нуждающиеся в гемодиализе	7	4 (9%)	3 (16%)	НД

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ОПН

Дегидратация, связанная с потерей желудочно-кишечной жидкости или применением больших доз петлевых диуретиков, является основным фактором риска развития ОПН при применении ингибиторов АПФ. При этом наблюдается снижение клубочкового фильтрационного давления, поскольку нарушается гомеостатическая адаптация ренин-ангиотензиновой системы. Риск может быть сведен к минимуму при быстром восполнении объема жидкости в сосудах, особенно у пожилых людей.

ФАКТОРЫ РИСКА ОПН И ВЫЖИВАЕМОСТЬ

В течение 5 лет наблюдали 64 больных, госпитализированных в отделение интенсивной терапии университетского госпиталя Реймса, с развившейся ОПН вследствие приема АПФ-ингибиторов (табл. 1). Из них 45 больных получали лечение АПФ-ингибиторами по поводу артериальной гипертензии (группа 1) и 19 — по поводу сердечной недостаточности (группа 2). Средний возраст составлял $71,2 \pm 11,6$ лет. Выраженная

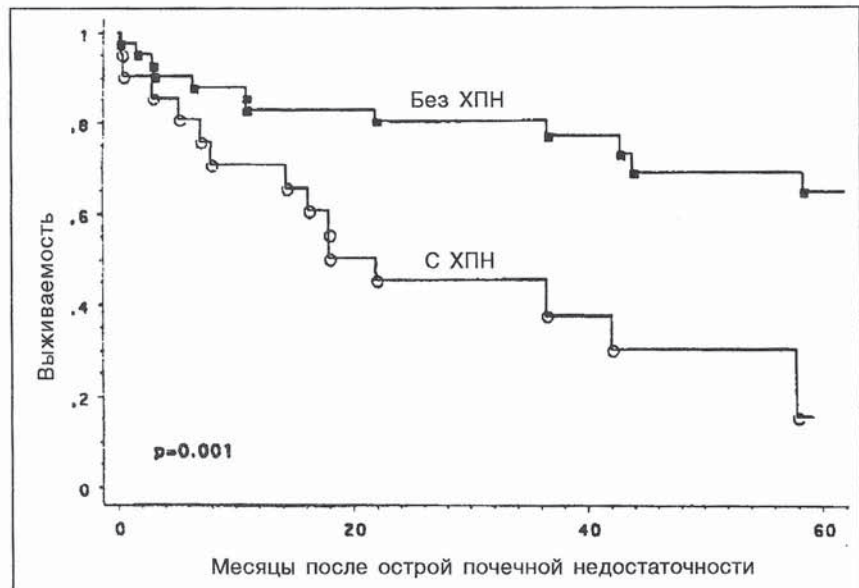


Рис. 1. Выживаемость больных после эпизода острой почечной недостаточности. Предшествующая хроническая недостаточность обычно приводила к значительному увеличению смертности.

Таблица 2

Динамика креатинина плазмы крови у больных с острой почечной недостаточностью, развившейся на фоне применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента

Группы	Креатинин плазмы (мкмоль/л)						
	Исходно	1 мес	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Все больные	134 ± 72 (n=64)	157 ± 89 (n=61)	160 ± 112 (n=44)	143 ± 88 (n=36)	174 ± 177 (n=29)	171 ± 203 (n=19)	113 ± 21 (n=13)
Группа 1 (гипертензия)	128 ± 53 (n=45)	150 ± 75 (n=44)	151 ± 80 (n=37)	146 ± 93 (n=32)	181 ± 190* (n=25)	180 ± 122 (n=16)	113 ± 22 (n=12)
Группа 2 (сердечная недостаточность)	146 ± 104 (n=19)	175 ± 119 (n=17)	208 ± 220 (n=7)	120 ± 36 (n=4)	119 ± 31 (n=4)	119 ± 4 (n=3)	120 (n=1)

* Креатинин плазмы составлял 1000 мкмоль/л у 2 больных на гемодиализе.

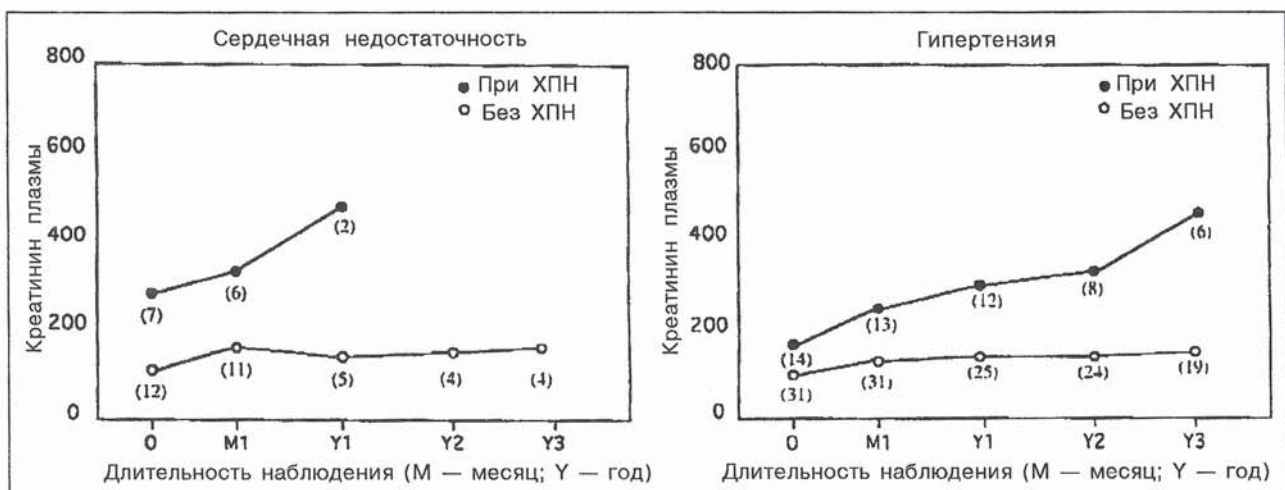


Рис. 2. Динамика концентрации креатинина плазмы крови у обследованных больных.

дегидратация отмечалась у 91% больных группы 1 и 84% — из группы 2. Гиповолемия была вызвана диуретиками или потерей жидкости через желудочно-кишечный тракт. Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерий единственной почки отмечался у 22% и 10% больных 1-й и 2-й группы, соответственно. Вероятность выживания составляла 91% и 49% через 1 год и 64% и 18% — через 5 лет для 1-й и 2-й группы, соответственно (рис. 1). ОПН потребовала лечения гемодиализом у 7 больных, но ни один из них не стал диализ-зависимым. У подгруппы больных с предшествующей хронической почечной недостаточностью все пациенты (кроме одного из группы 2) умерли через 2 года. В обеих группах после разрешения ОПН концентрация креатинина плазмы крови вернулась к исходному уровню и состояние почечных функций не ухудшилось (табл. 2; рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И РЕКОМЕНДАЦИИ

Лечение АПФ-ингибиторами у больных с гипертензией или выраженной сердечной недостаточностью может вызвать ОПН в том случае,

если провоцируется состояние острой гипотензии. У пожилых больных опасны состояния, вызывающие дегидратацию — рвота, диарея, которые приводят к гемодинамической нестабильности. Острый канальцевый некроз более часто развивается у лиц с затянувшейся гипотонией. Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки встречался реже, чем диффузная внутривисочечная микроангиопатия. Клинически ОПН, вызванная применением АПФ-ингибиторов, была полностью обратима и не вызывала прогрессивного ухудшения функции почек, вне зависимости от того, имелась ли у больного предшествующая хроническая почечная недостаточность. Учитывая благоприятный почечный прогноз при ОПН, связанной с ингибиторами АПФ, проведение биопсии почки не рекомендуется, даже в случаях, требующих проведения гемодиализа. Риск развития ОПН у лиц, получающих ингибиторы АПФ, может быть сведен к минимуму при использовании небольших доз препарата, не приводящих к снижению клубочковой перфузии. Необходимо также исключить гипотонию и дегидратацию при использовании диуретиков.

© М.Лавиль, 2000
УДК 616.12-008.331.1-085:616.61-008.64-036

М. Лавиль

РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

M. Laville

ROLE OF HYPERTENSION IN THE PROGRESSION OF RENAL FAILURE, AND THE EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Франция

Гипертония, связанная с патологией почек, является важным фактором прогрессирования заболевания почек. Основными причинами смертности у этих пациентов являются сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность) или нарушения мозгового кровообращения. Поэтому ранняя и эффективная терапия гипертонии у больных с заболеваниями почек — это необходимая мера не только для замедления прогрессирования патологии почек, но и для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности до и после заместительной почечной терапии.

Распространенность гипертонии при заболеваниях почек в зависимости от типа нефропатии и степени почечной недостаточности. Гипертония, развившаяся вследствие паренхиматозного поражения почек, составляет около 5% от всех случаев гипертонии. Распространенность достигает 70% у больных с острыми сосудистыми или клубочковыми нефропатия-

ми, например, при остром постстрептококковом нефрите. При хронических заболеваниях частота гипертонии становится выше при прогрессировании заболевания до стадии хронической почечной недостаточности. Гипертония развивается раньше при поликистозе почек и при пролиферативном гломерулонефрите, даже до повышения креатинина сыворотки крови, в отличие от интерстициального нефрита, где потери натрия с мочой замедляют развитие гипертонии. У взрослых пациентов гипертония обнаруживается приблизительно у 30% — при мезангиокапиллярном гломерулонефрите, у 20% — при хроническом пиелонефрите, достаточно часто — при фокальном гломерулосклерозе, IgA-нефропатии и мембранозной нефропатии, особенно в случае снижения СКФ. У пациентов, нуждающихся в почечной заместительной терапии, частота гипертонии составляет 78% при хроническом гломерулонефрите, 100% — при гипертоническом нефросклерозе, около 80% — при диабетической нефропатии.

На рис. 1 представлены данные скорости прогрессирования различных заболеваний почек.

Влияние гипертонии на прогрессирование патологии почек, клинические и патофизиологические аспекты. Результаты нескольких недавних исследований показали достоверную взаимосвязь между высоким уровнем артериального давления и быстрым снижением СКФ. Это соотношение особенно драматично при диабетической нефропатии, при которой повышение систолического давления на 20 мм рт. ст. приводит к двукратному ускорению падения СКФ. В исследовании “Модификация диеты и заболевания почек” вли-

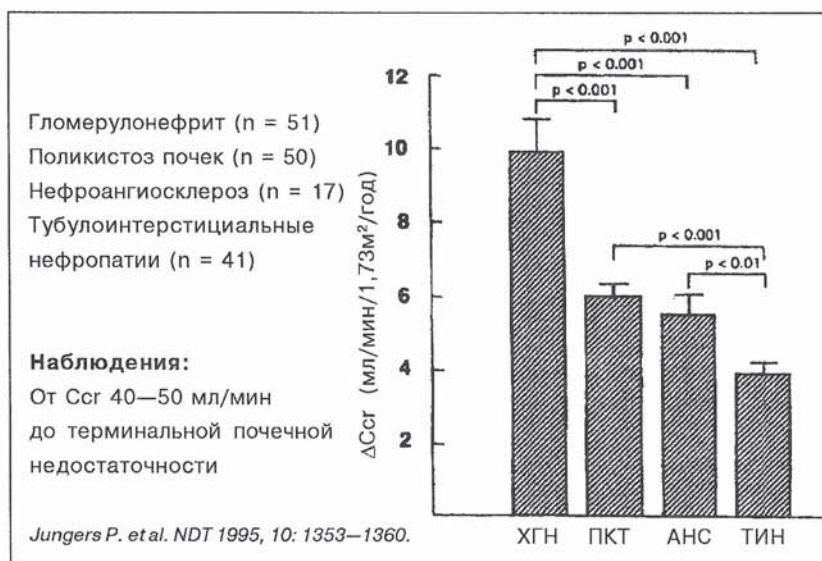


Рис.1. Скорость прогрессирования почечной недостаточности.

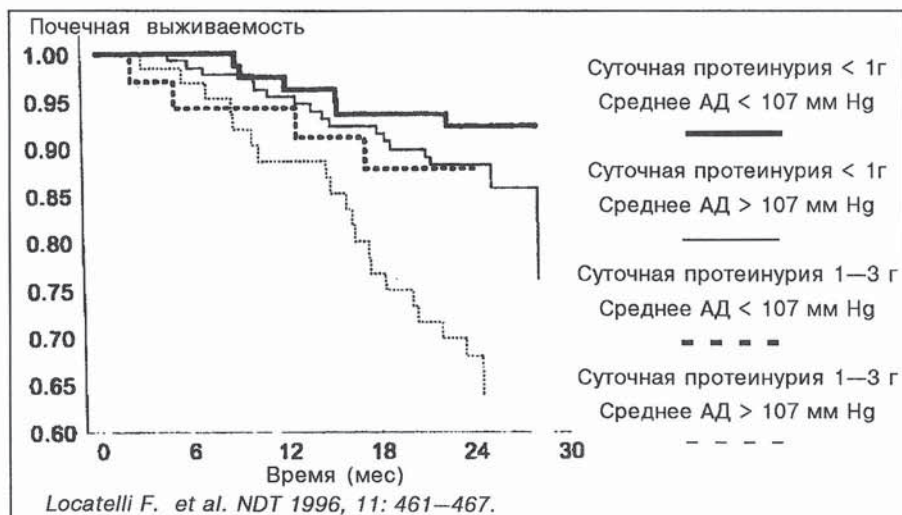


Рис. 2. Связь АД с протеинурией.

яние АД на прогрессирование зависело в основном от уровня среднего и систолического АД. Протеинурия также оказывала влияние на частоту развития гипертензии и эффективность лечения (рис. 2). Так, протеинурия свыше 1 г/сут являлась маркером быстрого прогрессирования патологии почек. По степени снижения протеинурии в течение первых нескольких месяцев от начала лечения можно судить об эффективности антигипертензивного лече-

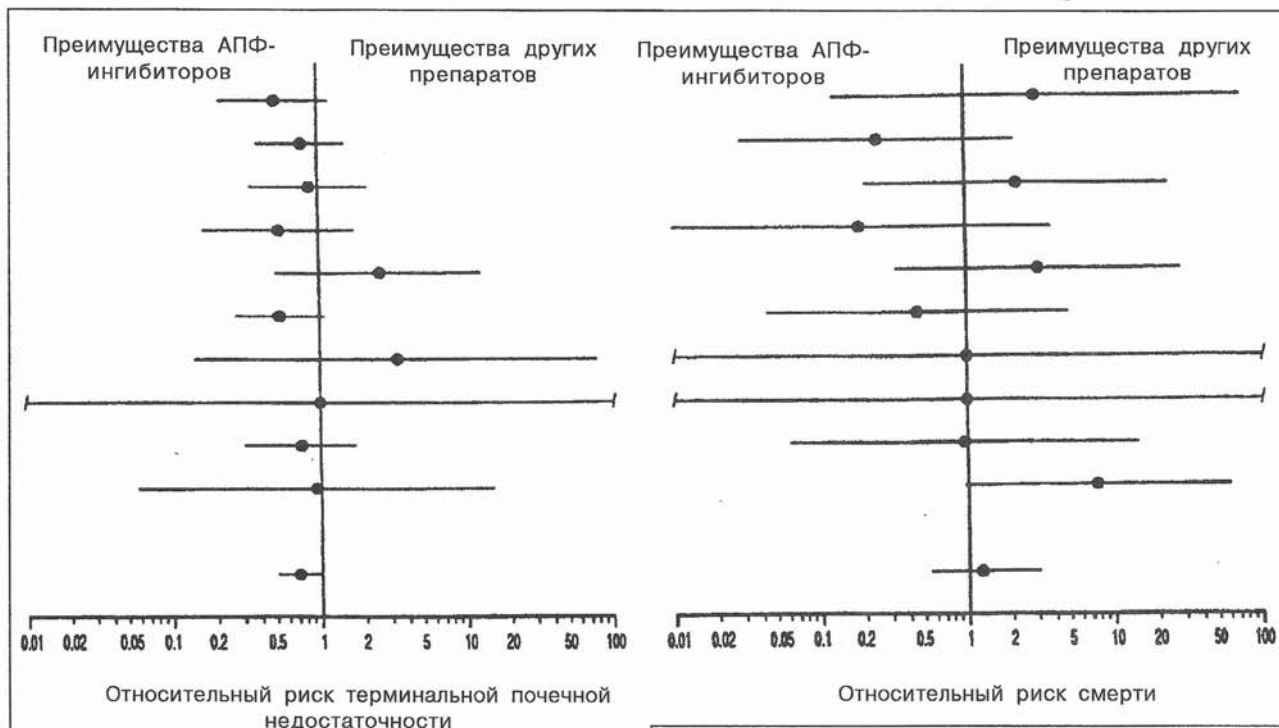


Рис. 3. Мета-анализ влияния АПФ-ингибиторов.

ния. Пациенты негроидной расы имеют более высокий риск быстрого прогрессирования патологии почек, чем белой расы.

До сих пор механизмы, посредством которых системная гипертензия ускоряет прогрессирование патологии почек, полностью не изучены. В экспериментальных исследованиях показано, что важную роль в этом процессе играет внутрискелетное капиллярное давление, которое повышается в ответ на потерю массы действующих нефронов и вызывает склеротические изменения ткани почек. Цепь событий представляется следующим образом: повышенная проницаемость

Исследование (ссылка)	Страна	Год	Число пациентов
Zucchelli и соавт. [7,8]	Италия	1992	121
Kamper и соавт. [9]	Дания	1992	70
Brenner и соавт. *	США	1993	112
Toto и соавт. *	США	1993	124
van Essen и соавт. *	Голландия	1994	103
Hannedouche и соавт. [10]	Франция	1994	100
Bannister и соавт. [11]	Австрия	1994	51
Himmelmann и соавт. [14]	Швеция	1995	260
Becker и соавт. [12] и Ihle и соавт. [13]	Австрия	1996	70
Maschio и соавт. [6]	Европа	1996	583
Всего			1594

Giatras I. et al. Ann Intern Med 1997, 127: 337–345.

капилляров клубочков для макромолекул плазмы крови, включая факторы роста, приводит к пролиферации клубочковых и тубулоинтерстициальных клеток и затем к фиброзу. Генетический контроль экспрессии факторов роста может частично объяснить этнические и индивидуальные различия в скорости прогрессирования.

Лечение артериальной гипертензии и его влияние на прогрессирование и выживаемость. Выбор терапии и мониторинг. Ряд проспективных исследований у больных с почечной гипертензией сравнил эффективность АПФ-ингибиторов, плацебо и других классов антигипертензивных препаратов. Мета-анализ этих исследований (вне зависимости от наличия диабетической или недиабетической нефропатии) показал, что наиболее эффективными препаратами в отношении снижения АД, протеинурии, замедления темпов снижения СКФ являются ингибиторы АПФ (в отличие от традиционной терапии). Однако эти препараты не повышали выживаемость больных (рис. 3).

Наиболее вероятно, что АПФ-ингибиторы особенно эффективны при протеинурии более 3 г/сут. Подчеркивается необходимость снижения АД у больных с хронической почечной недостаточностью до уровня не более 130/85 мм рт. ст. Высокая эффективность АПФ-ингибиторов может отчасти объясняться их дилатирующим воздействием на эфферентную артериолу клубочков, вследствие чего снижается внутриклубочковое гидростатическое давление. Недавние исследования показали, что эти препараты также

оказывают воздействие на ростовые факторы, задействованные в пролиферации интерстициальных клеток и накоплении матрикса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy // *New Eng. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, № 20. — P. 1456—1462.
2. Hannedouche T., Landais P., Goldfarb B. et al. Randomised controlled trial of enalapril and beta blockers in non-diabetic chronic renal failure // *Brit. Med. J.* — 1994. — Vol. 309, № 6958. — P. 833—837.
3. Maschio G., Alberti D., Janin G. et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency // *New Eng. J. Med.* — 1996. — Vol. 334. — P. 939—945.
4. Jungers P., Hannedouche T., Itakura Y. et al. Progression rate to end-stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1995. — Vol. 10. — P. 1353—1360.
5. Locatelli F., Marcelli D., Comelli M., Alberti D. et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1996. — Vol. 11. — P. 461—467.
6. Giatras I., Lau J., Levey A.S. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: A meta-analysis of randomized trials // *Ann. Intern. Med.* — 1997. — Vol. 127, № 5. — P. 337—345.
7. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352, № 9136. — P. 1252—1256.
8. Ruggenenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria // *Lancet.* — 1999. — Vol. 354, № 9176. — P. 359—364.

© В. М. Ермоленко, 2000
УДК 616.36-038:616.12-008.331.1:616.61-008.64

В. М. Ермоленко

ЭРИТРОПОЭТИН И ГИПЕРТОНΙΑ У БОЛЬНЫХ С ПРЕДИАЛИЗНОЙ ХПН

V.M.Ermolenko

ERYTHROPOIETIN AND HYPERTENSION IN PATIENTS WITH PRE-DIALYSIS CHRONIC RENAL FAILURE

Россия

Коррекция анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рчЭРП) у больных на терапии, замещающей выделительную функцию почек, вызывает положительные сдвиги в различных органах и системах, улучшая качество жизни. Например, у диализных больных на фоне ЭРП-терапии уменьшаются сердечный выброс, размеры левого желудочка, его масса, частично корригируется диастолическая дисфункция (таблица).

Вместе с тем, у 20—30% больных, получающих рчЭРП, развивается или усугубляется артериальная гипертензия (АГ), способная вызвать ряд тяжелых осложнений, самым серьезным из которых считается гипертоническая энцефалопатия с судорожным синдромом. Последняя достаточно часто наблюдалась в первые годы применения рчЭРП и в ряде случаев являлась причиной летального исхода.

В происхождении ассоциированной с ЭРП-терапией АГ имеют значение устранение гипоксической вазодилатации, увеличение вязкости крови, повышение в плазме концентрации эндотелина, ингибция синтеза оксида азота, повышение чувствительности сосудов к норадреналину, ангиотензину II и другим вазоконстрикторам. У больных в результате лечения уменьшается плотность α -адренорецепторов в сосудистой стенке, что предрасполагает к вазоконстрикции [4]. Недавно ЭРП-рецепторы были обнаружены на эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, что объясняет прямой вазоконстрикторный эффект препарата и эффективность его применения при различных видах шока. На клеточном уровне АГ, индуцируемая рчЭРП, реализуется через повышение концентрации внутриклеточного кальция [6].

Аналогичное влияние рчЭРП оказывает на сердечно-сосудистую систему у больных с преддиализной ХПН. Таким образом, анемия у больных с остаточной функцией почек является прямым показанием для назначения рчЭРП, однако, прежде чем это положение стало аксиомой, было необходимо решить ряд вопросов: не влия-

ет ли отрицательным образом лечение на внутрипочечную гемодинамику и протеинурию, и может ли ассоциированная с рчЭРП АГ ускорять прогрессирование ХПН.

Известно, что повышение гематокрита может отрицательно воздействовать на внутрипочечную гемодинамику. Так, при развитии анемии любого генеза в большей степени повышается почечный кровоток, нежели клубочковая фильтрация, вследствие чего фильтрационная фракция снижается. Напротив, при коррекции анемии фильтрационная фракция увеличивается, и развивающаяся гиперфильтрация, особенно в ремнантных нефронах, может ускорить прогрессирование ХПН.

Увеличение вязкости крови сопровождается повышением давления в перитубулярных капиллярах и, в конечном итоге, приводит к увеличению гломерулярной проницаемости и массивной протеинурии. Таков, в частности, механизм развития нефротического синдрома и последующего гломерулосклероза у больных с врожденными "синими" пороками сердца. У больных с преддиализной ХПН повышение под влиянием рчЭРП вязкости крови может увеличить протеинурию, что прогностически также неблагоприятно.

Первые экспериментальные исследования о влиянии рчЭРП на остаточную функцию почек у

Показатели гемодинамики у 25 больных на перитонеальном диализе ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	До лечения	После лечения	p
КДР, мм	48,1 $\pm$ 1,3	45,6 $\pm$ 2,25	< 0,05
КСР, мм	30,4 $\pm$ 2,7	27,6 $\pm$ 3,4	
КДО, мл	116,0 $\pm$ 16,5	97,9 $\pm$ 11,8	< 0,05
КСО, мл	39,3 $\pm$ 5,1	33,6 $\pm$ 5,4	< 0,05
УО, мл	69,3 $\pm$ 4,8	65,5 $\pm$ 4,6	
МО, л/мин	5,8 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 0,5	< 0,05
ФВ, %	65,9 $\pm$ 4,5	69,1 $\pm$ 3,7	< 0,05
Е/Ф митр.	0,6 $\pm$ 0,1	0,82 $\pm$ 0,1	< 0,05

крыс, казалось, подтверждали сомнения о целесообразности использования рчЭРП у больных с консервативной стадией ХПН.

Согласно D. Garcia и соавт. [2], у крыс после субтотальной нефрэктомии повышение гематокрита на фоне введения рчЭРП сопровождалось усилением гломерулосклероза и аgravацией АГ. К аналогичным выводам пришли H. Lafferty и соавт. [3], использовавшие крыс с ДОКА-солевой гипертензией.

В то же время, последующие экспериментальные [1] и мультицентровые клинические исследования не только развеяли все сомнения, но и подтвердили эффективность и безопасность использования рчЭРП у больных с преддиализной ХПН. Была также продемонстрирована способность рчЭРП за счет уменьшения ишемии почечной ткани замедлять прогрессирование почечной недостаточности. Выяснилось также, что у большинства больных, несмотря на коррекцию анемии (целевой гематокрит более или равный 36% достигался в 79—87%), АД заметно не повышается, не приводя в действие важнейший фактор прогрессирования. Все же, по данным J. Portoles и соавт. [5], у больных с АГ после 6 мес лечения рчЭРП при суточном мониторингировании отмечается некоторое повышение систолического АД по сравнению с исходным уровнем, не выявляемое при эпизодическом измерении.

Таким образом, можно с полным основанием утверждать о целесообразности применения рчЭРП в додиализной ХПН, однако следует

учитывать, что у ряда больных с предшествующей АГ лечение утяжеляет гипертензивный синдром. У таких больных требуется настойчивая антигипертензивная терапия, предотвращающая негативное влияние АГ на остаточную функцию почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bellizzi V., Sabbatini M., Fuiano G. et al. The impact of early normalization of haematocrit by erythropoietin on renal damage in the remnant kidney model // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1998. — Vol. 13. — P. 2210—2216.
2. Garcia D., Anderson S., Rennke H., Brenner B. Anemia lessens and its prevention with recombinant human erythropoietin worsens glomerular injury and hypertension in rats with reduced renal mass // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1988. — Vol. 85. — P. 6142—6146.
3. Lafferty H., Garcia D., Rennke H. et al. Anemia ameliorates progressive renal injury in experimental DOCA-Salt hypertension // *J. Amer. Soc. Nephrol.* — 1991. — Vol. 1. — P. 1180—1185.
4. Myller R., Steffen H.M., Brunner R. et al. Changes in the alpha adrenergic system and increase in blood pressure with recombinant human erythropoietin therapy for renal anemia // *Clin. Invest. Med.* — 1991. — Vol. 14. — P. 614—622.
5. Portoles J., Torraldo A., Martin P. et al. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.* — 1997. — Vol. 29. — P. 541—548.
6. Schiff H. Correlation of blood pressure in end-stage renal disease with platelet cytosolic free calcium concentration during treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin // *Int. J. Artif. Organs.* — 1992. — Vol. 15. — P. 343—348.

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

- Передовые статьи
- Обзоры и лекции
- Оригинальные статьи
- Краткие сообщения
- Наблюдения из практики
- Методические сообщения

• Дискуссия и информация (рецензии, письма в редакцию, сообщения о планах проведения конференций, симпозиумов, съездов по нефрологии в России и за рубежом, отчеты о них, аннотации новых книг по нефрологии и т. д.).

- Реклама

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

Статьи должны быть написаны на русском языке и напечатаны в 2 экземплярах на одной стороне листа белой непрозрачной бумаги формата А4 (297×210 мм) на пишущей машинке с четким шрифтом или принтере, через 2 интервала с полями: сверху 20 мм, слева 30 мм, справа 10 мм, снизу 25 мм.

Все статьи, направленные в журнал из Российской Федерации, должны сопровождаться актами экспертизы.

Объем статьи не должен превышать: передовая статья — 22 страницы; обзор, лекция — 15 страниц; оригинальная статья — 10 страниц; краткие сообщения, заметки из практики, методические сообщения — 5 страниц; заметки из раздела «Дискуссия и информация» — 3 страницы.

Редакция оставляет за собой право предложить авторам внести исправления в присланную статью или сократить ее (до краткого сообщения).

Необходимо также представить дискету с текстом статьи. Дискета должна быть 3,5-дюймовая. Текстовый файл должен иметь расширение, соответствующее тому редактору, в котором он был набран (.TXT или .DOC); в нем не должно быть переносов; имена файлов должны быть латинскими. Желательно не выравнивать правую границу текста; не делать в набранном тексте никаких выделений (полужирный шрифт, курсив и т. д.) — всё, что Вы хотели бы выделить, отмечайте в распечатке; не вводите небуквенные и нецифровые символы (квадраты, кружки и т. д.); не нумеровать страницы.

Статьи, направленные в журнал, должны иметь следующие разделы.

1. Титульный лист (печатается на отдельной странице). Включает инициалы и фамилии авторов, название статьи, 4—5 ключевых слов по теме работы. Титульный лист должен быть подписан всеми авторами статьи.

2. Реферат (печатается на отдельной странице). Отражает цель, основные методы исследования, важнейшие результаты. Объем его не должен превышать 200 слов. Необходимо приложить перевод реферата, название статьи и ключевые слова на английском языке.

3. Сведения об авторах (печатаются на отдельной странице). Включают фамилию, имя и отчество (полностью), место работы, должность, ученую степень и звание, почтовый адрес и телефон каждого автора статьи. Следует указать, с кем из авторов редакция может вести переписку.

4. Основной текст оригинальной статьи включает следующие подразделы, расположенные в таком порядке: введение; пациенты и методы (материал и методы для экспериментальных работ); результаты; обсуждение; заключение.

Рубрикация обзора или лекции может быть произвольной.

5. Список литературы (печатается с новой страницы) составляется в алфавитном порядке, сначала работы отечественных авторов, затем иностранных. Работы отечественных авторов, опубликованные на иностранных языках, помещаются среди работ иностранных авторов, а работы иностранных авторов, опубликованные на русском языке, — среди работ отечественных авторов.

Список литературы оформляется в соответствии с действующим ГОСТом 7.1-84. Если цитируются несколько работ одного автора, их нужно располагать в хронологическом порядке.

В статьях, написанных более чем 4 авторами, указываются фамилии первых трех из них, а далее ставится «и др.». При 4 авторах указываются все фамилии.

Названия отечественных журналов следует приводить в общепринятых сокращениях, иностранных — в рекомендованных «Index Medicus».

Литература, цитируемая в статье, дается нумерацией в квадратных скобках (например [1]). Фамилии иностранных авторов, упоминаемые в тексте статьи, даются в оригинальной транскрипции.

6. Таблицы. Каждая таблица должна иметь номер, название и печататься на отдельной странице. Все графы в таблицах также должны иметь заголовок, сокращения слов в таблицах допускается только в соответствии с требованиями ГОСТа 1-5-68.

При представлении текста статьи на дискете таблицы следует записывать в отдельный файл (т.е., если статья содержит таблицы, желательно иметь 2 файла: текст без таблиц и отдельно таблицы). При наборе таблиц не надо использовать никакие символы, имитирующие линейки (псевдографику, дефис или символ подчёркивания). Следует набирать только информационную часть.

7. Рисунки должны быть выполнены в 2 экземплярах на одной стороне отдельных листов непрозрачной белой бумаги или ватмана размером не более 20×30 см черной тушью, микрофотографии и рентгенограммы — на глянцевой бумаге (холодный глянecь). На обратной стороне каждого рисунка карандашом указываются фамилия первого автора, название статьи, номер рисунка и отмечаются верх и низ. На рисунках должно быть минимальное количество обозначений, все пояснения выносятся в подписи.

Данные, представленные на рисунках, не должны дублировать таковые в таблицах. Место каждой таблицы или рисунка в тексте отмечается на полях.

Рисунки могут также представляться на дискетах в форматах *.PCX, *.TIF, *.BMP, *.JPG.

8. Подписи к рисункам (представляются на отдельной странице). В подписях к микрофотографиям должны быть указаны увеличение, способ окраски или импрегнации.

В материалах, направляемых в журнал, должна быть использована система СИ, за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других мерах.

Все сокращения, используемые в статье, должны быть расшифрованы, кроме символов химических элементов, сокращенных названий метрических единиц.

